

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FS77-78212, March 27, 2020

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне – 1785

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region» from
10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results of
dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.
The serial number of the journal in the List is 1785

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается
только с разрешения редакции. При использовании материалов
ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов
может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность рекламной информации.
Журнал распространяется среди широкого круга практикующих
врачей на специализированных выставках, тематических
мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических
учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with
permission of the publisher. Reference to the journal required to use
materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial
opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising
information. Journal is distributed among doctors on specialized
exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and
subscription.

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 14.10.2024
Дата выхода: 21.10.2024
Свободная цена
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation
Passed for printing: 14 October 2024
Date of issue: 21 October 2024
Free price
Number of copies: 2 000

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Самара, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Гордеев Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, доцент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества (Барнаул, Россия)

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней пост-дипломного образования КФУ, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Поляков Сергей Львович — доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» МЗ Республики Беларусь (аг. Лесной, Республика Беларусь)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижегород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижегород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университета» (Пенза, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель
Куликов Виктор Дмитриевич (Ульяновск)
Вертянкин Сергей Викторович (Саратов)
Гамаюнов Сергей Викторович (Нижегород)
Измайлов Аделя Альбертович (Уфа)
Кудряков Лев Александрович (Оренбург)
Бакин Сергей Анатольевич (Киров)
Акишина Зинаида Васильевна (Пермь)

Веснушкин Георгий Михайлович (Саранск)
Прокопьев Сергей Анатольевич (Чебоксары)
Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)
Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)
Столяров Антон Анатольевич (Пенза)
Заварзин Виктор Геннадьевич (Ижевск)
Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Boichuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

Georgiy Chernev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2047-963X (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Sergey S. Gordeev — D. Sc. (Medicine), leading researcher, Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imyanitov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of Kazan (Volga Region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Sergey L. Polyakov — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the N.N. Aleksandrov National Cancer Center (Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Moscow, Russia)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University (Penza, Russia)

Evgeniy L. Choynzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRMC of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Viktor D. Kulikov (Ulyanovsk)

Sergey V. Vertyankin (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudyakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Zinaida V. Akishina (Perm)

Georgiy M. Vesnushkin (Saransk)

Sergey A. Prokopen (Cheboksary)

Andrey E. Orlov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Anton A. Stolyarov (Penza)

Viktor G. Zavarzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Клинические исследования и опыт в онкологии

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Хачатурян, А.А. Куфелкина
«Спасительная» лучевая терапия после радикальной простатэктомии: результаты 15-летней клинической практики.....9

Б.И. Гатауллин, И.Г. Гатауллин, Р.Г. Биктемирова
Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в странах БРИКС: сравнительный анализ и возможности сотрудничества.....18

Р.И. Кунафина, И.В. Асфандиярова, М.В. Логинова, Д.Д. Сакаева
Особенности проведения химиотерапии при метастатическом раке мочевого пузыря в клинической практике.....27

К.В. Меньшиков, Д.О. Липатов, А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, Р.Р. Абдеев, К.И. Мурзаханова, А.Д. Ибрагимова
Применение леватиниба в реальной клинической практике. Опыт Республики Башкортостан.....32

Д.В. Уклонская, В.Е. Черешнева, Е.С. Бердникович
Роль преадаптации и адаптации в коррекции речевых нарушений.....43

Обзор литературы

И.И. Абдуллин, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Е.В. Попова, О.Н. Липатов
Сорафениб при ГЦК: реальная клиническая практика. Обзор литературы.....50

А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев, В.А. Пушкарев, М.Р. Мухаметдинов
Хирургические методы лечения рака молочной железы: исторические аспекты и современный взгляд.....61

Г.Г. Торгомян, Н.М. Киселев, В.Е. Загайнов, С.В. Гамаюнов
Неoadъювантная иммунотерапия пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. Обзор литературы.....74

Клинический случай

В.Е. Аскарлов, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова, А.В. Султанбаев
Опыт применения ингибитора контрольных точек PD-1 пролголимаб в реальной клинической практике у пациента с множественными метастазами меланомы из неопределенного первичного очага.....86

Content

Clinical research and experience in oncology

P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, V.B. Matveev, A.V. Khachaturyan, A.A. Kufelkina
«Salvage» radiation therapy after radical prostatectomy: the results of 15 years of clinical practice.....9

B.I. Gataullin, I.G. Gataullin, R.G. Biktemirova
Morbidity and mortality from malignant neoplasms in the BRICS countries: a comparative analysis and opportunities for cooperation.....18

R.I. Kunafina, I.V. Asfandiyarova, M.V. Loginova, D.D. Sakaeva
Features of chemotherapy for metastatic bladder cancer in clinical practice.....27

K.V. Menshikov, D.O. Lipatov, A.V. Sultanbaev, A.F. Nasretdinov, Sh.I. Musin, I.A. Menshikova, N.I. Sultanbaeva, R.R. Abdееv, K.I. Murzakhanova, A.D. Ibragimova
Application of lenvatinib in real clinical practice. Experience of the Republic of Bashkortostan.....32

D.V. Uklonskaya, V.E. Cheresheva, E.S. Berdnikovich
The role of pre-adaptation and adaptation in the correction of speech disorders.....43

Literature review

I.I. Abdullin, K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, E.V. Popova, O.N. Lipatov
Sorafenib in HCC: real clinical practice. Literature review.....50

A.V. Pushkarev, M.G. Galeev, V.A. Pushkarev, M.R. Mukhametdinov
Surgery methods of breast cancer treatment: historical aspects and modern view.....61

G.G. Torgomyan, N.M. Kiselev, V.E. Zagainov, S.V. Gamayunov
Neoadjuvant immunotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Literature review.....74

Clinical case

V.E. Askarov, K.V. Menshikov, Sh.I. Musin, A.F. Nasretdinov, N.I. Sultanbaeva, I.A. Menshikova, A.V. Sultanbaev
Experience of using PD-1 checkpoint inhibitor prololimab in real clinical practice in a patient with multiple metastases of melanoma from an unknown primary site.....86

Содержание

Content

*А.В. Пушкарев, А.А. Измайлова, А.А. Измайлов,
М.Г. Галеев, Р.Т. Аюпов*
**Методы реконструкции молочной железы после
мастэктомии с помощью эндопротезов:
опыт РКОД.....94**

*Р.И. Кунафина, О.Н. Липатов, И.В. Асфандиярова,
А.Х. Музафаров, А.И. Исхакова, Э.И. Канкумашева,
Э.Р. Сираева, Р.К. Фазлинуров, Н.О. Юлдашева*
**Длительная терапия рефракторной лимфомы
Ходжкина (клинический случай).....103**

*К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин,
Р.Б. Валиахмедов, В.С. Чалов, М.М. Замилон, И.А. Меньшикова,
Н.И. Султанбаева, И.И. Абдуллин, Р.Ф. Закирова*
**Пролголимаб в первой линии терапии
метастатической меланомы. Обзор литературы.
Клиническое наблюдение.....111**

*А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин,
К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскарон,
Л.К. Закирова, Н.И. Султанбаева, А.А. Измайлов*
**Таргетная терапия ROS1-позитивных опухолей
легких. Клинический случай лечения метастатического
немелкоклеточного рака легкого
с ROS1 транслокацией.....122**

Правила оформления статей.....133

*A.V. Pushkarev, A.A. Izmailova, A.A. Izmailov, M.G. Galeev,
R.T. Ayupov*
**Methods of breast reconstruction after mastectomy
using endoprotheses.....94**

*R.I. Kunafina, O.N. Lipatov, I.V. Asfandiyarova, A.Kh. Muzafarov,
A.I. Iskhakova, E.I. Kankumasheva, E.R. Siraeva,
R.K. Fazlinurov, N.O. Yuldasheva*
**Long-term therapy of refractory Hodgkin's lymphoma
(clinical case).....103**

*K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, R.B. Valiakhmedov,
V.S. Chalov, M.M. Zamilov, I.A. Menshikova, N.I. Sultanbaeva,
I.I. Abdullin, R.F. Zakirova*
**Prolgolimab in the first line of treatment of metastatic
melanoma. Literature review. Clinical observation.....111**

*A.F. Nasretdinov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, K.V. Menshikov,
R.T. Ayupov, G.A. Serebrennikov, V.E. Askarov, L.K. Zakirova,
N.I. Sultanbaeva, A.A. Izmailov*
**A clinical case of treatment of metastatic non-small cell
lung cancer with ROS1 translocation.....122**

Rules of formatting the articles.....133

Уважаемые коллеги, друзья!

Возвращаясь к I междисциплинарному конгрессу с международным участием, который состоялся в Казани 6-7 июня. В этом важнейшем научном событии, организованном в стенах Казанской государственной медицинской академии, приняли участие ведущие специалисты России, стран ближнего и дальнего зарубежья — Армения, Азербайджан, Казахстан, Молдова, Туркменистан, Таджикистан, Беларусь, 493 участника за 2 дня, 139 докладчиков, 23 секции. И прощаясь, мы говорили друг другу до новой встречи в залах заседаний III Поволжского онкологического форума.

7-8 ноября 2024 года состоится наша очная встреча на площадках III Поволжского онкологического форума в г. Уфа. В рамках Форума будет проведено обсуждение вопросов по организации онкологической службы как в ПФО, так и России: скрининг и раннее выявление заболеваний, методы диагностики, будут подведены итоги реализации национальной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» в рамках национального проекта «Здравоохранение». Мы обсудим главные достижения и проблемы программы, а также перспективы дальнейшей работы для закрепления и улучшения ее результатов.

Среди специалистов, которые примут участи в работе Форума, будут не только онкологи, диагносты, но и медицинские физики, специалисты по реабилитации и по паллиативной помощи пациентам с ЗНО.

Этот номер традиционно представлен в основном работами сотрудников диспансера, преподавателями БГМУ — принимающей стороной Форума, но впервые представлены: работа реабилитологов из МГПУ г. Москва «Роль преадаптации и адаптации в коррекции речевых нарушений» применительно к онкологическим больным. В статье излагаются основные положения пререабилитации, направленной на прогнозирование постоперационных сложностей и проведение превентивного педагогического воздействия для скорейшего облегчения постоперационных функциональных расстройств у лиц с врожденными и приобретенными нарушениями речи; работа онкологов из КГМА совместно с КФУ: «Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в странах БРИКС: сравнительный анализ и возможности сотрудничества» и т.д.

Все это демонстрирует доверие к нашему журналу специалистов из смежных специальностей.

До встречи на площадках III Поволжского онкологического форума!

*С пожеланиями хорошего отдыха,
Хасанов Р.Ш.*

© П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Хачатурян, А.А. Куфелкина, 2024
УДК 616.65-089.87:615.849.5 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-9-17

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 15-ЛЕТНЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Хачатурян, А.А. Куфелкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

«SALVAGE» RADIATION THERAPY AFTER RADICAL PROSTATECTOMY: THE RESULTS OF 15 YEARS OF CLINICAL PRACTICE

P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, V.B. Matveev, A.V. Khachatryan, A.A. Kufelkina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Булычкин Петр Владиславович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел. +7-926-313-22-07, e-mail: petrulychkin@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-3947-1267, РИНЦ: 442908455

Bulychkin Petr V. — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at the Radiotherapy Department of the Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation, tel. +7-926-313-22-07, e-mail: petrulychkin@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-3947-1267, RSCI: 442908455

Реферат

Введение. «Спасительная» лучевая терапия (СЛТ) является «золотым» стандартом лечения больных с биохимическими рецидивами рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) без признаков отдаленного метастазирования. В настоящем исследовании продемонстрированы отдаленные 5- и 10-летние результаты лечения данной категории больных.

Цель исследования — повышение эффективности СЛТ больных с биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ.

Материал и методы. В ретро- и проспективное, одноцентровое когортное исследование были включены больные с биохимическими или локорегионарными рецидивами РПЖ без признаков отдаленного метастазирования после РПЭ. Всем больным проводилась СЛТ или комбинированная гормонолучевая терапия в режиме классического или гипофракционирования дозы с применением современных технологий радиотерапии. Первичная конечная точка — 5- и 10-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. С 2008 по 2023 гг. СЛТ и гормонолучевая терапия были проведены 531 больному с биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ. Медиана наблюдения составила 76 (3-124) месяцев. ВБП достигнута у 381 (72%) больных. Показатели 5-летней и 10-летней ВБП составили 93% и 82%, соответственно.

Выводы. Результаты настоящего исследования показывают, что СЛТ является высокоэффективным радикальным методом лечения больных с локорегионарными и биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ и высокими 5- и 10-летними онкологическими показателями.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, «спасительная» лучевая терапия, локальный рецидив, ПСА.

Abstract

Introduction. Salvage radiation therapy (SRT) is the main treatment option for patients with biochemical and/or locoregional recurrence of prostate cancer (PCa) without signs of distant metastasis after radical prostatectomy (RP). This study demonstrates the long-term 5-year and 10-year results of SRT in this category of patients using modern technologies and radiotherapy techniques.

Purpose — improving the effectiveness of SRT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer after RP.

Material and methods. A retrospective and prospective single-center cohort study included patients with biochemical recurrence of prostate cancer after RP. All patients underwent SRT or combined therapy (SRT and hormonal therapy) in the mode of classical or hypofractionation of the dose using modern technologies. The primary endpoint is 5- and 10-year progression-free survival (PFS).

Results. From 2008 to 2023, SRT was performed in 531 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after RP. The median follow-up was 76 (3-124) months. The 5-year and 10-year PFS were 93% and 82%, respectively.

Conclusion. The results of this study show that SRT is a radical method of treating patients with locoregional recurrence of prostate cancer after RP with high long-term oncological results

Key words: prostate cancer, salvage radiation therapy, biochemical recurrence, local recurrence, PSA.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из основных социально-значимых онкологических заболеваний в Российской Федерации, а число впервые выявленных пациентов с данной патологией увеличивается с каждым годом. Так, например, в 2021 г. в структуре онкологической заболеваемости РПЖ составлял 59,24 на 100 тыс. мужского населения, что значительно выше по сравнению с подобными данными от 2011 г. — 43,19 на 100 тыс. мужского населения [1].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) наряду с лучевой/гормонотерапией является основным локальным радикальным методом лечения больных РПЖ. Но при условии наличия неблагоприятных факторов прогноза после РПЭ: Глисон ≥ 8 , положительный край резекции (R1), исходно высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА), распространение опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы (pT3-pT4), наличие метастазов в регионарных лимфотических узлах (pN1) — отмечается высокая вероятность локорегионарного рецидива в течение 10 лет и риск развития может достигать 75% [2]. В данном случае проведение «спасительной» лучевой терапии (СЛТ) является стандартом лечения данной категории больных.

Материал и методы

В наше одноцентровое ретро- и проспективное когортное исследование были включены больные с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ без признаков отдаленного метастазирования. Критериями маркерного рецидива были повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл и/или прогрессивный рост (в трех

последовательных измерениях) уровня опухолевого маркера (в том числе «ранний» биохимический рецидив — прогрессивный рост ПСА без превышения уровня опухолевого маркера более 0,2 нг/мл). Всем больным выполнялось комплексное инструментальное обследование в объеме: магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением органов малого таза, мультиспиральной компьютерной томография (МСКТ) с контрастным усилением органов грудной клетки и брюшной полости, радиоизотопной диагностики костной системы, а, начиная с 2015 г., позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 68-галлий-ПСМА/18-фтор-ПСМА. При этом необходимо отметить, что гибридная методика диагностики была проведена 346 (65,1%) больным.

Всем больным проводилась СЛТ в режиме стандартного фракционирования дозы с разовой дозой (РД) 2 Гр, включающей в облучаемый объем рецидивную опухоль (при условии визуализации) в суммарной дозе (СД) 72 Гр, ложе удаленной предстательной железы в СД 66 Гр и зоны регионарного лимфооттока в СД 44 Гр или в режиме гипофракционирования дозы радиотерапии (согласно оригинальной разработанной методике), в которой выполнялось одновременное воздействие различной величины РД на различные объемы облучения на протяжении всего курса СЛТ: на зону регионарного метастазирования РД — 1,8 Гр, СД — 46,8 Гр (44 иГр); более высокая РД на ложе удаленной предстательной железы — 2,35 Гр, СД — 61,1 Гр (66 иГр), и наиболее высокая РД на область выявленного рецидива (при условии визуализации) — РОД 2,5 Гр, СОД — 65 Гр (72 иГр) [3]. Таким образом, вне зависимости

от режима фракционирования всем больным проводилось облучение регионарных лимфатических узлов таза до СД 44 иГр, ложе удаленной предстательной железы до СД 66 иГр. Область локального рецидива до СД 72 иГр. Лучевое лечение проходило с использованием современных технологий лучевой терапии — 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. Части больным СЛТ проводилась в комбинации с гормональной терапией (ГТ).

Первичной конечной точкой анализа нашего исследования явилась оценка 5- и 10-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП). Данный параметр включает биохимический контроль болезни (отсутствие последовательного роста ПСА в 2-х и более измерениях), отсутствие признаков отдаленного и локального прогрессирования. Обработка данных проводилась с применением SPSS Statistics версии 27.1. Для характеристики количественных данных проведены оценки медианы, квартилей распределения

(нижнего и верхнего) и максимума, минимума значений, для характеристики качественных данных рассчитаны абсолютные значения и процентная доля. Анализ связей между качественными переменными проведен с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для характеристики связей между качественными переменными — таблицы сопряженности частот. Для прогноза вероятной продолжительности жизни после лечения проведен анализ выживаемости Каплан — Майер.

Результаты

С 2008 по 2023 гг. в отделении радиотерапии и онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было проведено лечение 531 больного с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ, согласно протоколу нашего исследования. Медиана наблюдения за больными составила 76 (3-124) месяцев (рис. 1)

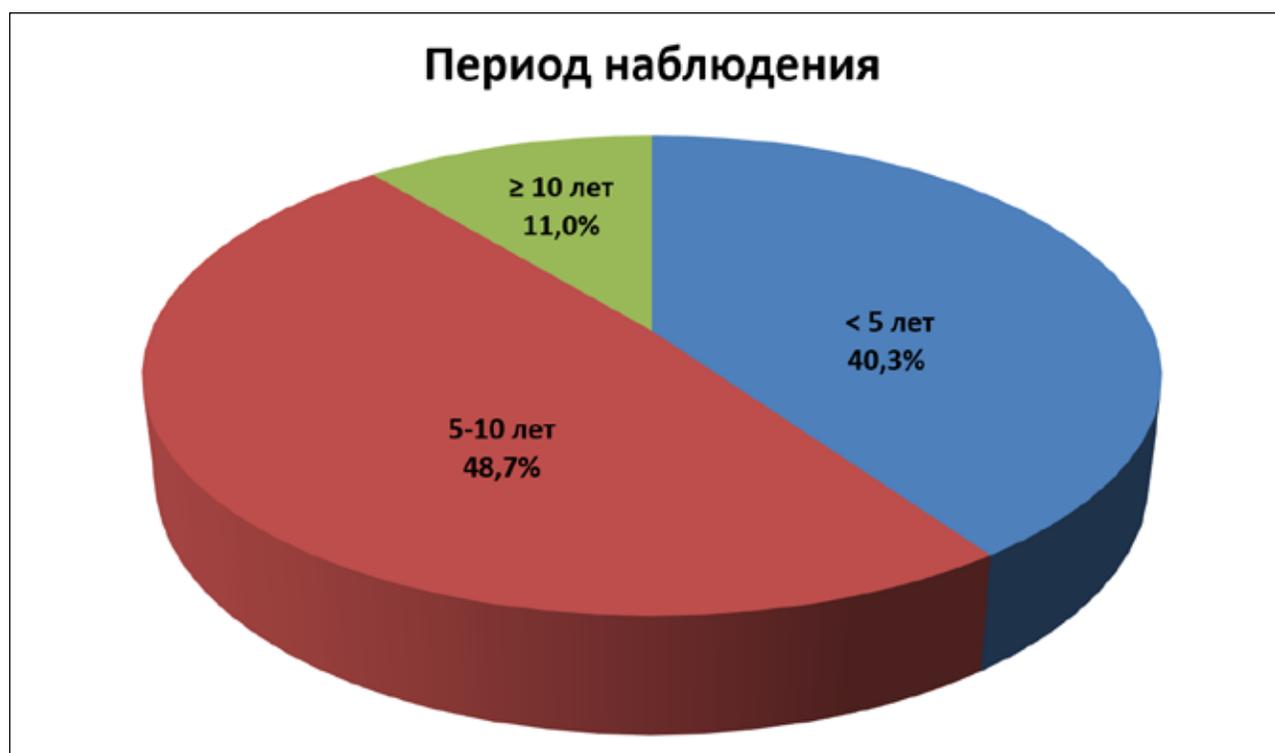


Рис. 1. Период наблюдения за больными с биохимическим рецидивами РПЖ после РПЭ

Fig. 1. Follow-up period for patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

Из данных рисунка 1 видно, что у 317 (59,7%) больных период наблюдения более 5 лет, при этом у 58 (11%) — более 10 лет.

Медиана возраста больных на момент диагностирования рецидивного процесса составила 64 (42-81) года с основным диапазоном возраста больных 60-69 лет. При этом следует отметить, что 140 (26,3%) больных были старше 70 лет на момент постановки диагноза локорегионарного рецидива РПЖ после РПЭ.

В нашем исследовании изучались основные патоморфологические и клинические данные больных, являющиеся факторами прогноза эффективности СЛТ или гормонотерапии. Так, например, в таблице 1 представлено распределение больных в соответствии со степенью местного распространения опухолевого процесса на основании патоморфологического исследования после проведенного ранее хирургического лечения в объеме РПЭ.

Как видно из данных таблицы 1, более чем у половины больных — (57,7%) опухолевый процесс исходно вовлекал капсулу предстательной железы (pT3a) или выходил за ее пределы с поражением рядом расположенных топографо-анатомических структур (pT3b-4). Прорастание опухолью капсулы предстательной железы выявлена у 149 (28,3%) больных, инвазия опухоли в семенные пузырьки зафиксирована у 143 (27,1%), а у 12 (2,3%) больных процесс стадирован как — pT4. У части больных — 93 (17,7%) было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов таза (pN1).

Одной из основных биологических характеристик агрессивности опухолевого процесса является степень дифференцировки опухолевого процесса. Распределение больных в соответствии шкалы Глисон представлено на рисунке 2.

Из данных рисунка 2 видно, что у большинства больных — 388 (73,8%) из 526 прослеженных степень дифференцировки опухоли составляла 7 баллов и более по шкале

Глисон. При этом практически у каждого третьего больного — 159 (30,2%) было сочетание таких патоморфологических параметров опухолевого процесса, как T3a-4 и Глисон ≥ 7 баллов. К сожалению, в виду того, что у большей части больных отсутствовали задокументированные данные относительно состояния края резекции и объема лимфодиссекции проведение достоверной статистической обработки затруднительно, по причине чего данная работа не проводилась.

Как было отмечено ранее, в нашем исследовании состояние маркерного рецидива РПЖ после РПЭ принципиально дифференцировалось на 2 состояния: биохимический (отсутствие опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах) и клинический (наличие опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлов) рецидивы. В нашем исследовании у 413 (77,8%) больных идентифицировался опухолевый субстрат с области малого таза (рис. 3).

Как представлено в данных рисунка 3, большое количество больных — 322 (60,6%) больных имели данные за локальный рецидив в ложе удаленной предстательной железы при отсутствии субстрата в регионарных лимфоузлах, у 117 (22%) больных не было получено данных за наличие рецидивной опухоли, у 57 (10,7%) больных отмечалось комбинированное поражение как ложа удаленной предстательной железы, так и лимфатических узлов таза, и у 35 (6,7%) больных идентифицировалось изолированное поражение регионарных лимфоколлекторов.

Мы оценили сроки возникновения маркерного рецидива после РПЭ (табл. 2).

Среднее время развитие биохимического рецидива после хирургического лечения составляет 2,5 года, однако, при этом практически у 1/2 (42%) больных рецидивный опухолевый процесс был диагностирован в течение 1 года после проведенной ранее

Таблица 1. Разделение больных в соответствии со степенью локального (pT) и регионарного (pN) распространения опухолевого процесса после РПЭ

Table 1. Separation of patients according to the degree of local (pT) and regional (pN) spread of the tumor process after radical prostatectomy

		Число больных (n 527)	
		n	%
pT-стадия	1	3	0,6
	2	220	41,7
	3a	149	28,3
	3b	143	27,1
	4	12	2,3
pN-стадия	1	93	17,7
	0	434	82,3



Рис. 2. Распределение больных с зависимости от степени дифференцировки опухоли предстательной железы (по шкале Глисон) на основании послеоперационного патоморфологического заключения

Fig. 2. Distribution of patients depending on the degree of differentiation of the prostate tumor (according to the Gleason scale) based on the postoperative pathomorphological conclusion

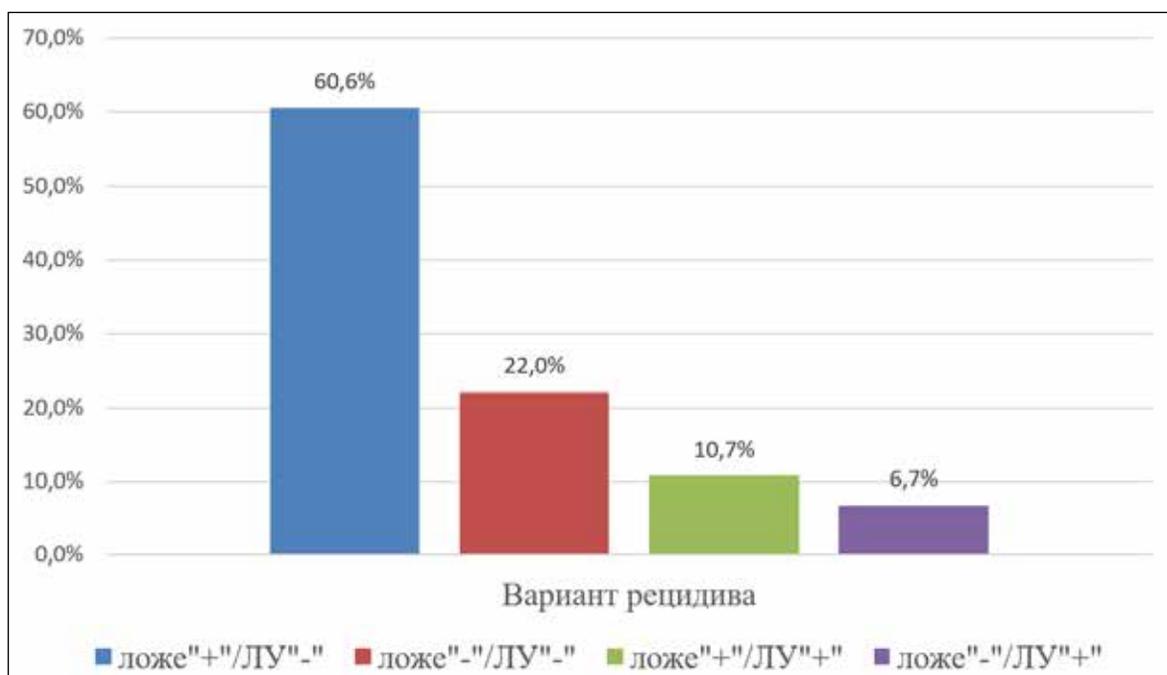


Рис. 3. Распределение больных в соответствии с вариантом локального и регионарного рецидива РПЖ после РПЭ

Fig. 3. Distribution of patients according to the variant of local and regional recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

Таблица 2. Сроки установления биохимического рецидива у больных РПЖ после РПЭ

Table 2. Timing of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

Сроки установления рецидива	n	%
<1 год	220	42,0
1-3 года	156	29,2
> 3-х лет	155	28,8
Итого	531	100

Таблица 3. Скорость удвоения значения ПСА у больных РПЖ после РПЭ

Table 3. The rate of doubling of the PSA value in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

Скорость удвоения ПСА	n	%
≤ 3 месяцев	201	40,4
3-6 месяцев	108	21,6
6-12 месяцев	77	15,4
> 12 месяцев	113	22,6
Итого	499	100,0

РПЭ, что отображает агрессивный характер опухолевого процесса.

В рамках комплексной оценки рецидивного опухолевого процесса, мы также проанализировали динамику роста опухолевого маркера у больных РПЖ после РПЭ, что представлено в таблице 3. Данные таблицы 3 демонстрируют, что лишь только у 113 (22,6%) из 499 прослеженных больных скорость удвоения ПСА более 12 месяцев.

На момент анализа 482 (90,8%) больных живы. В нашем исследовании ВБП достигнута у 381 (72%) больных при медиане наблюдения 6,3 г. (76 (3-124) месяцев (рис. 1). Учитывая, что 40,3% больных в исследовании с периодом наблюдения менее 5 лет, были применены функции вероятности 5- и 10-летней ВБП, которые составили 93% и 82%, соответственно (рис. 4).

В нашем исследовании 340 (64%) больным проводилась андроген-депривационная терапия одновременно с курсом СЛТ.

Медиана продолжительности 8 (3-105) месяцев. При этом в большинстве случаев — 261 (78%) применялись агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (аЛГРГ), у 69 (20%) больных — ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) аЛГРГ в комбинации с антиандрогенами 1-го поколения), у 8 (1,5%) больных — антиандрогены 1-го поколения и у 2-х (0,3%) больных — антиандрогены 2-го поколения. Тактика назначения ГТ вырабатывалась совместно лучевыми терапевтами и онкоурологами и, как правило, при наличии неблагоприятных факторов прогноза (табл. 4).

Таким образом, из таблицы 4 видно, что у больных с характеристиками агрессивного опухолевого процесса (PSA-DT, Глисон ≥ 7 баллов, наличие регионарного рецидива, ПСА $\geq 0,5$ нг/мл на момент начала лечения) достоверно чаще в нашем исследовании проводилась сочетанная гормонолучевая терапия.

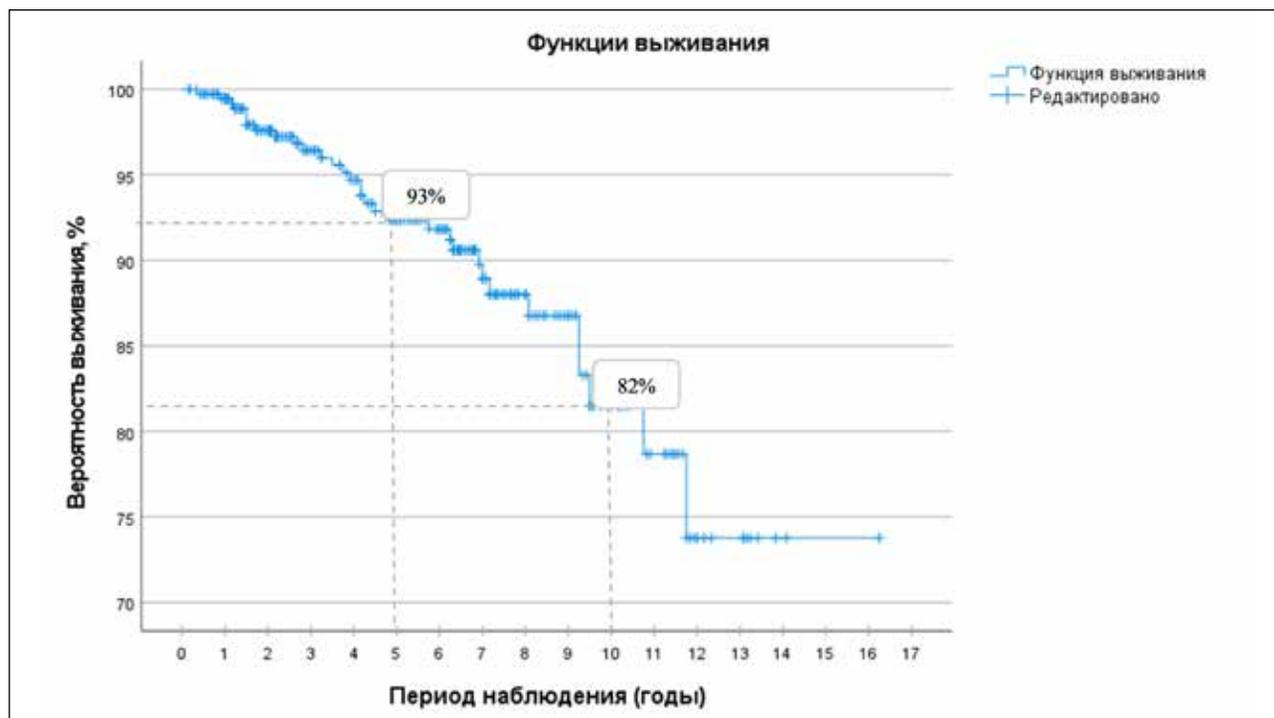


Рис. 4. Функция вероятности выживаемости без прогрессирования больных с биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ и проведенной СЛТ (Каплан — Мейер)

Fig. 4. The function of the probability of progression-free survival in patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiation therapy (Kaplan — Meyer)

Таблица 4. Сопряженность назначения гормонотерапии в зависимости от факторов прогноза
Table 4. Conjugacy of hormone therapy administration depending on prognosis factors

		ГТ		p value Fisher Exact Test
		Нет	Да	
PSA-DT ≤ 6 месяцев	Нет	54	54	0,002
		50,0%	50,0%	
	Да	54	121	
		30,9%	69,1%	
Глисон ≥ 7 баллов	Нет	65	73	0,003
		47,1%	52,9%	
	Да	125	258	
		32,6%	67,4%	
Наличие регионарного рецидива	Нет	175	260	<0,001
		40,2%	59,8%	
	Да	17	73	
		18,9%	81,1%	
ПСА ≥ 0,5 нг/мл	Нет	96	90	<0,001
		51,6%	48,4%	
	Да	96	243	
		28,3%	71,7%	

Примечание: PSA-DT — период удвоения ПСА
Note: PSA-DT — PSA doubling time

Обсуждение

В настоящее время СЛТ является безальтернативным радикальным методом лечения больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ. Первые сообщения о применении СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ появились в конце 80-х — начале 90-х годов XIX века. В частности, в Мейо клинике в 1994 году было проанализировано лучевое лечение 27 больных с биохимическими рецидивами РПЖ после РПЭ, у которых под-

вергли радиационному воздействию только ложе удаленной предстательной железы до СОД 60-67 Гр в режиме классического фракционирования. Показатели 2-х летнего и 3-х летнего биохимического контроля заболевания составили 58% и 48%, соответственно [4].

При последующем изучении данной проблемы появилась серия научных исследований, оценивающих целесообразность, эффективность и негативные побочные эффекты

конвенциональной, а затем конформной СЛТ. Эти исследования показали, что уровень локального контроля достигает 51-90%, а показатели 5-летней выживаемости без признаков биохимического рецидива колеблются на уровне 10-66% [5, 6].

Однако одно из крупных положительных исследований было проведено в 2008 году, в котором Trock B.J. et al. показали влияние СЛТ на результаты опухолеспецифической выживаемости [7]. Авторы провели ретроспективный анализ результатов лечения 635 больных с маркерными или клиническими рецидивами РПЖ после РПЭ. Все пациенты были разделены на три группы. Первая группа — больные, которым не проводилась СЛТ (63%), вторая группа — больные, которым проводилась СЛТ на ложе удаленной вместе с ПЖ семенных пузырьков (25%), третья группа — больные, которым проводилось гормонолучевое лечение (12%). Медиана наблюдения составила 6 лет. В результате авторы сделали

заключение, что проведение СЛТ приводит к трехкратному увеличению показателей опухолеспецифической выживаемости ($p < 0,001$).

Таким образом, одновременно с нашими иностранными коллегами с 2008 г. в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России началась исследовательская работа по изучению эффективности СЛТ у больных с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ, результатами которой стали достижение высоких онкологических показателей 5- и 10-летней ВВП — 93% и 82%, соответственно.

Заклучение

Таким образом, полученные нами результаты и данные литературных источников позволяют сделать заключение, что СЛТ является высокоэффективным и безальтернативным радикальным методом лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 252 с. ISBN 978-5-85502-280-2.
2. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer // *Urol Oncol.* — 2015. — 5. — P. 832-840. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.018
3. Способ лучевой терапии рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Булычкин П.В., Ткачев С.И., Бердник А.В., Быкова Ю.Б. Патент на изобретение RU 2535620 С1, 20.12.2014. Заявка №2013145445/14 от 10.10.2013
4. Schild S.E., Wong W.W., Grado G.L. et al. Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy // *Mayo Clin. Proc.* — 1994. — 69 (7). — P. 613-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61335-4
5. Cadeddu J.A., Partin A.W., De Weese Y.L. et al. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 159, №1. — P. 173-177. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64047-3
6. Pisansky T.M., Kozelsky T.F., Myers R.P. et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163, №3. — P. 845-850.
7. Trock B.J., Han M., Freedland S.J. Prostate cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy // *JAMA.* — 2008. — Jun 18. — 299 (23). — P. 2760-9. doi: 10.1001/jama.299.23.2760

© Б.И. Гатауллин, И.Г. Гатауллин, Р.Г. Биктемирова, 2024
УДК 616-006.6:327.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-18-26

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СТРАНАХ БРИКС: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ВОЗМОЖНОСТИ СОТРУДНИЧЕСТВА

Б.И. Гатауллин^{1,2}, И.Г. Гатауллин¹, Р.Г. Биктемирова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань
²ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной
медицины и биологии, г. Казань

MORBIDITY AND MORTALITY FROM MALIGNANT NEOPLASMS IN THE BRICS COUNTRIES: A COMPARATIVE ANALYSIS AND OPPORTUNITIES FOR COOPERATION

B.I. Gataullin^{1,2}, I.G. Gataullin¹, R.G. Biktemirova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan
²Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan

Гатауллин Булат Ильгизович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии
Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, тел. +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1695-168X
Gataullin Bulat I. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery
at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University
76 Karl Marx Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1695-168X

Реферат. В последние годы страны БРИКС переживают динамичную социально-экономическую трансформацию и быструю урбанизацию. Искореняя инфекционные заболевания, страны БРИКС также вынуждены сталкиваться со старением и неинфекционными заболеваниями по мере увеличения продолжительности жизни и изменения образа жизни. В каждой стране БРИКС имеются свои особенности заболеваемости, доступности здравоохранения, развития скрининга основных локализаций и т.п.

Целью данного исследования является сравнительный анализ онкологической ситуации в странах БРИКС, выявление возможностей и условий интеграции стран альянса для разработки совместной стратегии сотрудничества в сфере онкологии.

Авторами был проведен обзор литературы для анализа состояния, и проблем сотрудничества БРИКС в области здравоохранения для дальнейшего научного исследования проблем заболеваемости и смертности населения при злокачественных новообразованиях. При анализе данных, представленных на сайте International Agency for Research on Cancer (IARC) выявлено, что серьезную проблему для стран БРИКС представляют собой злокачественные новообразования (ЗНО), так как 38% вновь выявленных случаев и 42% смертей от рака во всем мире происходят в этих странах. Для стран БРИКС характерна высокая онкологическая заболеваемость и смертность.

Заключение. На сегодняшний день, существует множество проблем, препятствующих созданию единого подхода к решению задач, стоящих перед здравоохранением этих стран в связи с различным финансированием, разной структурой заболеваемости, системой высшего и постдипломного образования, доступностью медицинской помощи, различиями в организационной структуре управления здравоохранением и т.д. Необходимы дальнейшие научные исследования проблем заболеваемости и смертности населения при злокачественных новообразованиях для разработки совместной стратегии борьбы с раком в странах БРИКС.

Ключевые слова: страны БРИКС, злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность.

Abstract. In recent years, the BRICS countries have been experiencing a dynamic socio-economic transformation and an era of urbanization. By eradicating infectious diseases, the BRICS countries are also spreading the spread of aging and non-communicable diseases in order to increase the decline in life expectancy and change lifestyles. Each BRICS country has its own characteristics of morbidity, quality of health care, development of screening of the main localizations, etc.

The aim of this study is a comparative analysis of the oncological situation in the BRICS countries, identification of opportunities and conditions for international member countries of the alliance to develop a joint strategy for cooperation in the field of oncology.

The authors conducted a literature review to analyze the state and problems of BRICS cooperation in the field of health care for further scientific research on the problems of morbidity and mortality of the population in malignant neoplasms. When analyzing the data presented on the website of the International Agency for Research on Cancer (IARC), it was revealed that malignant neoplasms (MNO) pose a serious problem for the BRICS countries, since 38% of newly diagnosed cases and 42% of deaths from cancer worldwide are constantly in these countries. The BRICS countries are characterized by high oncological morbidity and mortality.

Conclusion. Today, there are many problems that create a standard protocol for solving the problems facing healthcare in these countries due to different financing, different structure of morbidity, system of higher and postgraduate education, availability of medical care, differences in organizational gradualness of healthcare management, etc. Further scientific research on the problems of morbidity and mortality in malignant neoplasms is needed to develop a joint strategy for combating cancer in the BRICS countries.

Key words: BRICS countries, malignant neoplasms, morbidity, mortality.

Будучи одним из крупнейших альянсов, БРИКС, известный как аббревиатура пяти стран, включая Бразилию, Россию, Индию, Китай и Южную Африку, представляет почти половину населения мира. Концепция БРИКС впервые была выдвинута в 2001 году как важное сообщество стран со средним уровнем дохода с 42% мирового на-

селения (рис. 1) и примерно 25% мировой экономики [1].

Большинство стран БРИКС имеют обширные территории и охватывают несколько эпидемических зон. Инфекционные заболевания, такие как ВИЧ/СПИД, туберкулез, атипичная пневмония, по-прежнему представляют серьезную угрозу и ежегодно при-

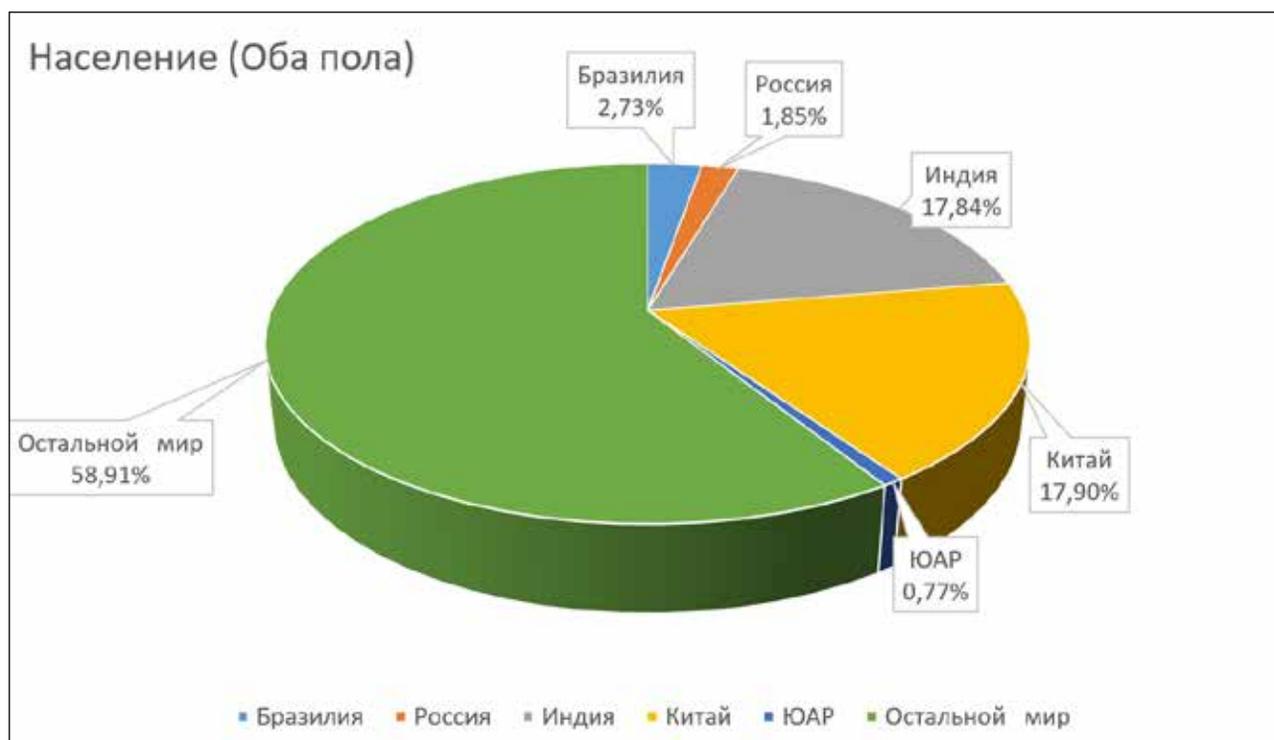


Рис. 1. Удельный вес стран БРИКС в численности населения мира в 2022 году

Fig. 1. Share of BRICS countries in the world population in 2022

водят к множеству смертей. На страны БРИКС приходилось три из десяти стран с наибольшим количеством диагнозов туберкулеза в 2020 году, включая Индию (2,59 млн случаев), Китай (0,84 млн) и ЮАР (0,33 млн). В глобальном масштабе ВИЧ/СПИД является единственным основным инфекционным заболеванием, уровень распространенности которого все еще растет в странах БРИКС [2].

В последние годы страны БРИКС переживают динамичную социально-экономическую трансформацию и быструю урбанизацию. Искореняя инфекционные заболевания, страны БРИКС также вынуждены сталкиваться со старением и неинфекционными заболеваниями по мере увеличения продолжительности жизни и изменения образа жизни [3, 4].

Целью данного исследования является сравнительный анализ онкологической ситуации в странах БРИКС, выявление возможностей и условий интеграции стран альянса для разработки совместной стратегии сотрудничества в сфере онкологии.

Авторами был проведен обзор литературы для анализа состояния, и проблем сотрудничества БРИКС в области здравоохранения для дальнейшего научного исследования проблем заболеваемости и смертности населения при злокачественных новообразованиях.

Результаты

Нами проведен анализ данных, представленных на сайте International Agency for Research on Cancer (IARC) [5]. Серьезную проблему для стран БРИКС представляют собой злокачественные новообразования (ЗНО), так как 38% вновь выявленных случаев и 42% смертей от рака во всем мире происходят в этих странах. Из рисунка 2 видно, что наибольшее число вновь заболевших злокачественными заболеваниями в странах БРИКС, в соответствии с числом жителей, приходится на Китай и Индию.

Однако при анализе стандартизованных цифр заболеваемости ЗНО картина оказалась несколько иная (рис. 3).



Рис. 2. Число новых случаев ЗНО в странах БРИКС в 2022 году

Fig. 2. Number of new cases of malignant neoplasms in BRICS countries in 2022

Как видно из рисунка 3, наибольшая заболеваемость, как общая, так и по полу, была в России и Бразилии, наименьшая — в Индии, что, возможно, связано с низким средним возрастом жителей (в 2022 году средний возраст населения Индии составлял 28,7 года, по сравнению с 40,4 годами в России и 33 годами в Бразилии).

Однако GLOBOCAN прогнозирует, что количество случаев заболевания раком в Индии увеличится на 57,5% в 2040 году по сравнению с 2020 годом [6].

Стандартизованная смертность, как общая, так и по полу, от злокачественных новообразований в трех странах БРИКС (Россия, Китай и ЮАР) превышает общемировые показатели (рис. 4). При этом наибольшие показатели смертности отмечаются у мужчин Российской Федерации, а у женщин — в ЮАР.

Можно предположить, что высокая смертность в России и Китае, несмотря на доступность здравоохранения населению и развитие высокотехнологических методов

лечения, скорее всего, связана с высокой заболеваемостью и запущенностью злокачественных новообразований, а в ЮАР смертность, связанная с раком, вероятно, является результатом отсутствия скрининга основных форм рака, недоступности медицинской помощи значительной части населения и неэффективности систем здравоохранения. Кроме того, недостаточны меры по профилактике рака [5].

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин в странах БРИКС представлена в таблице 1, составленной авторами из данных статистики стран БРИКС [5].

При анализе структуры заболеваемости ЗНО у мужчин не отмечается большого отличия от мировых данных, за исключением Индии, где рак полости рта является самым распространенным типом рака, при этом на Индию приходится почти треть общего количества орофаренгиальных опухолей в мире. Потребление табака, включая бездымный

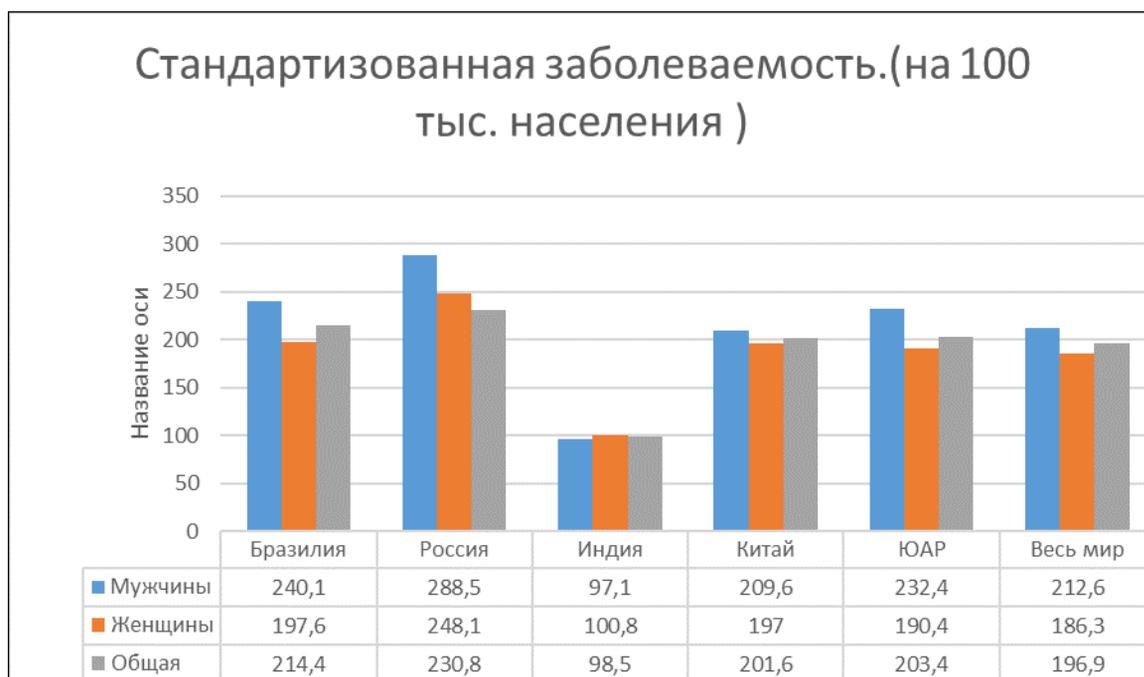


Рис. 3. Стандартизованная заболеваемость населения стран БРИКС злокачественными новообразованиями в 2022 году общая и по полу (на 100 тыс. населения)

Fig. 3. Standardized incidence of malignant neoplasms in the population of BRICS countries in 2022, total and by gender (per 100 thousand population)

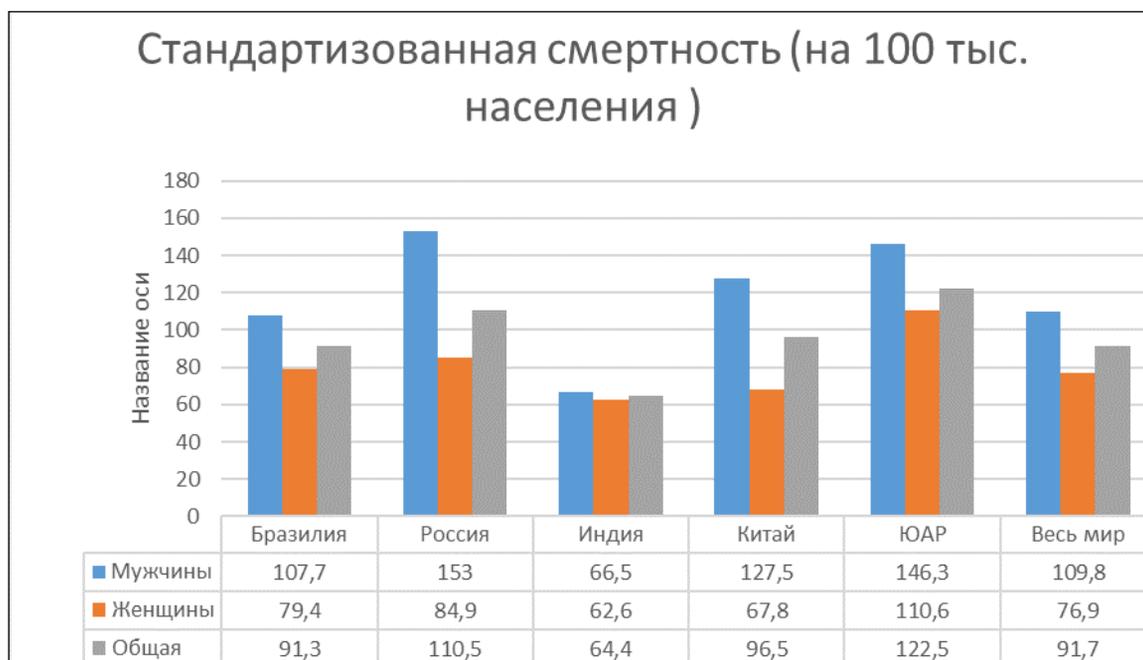


Рис. 4. Стандартизованная смертность населения стран БРИКС от злокачественных новообразований по полу в 2022 году (на 100 тыс. населения)

Fig. 4. Standardized mortality rate of the population of the BRICS countries from malignant neoplasms by sex in 2022 (per 100 thousand population)

табак, жевание бетеля, чрезмерное употребление алкоголя, негигиеничное состояние полости рта и устойчивые вирусные инфекции, включая вирус папилломы человека, являются ведущими аспектами риска заболеваемости раком полости рта в Индии [7, 8].

В таблице 2 представлены 3 наиболее распространенные онкопатологии в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в странах БРИКС.

Анализ структуры заболеваемости ЗНО у женщин подтвердил положение о том, что ведущей нозологией у женщин является рак молочной железы. В Китае, как и мужчины, женщины чаще болеют раком легкого. Китай потребляет треть всего табака, производимого в мире, и насчитывает более 350 млн курильщиков. При этом уровень курения среди молодежи и женщин растет. Это частично объясняется обильным предложением дешевых сигарет и агрессивной рекламой, формирующей облик современной китайской женщины [9].

В структуре заболеваемости женщин в Индии и ЮАР на втором месте стоит рак шейки матки. Вирус папилломы человека (ВПЧ) связан с раком шейки матки и дисплазией шейки матки во всем мире. Исследования, проведенные в Индии, показали, что распространенность ВПЧ среди женщин колеблется от 2,3 до 36,9%. Распространенность ВПЧ у женщин ЮАР составила 36,7% с наибольшей распространенностью 61,0% у женщин в возрасте 18-25 лет [10]. Сообщается, что проживание в сельской местности, низкий социально-экономический статус и неграмотность связаны с инфицированием ВПЧ [11].

Таким образом, для стран БРИКС характерна высокая онкологическая заболеваемость и смертность. Особенности заболеваемости в странах БРИКС является то, что у мужчин Индии и женщин Индии и ЮАР структура ЗНО отличается от мировой и других стран БРИКС вследствие бытовых, пищевых особенностей, вредных привычек, особенно

Таблица 1. Наиболее распространенные онкопатологии в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (в %) у мужчин в странах БРИКС

Table 1. The most common oncopathologies in the structure of malignant neoplasm incidence (in %) in men in the BRICS countries

Ранговое место	Бразилия	Россия	Индия	Китай	ЮАР	Весь мир
1	Простата 32,1	Легкие 18,6	Губа, полость рта 15,6	Легкие 26	Простата 24,6	Легкие 5,2
2	КРР* 9,4	Простата 17,5	Легкие 8,5	КРР 12,1	Легкие 11,6	Простата 14,2
3	Легкие 7,8	КРР 13	Пищевод 6,6	Печень 10,6	КРР 7,4	КРР 10,4

Примечание: *КРР — колоректальный рак
Note: *CRC — colorectal cancer

Таблица 2. Наиболее распространенные онкопатологии в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (в %) у женщин в странах БРИКС

Table 2. The most common oncopathologies in the structure of malignant neoplasm incidence (in %) in women in the BRICS countries

Ранговое место	Бразилия	Россия	Индия	Китай	ЮАР	Весь мир
1	Мол. железа 30,8	Мол. железа 23,6	Мол. железа 26,5	Легкие 17,5	Мол. железа 25	Мол. железа 23,8
2	КРР 9,8	КРР 13,3	Шейка матки 17,7	Мол. железа 15,1	Шейка матки 17	Легкие 9,4
3	Щит. железа 8,3	Тело матки 8,9	Яичники 6,6	Щит. железа 14	КРР 5,9	КРР 8,9

курения, а также высокой инфицированности ВПЧ инфекцией.

В каждой стране БРИКС имеются свои особенности заболеваемости (структура, запущенность, факторы риска, динамика роста), доступности здравоохранения, развития скрининга основных локализаций и т.п.

В Бразилии рак является второй по значимости причиной смерти от неинфекционных хронических заболеваний [12], и 40% случаев рака в регионе Латинской Америки и Карибского бассейна (ЛАК) приходится на Бразилию, а также 36% смертей от онкопатологии. В 2020 году от рака умерло около 257 000 человек, и, по оценкам, к 2040 году этот показатель увеличится на 80% [13]. Эта

растущая тенденция объясняется старением населения, вестернизацией образа жизни и изменениями в распределении социально-демографических детерминант. Кроме того, Бразилия сталкивается с огромным неравенством в государственном и частном медицинском страховании, поэтому финансирование расходов на здравоохранение также становится острой проблемой [14].

Россия создала механизм финансирования здравоохранения с бесплатной медицинской помощью [15, 16]. В 2022 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований (в том числе 283 179 и 341 656 у пациентов мужского и женского

пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2021 г. составил 7,6%. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения России составил 428,4 [17].

Рак является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в Индии. Несмотря на последние достижения в области медицины и технологий, уровень онкологических заболеваний в Индии остается высоким и продолжает расти. Об этом также свидетельствует высокая доля случаев диагностирования рака на поздних стадиях: около 87% всех случаев рака выявляется на поздних стадиях [18]. Например, данные из 58 больничных онкологических регистров в Индии показали, что большинство пациентов с раком легких были диагностированы на IV стадии [19].

Проблема рака в Китае является наиболее заметной среди пяти стран, с 23,7% новых случаев рака и приводит к значительной потере производительности примерно в 28,0 млрд долларов США [20]. Китай добился замечательных успехов в обеспечении всеобщего охвата услугами здравоохранения, но сталкивается с изменением спектра заболеваний и проблемой старения [21, 22].

В ЮАР финансирование сектора здравоохранения из государственного бюджета отличается достаточно высоким показателем, сопоставимым с таковым даже в развитых странах — на услуги медицины здесь выделяется 8,8% ВВП. Все учреждения здравоохранения подразделяются на частные и государственные, и по уровню оснащения государственные лечебные учреждения не уступают частному сектору. Однако, отсутствие достаточного количества квалифицированного персонала, централизация медицинских учреждений, антисанитария, большие очереди приводят к тому, что к услугам государственных больниц прибегают только самые бедные слои населения. Доступ к медицинскому обслуживанию имеют только около 79% жителей респу-

блики [23]. Системы здравоохранения Южной Африки и Индии более уязвимы и неспособны удовлетворить основные потребности своего населения в области здравоохранения [21, 24].

С экономическим ростом неравенство в сфере здравоохранения остается важной проблемой во всех странах БРИКС [25]. Схожие проблемы общественного здравоохранения в странах БРИКС формируют основу их сотрудничества в области здравоохранения [26]. Однако, большая часть их сотрудничества сосредоточена на соседних странах, в основном на материальной и инфраструктурной помощи и обучении кадровых ресурсов [27].

Сотрудничество в области здравоохранения между странами БРИКС принесет пользу их населению и другим странам со средним и низким уровнем дохода. В этой связи важным является ежегодные совместные декларации встреч министров здравоохранения стран БРИКС. В Йоханнесбургской декларации XV саммита стран БРИКС (Сэндтон, Гаутенг, ЮАР, 23 августа 2023 года) отмечено признание фундаментальной роли первичной медико-санитарной помощи как ключевой основы всеобщего охвата услугами здравоохранения и устойчивости системы здравоохранения, а также предотвращения чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения и реагирования на них. В декларации принято обязательство продолжать сотрудничество в области медицины в соответствии с предыдущими встречами министров здравоохранения стран БРИКС. Важным пунктом декларации является решение о создании Рабочей группы БРИКС по ядерной медицине для расширения сотрудничества в этой области (Йоханнесбургская декларация-II. БРИКС и Африка: партнерство в интересах совместного ускоренного роста, устойчивого развития и инклюзивной многосторонности) [28]. Таким образом, есть все предпосылки для сотрудничества стран БРИКС в признании важности и решении проблем неинфекционных

заболеваний и в частности — злокачественных новообразований.

С 1 января 2024 года председательство в объединении БРИКС перешло к Российской Федерации, оно продлится до конца года и включает в себя более 200 мероприятий, которые имеют широкую тематику и географию проведения. Главным событием председательства станет саммит глав государств БРИКС в октябре 2024 года в Казани. Девиз российского председательства в объединении — «Укрепление многосторонности для справедливого глобального развития и безопасности».

Главные приоритеты в области здравоохранения для сотрудничества стран БРИКС в области здравоохранения будут обсуждены на:

- Совещании экспертов БРИКС по общественному здоровью;
- Совещании по вопросу создания Научного медицинского журнала БРИКС;
- 2-ой Встрече старших должностных лиц стран БРИКС по здравоохранению;
- 14-ой Встрече министров здравоохранения стран БРИКС;
- Совещании руководителей Медицинской ассоциации БРИКС;
- 2-ом Заседании Рабочей группы БРИКС по ядерной медицине.

На встречах предполагается обобщение текущего состояния сотрудничества в области здравоохранения в странах БРИКС и выявление возможностей для укрепления участия БРИКС в глобальном управлении здравоохранением.

Однако существует множество проблем, препятствующих созданию единого подхо-

да к решению проблем здравоохранения в рамках БРИКС, в связи с:

- различным уровнем финансирования сферы здравоохранения, связанным с социально-экономическим развитием стран, государственной социальной политикой;
- различиями в организационной структуре и принципах управления здравоохранением в этих странах;
- разной структурой заболеваемости населения;
- различиями в системе высшего и постдипломного медицинского образования;
- разной степенью доступности медицинской помощи и многими другими факторами.

С 1 января 2024 года БРИКС — это межгосударственное объединение, союз десяти стран: Бразилии, России, Индии, Китайской Народной Республики, Южной Африки, Объединенных Арабских Эмиратов, Саудовской Аравии, Ирана, Египта и Эфиопии. Расширение альянса предполагает, что страны БРИКС должны сформулировать свои исходные позиции, создать координационные и научно-исследовательские структуры; образовательные проекты, содействовать неправительственному сотрудничеству, в том числе через механизм «БРИКС Плюс» со странами со схожими интересами и возможностями для интеграции. Это определяет необходимость дальнейшего научного исследования проблем заболеваемости и смертности населения, изучение возможностей и условий интеграции стран альянса в различных областях медицины, в том числе онкологии.

Литература

1. Kirton J., Larionova M., Russian Presidential Academy of National Economy. The first fifteen years of the BRICS // *Int. Organ. Res. J.* — 2022. — 17 (2). — P. 7-30.
2. Liu Q., Jing W., Liu M., Liu J. Health disparity and mortality trends of infectious diseases in BRICS from 1990 to 2019 // *J. Glob Health.* — 2022. — 12. — 04028.
3. Jakovljevic M., Jakab M., Gerdtham U., et al. Comparative financing analysis and political economy of noncommunicable diseases // *J. Med. Econ.* — 2019. — 22 (8). — P. 722-7.
4. Burki T.K. BRICS nations tackle non-communicable diseases // *Lancet Oncol.* — 2012. — 13 (5). — P. 451.

5. Cancer Today <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-populations#countries>
6. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — 71. — P. 209-49.
7. Varshitha A. Prevalence of oral cancer in India // *J. Pharmaceut. Sci. Res.* — 2015. — 7. — P. 845-848.
8. Gupta S., Gupta R., Sinha D.N., Mehrotra R. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: a systematic review // *Indian J. Med. Res. Suppl.* — 2018. — 148. — P. 56-76.
doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2023_17
9. Bull World Health Organ. — 2023. — Aug 1. — 101 (8). — P. 548. doi: 10.2471/BLT.23.100823
10. Mbulawa Z.Z., Coetzee D., Williamson A.-L. Human papillomavirus prevalence in South African women and men according to age and human immunodeficiency virus status // *BMC Infectious Diseases.* — 2015. — Vol. 15. — P. 459.
11. Parvez R., Vijayachari P., Thiruvengadam K., et al. A population based study on human papillomavirus infection and associated risk factors among women of the remote South Andaman Island, India // *BMC Women's Health.* — 2024. — Vol. 24. — P. 139.
12. Romagna D.V., Oliveira M.M. de, Abreu L.G., et al. Incidence and mortality rates of lip, oral cavity, and pharynx cancers in Brazil: time-trend and age-period-cohort analysis from the last 30 years, Global Burden of Disease Study // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* — 2022. — 55. doi: 10.1590/0037-8682-0286-2021
13. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — 0. — P. 1-41.
doi: 10.3322/caac.21660
14. Jakovljevic M. Commentary: implementing pro-poor universal health coverage // *Front Public Health.* — 2016. — 4. — 186.
15. Rao K.D., Petrosyan V., Araujo E.C., McIntyre D. Progress towards universal health coverage in BRICS: translating economic growth into better health // *Bull World Health Organ.* — 2014. — 92 (6). — P. 429-35.
16. Tediosi F., Finch A., Procacci C., et al. BRICS countries and the global movement for universal health coverage // *Health Policy Plan.* — 2016. — 31 (6). — P. 717-28.
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — илл. — 239 с.
18. Sengar M., Fundytus A., Hopman W.M. et al. Medical oncology in India: workload, infrastructure, and delivery of care // *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* — 2019. — 40 (1). — P. 121-127.
19. Mathur P., Sathishkumar K., Chaturvedi M. et al. Cancer Statistics, 2020: Report From National Cancer Registry Programme, India // *JCO Glob Oncol.* — 2020. — 6. — P. 1063-1075.
20. Pearce A., Sharp L., Hanly P., et al. Productivity losses due to premature mortality from cancer in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS): a population-based comparison // *Cancer Epidemiol.* — 2018. — 53. — P. 27-34.
21. Marten R., McIntyre D., Travassos C., et al. An assessment of progress towards universal health coverage in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS) // *Lancet.* — 2014. — 384 (9960). — P. 2164-71.
22. Zhou Y., Li C., Wang M., et al. Universal health coverage in China: a serial national cross-sectional study of surveys from 2003 to 2018 // *Lancet Public Health.* — 2022. — 7 (12). — P. e1051-63.
23. Фролова Е.В. Здравоохранение Южно-Африканской Республики // *Справочник врача общей практики.* — 2020. — №3.
doi: 10.33920/med-10-2003-09
24. Rao K.D., Petrosyan V., Araujo E.C., McIntyre D. Progress towards universal health coverage in BRICS: translating economic growth into better health // *Bull World Health Organ.* — 2014. — 92 (6). — P. 429-35.
25. Mujica O.J., Vázquez E., Duarte E.C., et al. Socio-economic inequalities and mortality trends in BRICS, 1990–2010 // *Bull World Health Organ.* — 2014. — 92 (6). — P. 405-412.
26. Acharya S., Barber S.L., Lopez-Acuna D., et al. BRICS and global health // *Bull World Health Organ.* — 2014. — 92 (6). — P. 386–386a.
27. Liu S., Wang W., Guo M., et al. Comparison of BRICS experience in global health technology cooperation // *Chin Health Resour.* — 2021.
28. https://www.mid.ru/ru/foreign_policy/news/1901504/

© Р.И. Кунафина, И.В. Асфандиярова, М.В. Логинова, Д.Д. Сакаева, 2024
УДК 616.62-006.6-033.2:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-27-31

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Р.И. Кунафина¹, И.В. Асфандиярова², М.В. Логинова², Д.Д. Сакаева²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

FEATURES OF CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC BLADDER CANCER IN CLINICAL PRACTICE

R.I. Kunafina¹, I.V. Asfandiyarova², M.V. Loginova², D.D. Sakaeva²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Кунафина Регина Ириковна — заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: kunafinareg2007@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6403-5945

Kunafina Regina I. — Head of the Department of antitumor drug therapy №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: kunafinareg2007@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6403-5945

Реферат. В статье обсуждается состояние проблемы применения препаратов платины у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря (РМП), возможности коррекции побочных эффектов терапии. Цель лечения при метастатическом распространении опухоли — контроль заболевания, продление жизни и улучшение ее качества. Лечение метастатического РМП включает в себя паллиативную системную и лучевую терапию. В данной статье рассмотрены особенности применения препаратов платины при распространенных/метастатических формах РМП. Представлен опыт лечения метастатического РМП на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России за пятилетний период.

Ключевые слова: метастатический рак мочевого пузыря, химиотерапия, препараты платины.

Abstract. The article discusses the state of the problem of the use of platinum drugs to patients with metastatic bladder cancer, the possibility of correcting the side effects of therapy. The purpose of treatment for metastatic tumor spread is to control the disease, prolong life and improve its qualities. Treatment of metastatic bladder cancer includes palliative systemic and radiation therapy. This article discusses the features of the use of platinum preparations in common/metastatic forms of bladder cancer. The experience of treatment of metastatic bladder cancer on the basis of the Federal State Budgetary Educational Institution of the BSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation for a five-year period is presented.

Key words: metastatic bladder cancer, chemotherapy, platinum drugs.

Ведение

Рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) за последнее десятилетие 2013-2023 гг. составил 23,8%, смертность в этом же периоде снизилась с 5,9% до 3,9%, но остается значимой [1]. В 2023 г. в структуре онкологических заболеваний РМП занимает 9 место среди мужчин и 18 среди женщин [2]. Среди мужчин заболеваемость за 2023 г. регистрируется на уровне 12,08 на 100 тыс., среди женщин — 2,17 на 100 тыс. населения [2]. 5-летняя выживаемость пациентов с раком мочевого пузыря разных стадий варьирует от 97% (стадия I) до 22% (стадия IV) [3].

В соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению метастатических форм рака мочевого пузыря химиотерапия режимами с применением препаратов платины остается основой лечения первой линии [4].

Современный стандарт терапии метастатического рака мочевого пузыря включает следующие режимы:

- GC гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8, 5 день + цисплатин 70 мг/м² в/в в 1 день, цикл — 4 нед.

- GCarbo гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8, 15 день + карбоплатин AUC 4-5 в/в в 1 день, цикл — 3 нед.

- MVAC винбластин — 3 мг/м² в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни, доксорубицин — 30 мг/м² в/в во 2-й день, метотрексат — 30 мг/м² в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни, цисплатин — 70 мг/м² во 2-й день + гидратация, цикл — 4 нед.

- dd-MVAC винбластин — 3 мг/м² в/в во 2-й, доксорубицин — 30 мг/м² в/в во 2-й день, метотрексат — 30 мг/м² в/в в 1-й, цисплатин — 70 мг/м² во 2-й день + гидратация, Г-КСФ — 6 мкг/кг п/к или в/в в 3-й день, цикл — 2 нед. [5].

Применение ПХТ с цисплатином противопоказано более чем у 50% пациентов [6], что обусловлено либо тяжелым общим состоянием (ECOG >2), либо наличием недостаточной функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин.). Также это может быть связано

с сопутствующими (кардиологическими) заболеваниями, которые затрудняют проведение гипергидратации. В спектре токсичности цисплатина также имеются побочные эффекты, как нейротоксичность, анафилаксия, гематологическая токсичность, гепатотоксичность, что может ограничить использование цисплатина [7]. Тем не менее, нефротоксичность цисплатина является наиболее частым лимитирующим осложнением для его применения. Необходим поиск подходов лечения пациентов с метастатическими формами РМП и сопутствующими нозологиями, коморбидностью (с заболеваниями почек, сердца и т.д.).

Материал и методы

Проспективно и ретроспективно оценены результаты терапии 120 пациентов с РМП, проходящих лечение на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России за 2019-2023 гг. Эффективность терапии (ответ на лечение) оценивалась по результатам ПЭТ КТ и КТ обследования после 3 и 6 курса терапии у каждого пациента.

Результаты

Региональный опыт (табл. 1): в исследование включено 120 пациентов с метастатической формой РМП, проходящих ПХТ в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Из них химиотерапию в режиме GC получали 76 пациентов, а по режиму GCarbo получали 44 пациента: те, что имели ограничения по применению цисплатина (возраст, нарушение функции почек — снижение клиренса креатинина, индивидуальная непереносимость).

Результаты применения режима GC: положительная динамика (полный или частичный ответ по ПЭТ КТ исследованию) отмечается у 46,7% пациентов, стабилизация — у 2,6%, прогрессия — у 33%, летальность — 15,8%. В связи с ограничениями применения цисплатина ПХТ положительная динамика (полный или частичный ответ по ПЭТ КТ исследованию) отмечается у 47,7% пациентов,

Таблица 1. Оценка эффективности лечения схемами GemCis, GemCarbo (региональный опыт) при метастатическом РМП
Table 1. Evaluation of the effectiveness of treatment with GemCis, GmCarbo regimens (regional experience) for metastatic BC

Показатель	Абс. ч., n	Процент, %
Режим GC	76	
Ответ на лечение:		
• Положительная динамика (полный/частичный регресс)	37	48,6
• Стабилизация	2	2,6
• Прогрессия	2	33
• Летальный случай	12	15,8
Режим GCarbo	44	
Ответ на лечение:		
• Положительная динамика (полный/частичный регресс)	21	47,7
• Стабилизация	7	15,9
• Прогрессия	10	22,7
• Летальный случай	6	13,7

Примечание: GC — гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8, 15 день + цисплатин 70 мг/м² в/в в 1 день, цикл — 4 нед.; GCarbo — гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8, 15 день + карбоплатин AUC 4-5 в/в в 1 день, цикл — 3 нед.

Note: GC — gemcitabine 1000 mg/m² IV on days 1, 8, 15 + cisplatin 70 mg/m² IV on day 1, cycle — 4 weeks; GCarbo — gemcitabine 1000 mg/m² IV on days 1, 8, 15 + carboplatin AUC 4-5 IV on day 1, cycle — 3 weeks

стабилизация процесса — у 15,9%, прогрессия — у 22,7%, летальность — у 13,7%.

Оба режима химиотерапии показали сопоставимые результаты по положительной динамике (≈47% в обоих случаях). Важно учитывать индивидуальные особенности пациентов при выборе режима ПХТ для метастатического РМП, чтобы максимизировать пользу и минимизировать риски. Результаты показали, что применение карбоплатина в условиях ограничения использования цисплатина у определенной группы пациентов не снижает эффективность лечения.

Обсуждение

Наиболее часто применяемая схема терапии метастатического РМП для тех пациентов, которым может быть назначена цисплатин-содержащая химиотерапия — комбинация гемцитабина и цисплатина (режим GC). Эффективность данного режима лечения была показана в исследовании III фазы «Сравнение режимов GC и MVAC при распространенном или метастатическом раке

мочевого пузыря» (n=405, GC, n=203; MVAC, n=202), результаты которого были впервые опубликованы в 2000 году [5]. Общая выживаемость была одинаковой в обеих группах (отношение рисков, 1,04; 95%; P=0,75). В группе пациентов, получавшие комбинацию гемцитабина и цисплатина, процент ответивших на лечение был выше, чем на режиме MVAC (GC — 49%, MVAC — 46% соответственно), а также при лечении по режиму GC значительно меньше зарегистрировано токсических явлений: анемия 3/4 степени (18% против 27% соответственно) и тромбоцитопения (21% против 57% соответственно), нейтропения 3/4 степени (71% против 82%), нейтропеническая лихорадка (2% против 14%), нейтропенический сепсис (1% против 12%) и мукозит 3/4 степени (1% против 22%) и алопеция (11% против 55% соответственно) [5].

Применение режимов с цисплатином имеет достаточно ограничений, и при относительно сохранной функции почек, можно проводить химиотерапию, используя следующие подходы:

1. Замена цисплатина на карбоплатин. Основным противопоказанием к применению цисплатина является почечная недостаточность, выражающаяся в клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин./м². В таких случаях пациентам, не отвечающим критериям, необходимым для применения золотого стандарта лечения, рекомендуется проводить химиотерапию с использованием карбоплатина. При этом допустимый уровень клиренса креатинина может достигать 30 мл/мин./м² [8, 9]. Карбоплатин так же, как цисплатин, обладает нефротоксичностью и поражает проксимальные отделы почечных канальцев, но значительно в меньшей степени [10, 11].

2. Применение цисплатина с разделением дозы, при котором общая доза распределяется и вводится в течение нескольких дней цикла (например, на 1 и 2 или 1 и 8 дни), может повысить его переносимость (на 5 дней, общая доза за 5 дней не должна превышать 120 мг/м²). Например, возможно разделение режима GC гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни и цисплатин 35 мг/м² в 1 и 2 дни (либо 1 и 8 дни), цикл 21 день [12]. Это делает возможным применение препарата у пациентов, которые иначе были бы признаны непригодными для терапии цисплатином. В исследовании Kouji Izumi и соавт., где использовалась как единократная доза цисплатина в первый день, так и разделенные дозы, показал схожие показатели как токсичности, так и эффективности при метастатическом раке мочевого пузыря [13]. Общая частота ответа, включая полный и частичный ответ, в группах GC с разделением дозы цисплатина, GCarbo и GC составила 80%, 56% и 67% соответственно. Полный ответ в группах GC с разделением дозы цисплатина, GCarbo и GC составил 20%, 19% и 33% соответственно. Использование GC с делением дозы может представлять собой альтернативу GC для пациентов группы с ограничениями для использования цисплатина без снижения эффективности терапии.

В исследовании Yi Rang Kim и соавт. сравнивалась нефротоксичность режимов GC с разделением дозы цисплатина, GCarbo [14]. Среди сорока четырех пациентов с метастатическим РМП, получавших GCarbo (n=22) или GC с разделением дозы цисплатина (n=22). Не было выявлено статистически значимых различий в изменении уровня сывороточного креатинина или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) между двумя группами (p=0,442 для сывороточного креатинина, p=0,345 для СКФ). Это указывает на схожесть в низкой нефротоксичности обоих режимов. Кроме того, режим GC с разделением дозы цисплатина показал более высокую эффективность (общий ответ 68,4%) по сравнению с GCarbo (31,6%). Таким образом, согласно приведенным исследованиям [14, 15], несмотря на отсутствие различий в нефротоксичности, режим GC с разделением дозы цисплатина представляется более эффективным в лечении метастатического РМП по сравнению с GCarbo.

3. Обеспечить гидратацию в период введения препарата: гидратация до начала введения цисплатина из расчета 1,5-2 л/м². Рекомендации по проведению гидратации включают следующее: краткосрочные курсы (2-6 часов), небольшие объемы гидратации (2-4 л.), +/- добавление калия, +/- добавление магния (8-16 мЕ) [15, 16].

4. Проводить мониторинг суточного диуреза: при задержке жидкости возможно назначить маннитол, диурез в норме должен составлять ~100 мл/час.

5. При нарушениях оттока в связи с опухолевым стенозом — наложение нефростомы, стентирование мочеточника.

6. Лечение воспалительных заболеваний уротелиального тракта, назначение нефропротекторов (канефрон, ренефорт) [17].

Заключение

На сегодняшний день в лекарственной терапии метастатического рака мочевого пузыря препараты платины являются одной из

наиболее эффективных опций лечения. Однако, в связи со спектром токсичности этой группы препаратов, назначение ПХТ с препаратами платины становится не всегда возможным. Подходы по уменьшению токсичности препаратов платины для увеличения процента назначений платино-содержащих режимов химиотерапии и снижения случаев отказа от лечения являются актуальными и эффективными.

Финансирование

Данная работа не спонсировалась.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — илл. — 262 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — илл. — 276 с.
3. Li G., et al. Effect of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy on survival in patients with bladder cancer: a meta-analysis // *Clin. Invest. Med.* — 2017. — 40. — P. E81-94.
4. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2022. — Т. 12. — С. 589-606.
5. Болотина Л.В., Каприн А.Д., Костин А.А. Стратегии лекарственной терапии рака мочевого пузыря // *ОУ.* — 2018. — №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategii-lekarstvennoy-terapii-rakamochevogo-puzuzya> (дата обращения: 04.07.2024).
6. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — 18 (17). — P. 3068-3077. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
7. Galsky M.D., Ariba J.A., Bamias A., et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial // *The Lancet.* — 2020. — 395 (10236). — P. 1547-1557.
8. NCCN Guidelines: Bladder Cancer. — Vol. 1. — 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf
9. Cathomas R., Lorch A., Bruins H.M., et al. EAU Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma // *Eur. Urol.* — 2022. — Jan. — 81 (1). — P. 95-103. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.026. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34742583
10. Martinez F., Deray G., Dubois M., et al. Comparative nephrotoxicity of carboplatin and cisplatin in euvolemic and dehydrated rats // *Anticancer Drugs.* — 1993. — Feb. — 4 (1). — P. 85-90. doi: 10.1097/00001813-199302000-00011. PMID: 8457719
11. Pasetto L.M., D'Andrea M.R., Brandes A.A., et al. The development of platinum compounds and their possible combination // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2006. — Oct. — 60 (1). — P. 59-75. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.02.003. Epub 2006 Jun 27. PMID: 16806960
12. Crona D.J. et al. // *The Oncologist.* — 2017. — 22. — P. 609-619.
13. Izumi K., Iwamoto H., Yaegashi H., et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Split Versus Gemcitabine Plus Carboplatin for Advanced Urothelial Cancer With Cisplatin-unfit Renal Function // *In Vivo.* — 2019. — Jan-Feb. — 33 (1). — P. 167-172. doi: 10.21873/invivo.11454. PMID: 30587618; PMCID: PMC6364082
14. Kim Y.R., Lee J.L., You D., et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2015. — Jul. — 76 (1). — P. 141-53. doi: 10.1007/s00280-015-2774-z. Epub 2015 May 23. PMID: 26001531
15. Wong E., Giandomenico C.M. Current status of platinum-based antitumor drugs // *Chem. Rev.* — 1999. — Sep. 8. — 99 (9). — P. 2451-66. doi: 10.1021/cr980420v. PMID: 11749486
16. Sikking C., Niggebrugge-Mentink K.L., van der Sman A.S.E., et al. Hydration methods for cisplatin containing chemotherapy: a systematic review // *Oncologist.* — 2024. — Feb. 2. — 29 (2). — P. e173-e186. doi: 10.1093/oncolo/oyad297. PMID: 37995306; PMCID: PMC10836314
17. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2021. — Т. 11, #3s2.

© К.В. Меньшиков, Д.О. Липатов, А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, Р.Р. Абдеев, К.И. Мурзаханова, А.Д. Ибрагимова, 2024
УДК 616.36-006.6-08-035:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-32-42

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕНВАТИНИБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

*К.В. Меньшиков^{1,2}, Д.О. Липатов², А.В. Султанбаев¹, А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова²,
Н.И. Султанбаева¹, Р.Р. Абдеев¹, К.И. Мурзаханова², А.Д. Ибрагимова³*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

³Институт клинической медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

APPLICATION OF LENVATINIB IN REAL CLINICAL PRACTICE. EXPERIENCE OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

*K.V. Menshikov^{1,2}, D.O. Lipatov², A.V. Sultanbaev¹, A.F. Nasretdinov¹, Sh.I. Musin¹, I.A. Menshikova²,
N.I. Sultanbaeva¹, R.R. Abdeev¹, K.I. Murzakhanova², A.D. Ibragimova³*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

³Institute of Clinical Medicine of the Samara State Medical University, Samara

Липатов Данила Олегович — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, сотрудник ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. +7-927-303-01-01, e-mail: lipatov911@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3193-9008

Lipatov Danila O. — student of the Faculty of Medicine at Bashkir State Medical University; Employee of the Republican Clinical Oncology Dispensary
3 Lenin Str., Ufa, 450008, Russian Federation, tel. +7-927-303-01-01, e-mail: lipatov911@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3193-9008

Реферат. В работе проводится ретроспективный анализ эффективности применения левватиниба у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в Республике Башкортостан. ГЦК является наиболее распространенной злокачественной опухолью печени, и ее лечение представляет значительную сложность, особенно на поздних стадиях. Лекарственная терапия ингибитором тирозинкиназ левватинибом продемонстрировала значительные улучшения в показателях общей и безрецидивной выживаемости пациентов. В исследовании оценивается выживаемость, частота побочных эффектов и степень контроля заболевания после терапии левватинибом. Результаты исследования показывают, что применение левватиниба в реальной клинической практике является эффективным и, даже у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Цель исследования — сделать ретроспективный анализ эффективности применения левватиниба у пациентов с ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени, левватиниб, ингибиторы тирозинкиназ, лекарственная терапия.

Abstract. This study presents a retrospective analysis of the effectiveness of lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the Republic of Bashkortostan. HCC is the most common malignant liver tumor, and its treatment poses significant challenges, particularly in advanced stages. Tyrosine kinase inhibitor therapy with lenvatinib has shown significant improvements in overall survival and progression-free survival rates. The study evaluates survival outcomes, the frequency of adverse effects, and the level of disease control after lenvatinib therapy. The results indicate that lenvatinib use in real clinical practice is both effective and well-tolerated, even in patients with advanced disease stages.

The objective of this study is to conduct a retrospective analysis of the efficacy of lenvatinib in patients with HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver cancer, lenvatinib, tyrosine kinase inhibitors, drug therapy.

Материал и методы

В анализ был включен 21 пациент, принимавший ленватиниб в период с 2021 по 2023 гг. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере, с местнораспространенной, метастатической или неоперабельной ГЦК, получавший ранее лечение и без предшествующей терапии, со статусом по ECOG 0-2 балла, классом А, В по Чайлд — Пью, также включались пациенты с макрососудистой инвазией. Был проведен анализ общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВПБ). Эффективность лечения оценивали по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1) на основании лучевых методов диагностики (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография) после 3 и 6 курсов лекарственной терапии. Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критериев Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова. Анализ выживаемости проведен по методу Каплана — Майера. Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессии использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков. За ВВП принимался промежуток времени от манифестации метастатической болезни и до первого прогрессирования заболевания.

Основная часть

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой наиболее часто встречающуюся опухоль печени злокачественного характера, около 90% от общего числа первичных диагнозов рака печени приходится на ГЦК [1, 2]. Динамика встречаемости ГЦК в Российской Федерации за последние 10 лет увеличилась на 35,7%, смертность — на 25,5%. В Республике Башкортостан на

2022 г. на учете состоят 156 пациентов с ГЦК. Следует отметить, что больше половины пациентов (55,8%) на момент установки диагноза имели IV стадию. Летальность на 1 году жизни на 2022 год в Российской Федерации и Республике Башкортостан составляла 63,7% и 50% соответственно. Можно сказать, что почти 7 из 10 пациентов не доживают до второго года с момента постановки диагноза. Неблагоприятный прогноз и сложность в лечении делает актуальной проблему выбора терапии ГЦК.

Основной причиной развития ГЦК является хроническая инфекция, вызванная вирусами гепатита С и В. Кроме того, факторы риска включают употребление алкоголя, воздействие афлатоксина и наличие безалкогольного стеатогепатита. В регионах Африки и Восточной Азии основной причиной ГЦК часто является инфекция HBV (60%), в то время как в странах Северной Америки, Европы и Японии основной фактор риска — это хронический гепатит С [3]. Многие больные с ГЦК на стадии диагностики уже имеют прогрессирующие или метастазирующие формы заболевания, что делает радикальное лечение невозможным. Сорафениб стал первым препаратом, применяемым для лечения прогрессирующего ГЦК, и показал увеличение средней продолжительности жизни с 7,9 до 10,7 месяцев [4, 5].

Сорафениб представляет собой ингибитор тирозинкиназ, он продемонстрировал свою эффективность при лечении пациентов с ГЦК в рамках исследования SHARP [4], а также в третьей фазе клинических испытаний в Азиатско-Тихоокеанской зоне [6].

Ленватиниб является универсальным ингибитором тирозинкиназ, целевым действием которого являются рецепторы фактора роста эндотелия (VEGFR) 1-3, рецепторов фактора роста фиброцитов (FGFR) 1-4, рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) α и протоонкогенов RET и KIT [7]. Доклинические исследования свидетельствуют о сильной антиангиогенной активности ленватиниба

главным образом благодаря подавлению VEGF и FGF сигнальных механизмов [8, 9]. Исследование REFLECT, в котором участвовали Масатоши Кудо и его коллеги, выявило преимущества ленватиниба перед сорафенибом в контексте ОС [10]. Все ключевые параметры эффективности у пациентов, принимавших ленватиниб, демонстрировали значительное улучшение в сравнении с сорафенибом. Исходя из результатов этого исследования, ленватиниб получил утверждение на использование в США, Европейском союзе, Китае, Японии и ряде других стран в качестве альтернативы сорафенибу для лечения ГЦК.

Впервые о лекарстве ленватиниб сообщили в 2008 году, представив его как многоцелевой ингибитор рецепторных тирозинкиназ, способный эффективно подавлять

несколько киназ при низких концентрациях (IC50 составляющие от 4 до 100 нМ) [11, 12]. Ленватиниб также демонстрировал активность на мышинных моделях ортотопической злокачественной мезотелиомы, ингибируя ангиогенез и значительно улучшая выживаемость мышей, имеющих три разные клеточные линии мезотелиомы [13], а также мышей с ксенотрансплантатом саркомы [14].

Ленватиниб воздействует на несколько молекулярных целей, включая рецепторы VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR, KIT и RET. Поскольку эти мишени играют ключевую роль в развитии рака, ленватиниб обладает противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью в различных доклинических моделях рака, особенно в случае гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (рис. 1) [15-19].

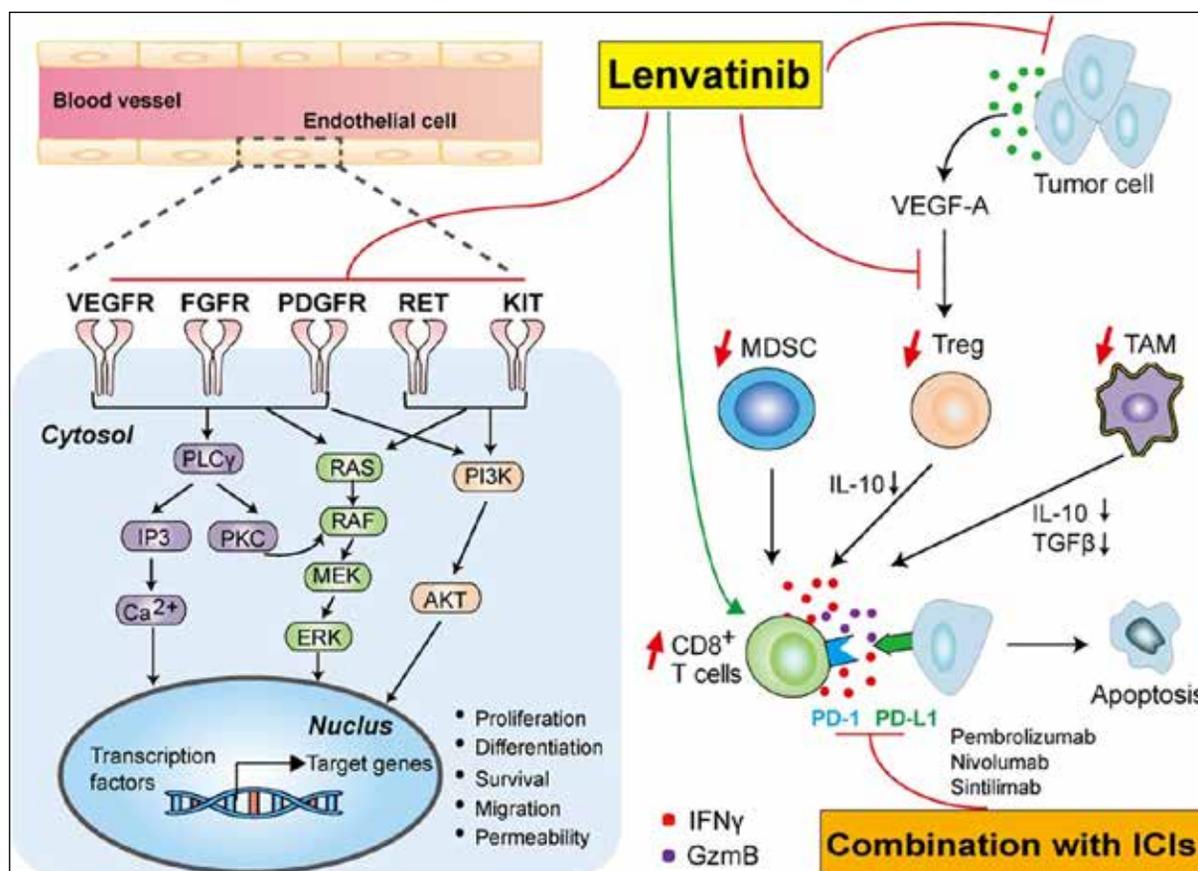


Рис. 1. Мишени сигнальных путей, лежащие в основе иммуномодулирующей активности ленватиниба при ГЦК [20]
Fig. 1. Targets of signaling pathways underlying the immunomodulatory activity of lenvatinib in HCC [20]

Ингибирование сигнального пути VEGF/VEGFR

Ангиогенез является важным процессом в развитии опухолей и их метастазировании, и он главным образом регулируется с помощью фактора роста сосудов (VEGF) [21]. Ангиогенез в опухоли обеспечивает ее клетки необходимыми питательными веществами и кислородом, а, следовательно, ингибирование ангиогенеза через VEGFR приводит к голоданию и гипоксии, что в свою очередь может замедлить рост опухоли или даже вызвать гибель клеток в ней.

Исследования показали, что ленватиниб эффективно ингибирует ангиогенез опухоли. Например, плотность микрососудов в опухоли (MVD) существенно снижается при лечении ленватинибом в различных моделях опухоли, включая модели ГЦК у пациентов и трансплантационные модели на мышах. В сравнении с сорафенибом в той же дозе, ленватиниб обеспечивает более значительное снижение MVD [9]. При лечении ленватинибом в дозе 10 мг/кг MVD может быть уменьшен до 14%, тогда как сорафениб в дозе 300 мг/кг снижает MVD до 31,6% в раковых мышинных моделях [22-28]. Результаты исследования Sachiko и соавторов подтверждают эти данные, демонстрируя существенное уменьшение количества кровеносных сосудов и MVD у мышей после лечения ленватинибом [27].

В целом, данные указывают на то, что ленватиниб обладает мощной антиангиогенной активностью и может оказывать эффект сильнее, чем сорафениб, в различных доклинических моделях.

Ингибирование сигнального пути FGF/FGFR

Доклинические исследования показали, что ленватиниб значительно сдерживает пролиферацию клеточных линий, которые переэкспрессируют FGF19 и FGFR, как *in vitro*, так и *in vivo* [9, 27]. Сигнальный путь FGF также выполняет компенсаторную функцию

в поддержании прогрессии опухоли в микросреде ГЦК, которая подвергается ингибированию VEGFR. Исследование, проведенное Хоши и его коллегами, смоделировало микросреду опухоли после ингибирования ангиогенеза и обнаружило, что путь FGF участвует в поддержании выживания ГЦК в условиях дефицита питательных веществ [29-35]. Поскольку сигнализация FGF активирует последующие сигнальные маршруты, ингибирует процессы клеточной смерти и поддерживает выживание клеток [31], совместное подавление как сигнальных путей VEGFR, так и FGFR ленватинибом усиливает его антиопухолевую активность в отношении ГЦК.

Ингибирование сигнального пути RET

Ленватиниб способен непосредственно ингибировать пролиферацию клеток, блокируя фосфорилирование RET как *in vitro*, так и *in vivo*, проявляя противоопухолевую активность в моделях опухолей с генетическими изменениями RET путем ингибирования сигналов, исходящих от RET [36-38].

Иммуномодулирующее воздействие

Исследования показали, что ленватиниб может усилить активность CD8+ Т-клеток, ингибируя VEGFR [42]. Комбинированное лечение ленватинибом и ингибиторами иммунных контрольных точек (ICI), такими как ингибиторы PD-1, может вызвать регрессию опухоли и значительное уменьшение ее размера. Действительно, этот комбинированный подход активизирует сигнальный путь интерферона и обладает мощной противоопухолевой активностью. Эти данные подчеркивают перспективность комбинации ленватиниба и ICI в лечении ГЦК [39-44].

Исследование REFLECT

REFLECT — многоцентровое, открытое, контролируемое клиническое исследование 3 фазы. В основном, включенные в исследование пациенты имели неоперабельную ГЦК,

один или более определяемых узлов рака, основанных на mRECIST критериях, стадию В по Барселонской классификации, класс А по Чайлд — Пью и статус ECOG 0 или 1 [11, 44-49]. В период с 1 марта 2013 г. до 30 июля 2015 г. был осуществлен набор пациентов. Эти пациенты затем были распределены случайным образом в пропорции 1 к 1 для лечения либо ленватинибом, либо сорафенибом, учитывая такие факторы, как область проживания, наличие метастазов вне печени/внутрипеченочной инвазии, статус ECOG и вес (<60 кг или более 60 кг). Пациенты принимали ленватиниб в дозировке 12 мг ежедневно или сорафениб 400 мг дважды в день. По состоянию на 13 ноября 2016 г. среднее время мониторинга составляло 27,7 месяцев для группы ленватиниб и 27,2 месяца для группы сорафениба.

Медиана ОВ составила 13,6 месяцев для ленватиниба и 12,3 месяца для сорафениба. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была выше при использовании ленватиниба по сравнению с сорафенибом (медиана ВБП составила 7,3 месяца для ленватиниба и 3,6 месяца для сорафениба). Опухоли подверглись анализу местными экспертами согласно mRECIST для ГЦК. Централизованный

независимый анализ основывался на оценках mRECIST и RECIST 1.1. Оценка размеров опухолевого очага осуществлялась раз в 8 недель до момента прогрессирования. Ленватиниб также продемонстрировал значительно более высокую частоту объективных ответов (ЧОО) по сравнению с сорафенибом (24% против 9%). На основании этих результатов ленватиниб был одобрен FDA для применения в качестве первой линии терапии при неоперабельной ГЦК [50, 51].

Однако в реальной клинической практике многие пациенты не соответствуют критериям исследования REFLECT и назначение ленватиниба для больных с плохим прогнозом остается открытым вопросом.

Мы провели анализ применения ленватиниба в реальной клинической практике в Республиканском клиническом онкологическом диспансере за 3 года.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критериев Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова. Анализ выживаемости проведен по методу Каплана — Майера. Для оценки ассоциации потенци-

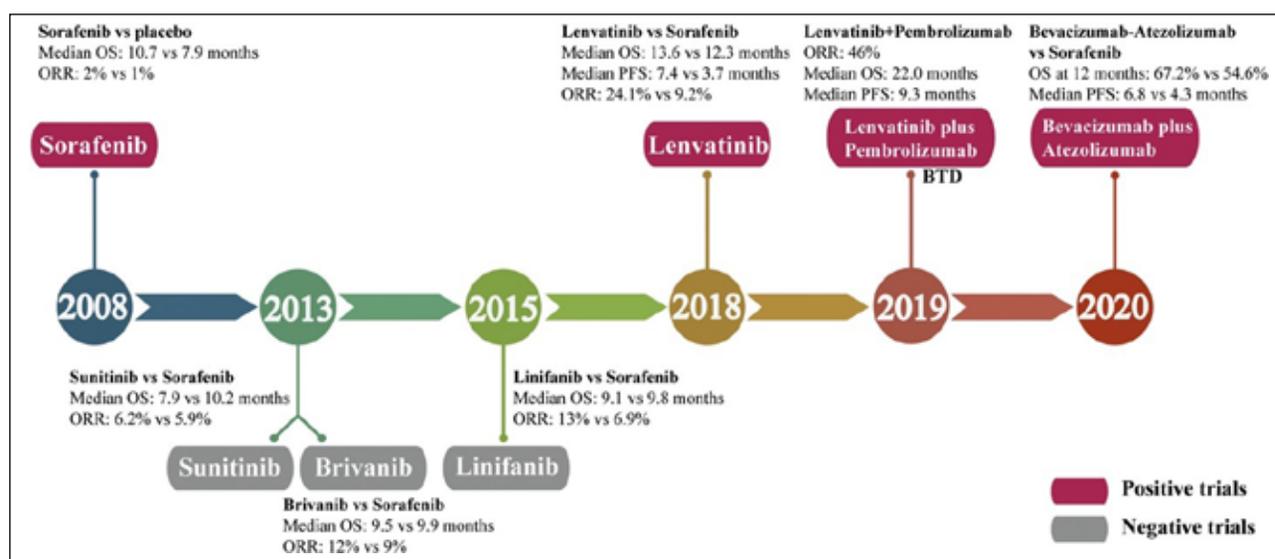


Рис. 2. Разработка препаратов первой линии для лечения ГЦК
Fig. 2. Development of first-line drugs for the treatment of HCC

потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессии использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков. За ВБП принимался промежуток времени от манифестации метастатической болезни и до первого прогрессирования заболевания. После 3 и 6 курсов лечения оценивался результат лечения с помощью критериев mRECIST и RECIST 1.1.

Результаты

В исследование был включен 21 пациент; медиана возраста составила 64 года (IQR: 46-77). Наибольшее число заболевших были в возрасте от 61 до 80 лет — 76,19% (16/21), 5 пациентов имели возраст от 41 до 60 лет — 23,81%. Большинство пациентов являлись мужчинами 66,67% (14/21). Гепатит С в анамнезе имели 33,33% пациентов (7/21), гепатит В имел 1 человек — 4,46%, не имели гепатита в анамнезе 67% пациентов (14/21). В анализ включены преимущественно пациенты с ГЦК с макрососудистой инвазией, их доля соста-

вила 57,14% (12/21). Стадию 1 по Барселонской системе имели 76,19% больных (16/21), стадию 2 — 19,05% (4/21), стадию 3 имел 1 пациент — 4,46%. В большинстве случаев пациенты имели статус А по Чайлд — Пью 80,95% (17/21), несколько пациентов имели класс В — 19,05% (4/21). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Выживаемость без прогрессии при применении ленватиниба

Медиана ВБП в группе пациентов, получавших ленватиниб, составила 4±0,7 мес. (95% ДИ: 2,6-5,4), что оказалось ниже, чем в исследовании REFLECT, где она составила 7,3 месяца. Причины могут быть следующие. Так как в условиях реальной клинической практики оценка состояния опухоли по критериям RECIST 1.1 проводилась 1 раз в 14 недель, в отличие от 8 недель в исследовании REFLECT, медиана ВБП ожидаемо была ниже. Также в исследование включались больные ГЦК с классом Чайлд — Пью В, что отрицательно сказывается на данном показателе.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГЦК, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients with HCC included in the study

Показатель	n	%
Возраст, Ме (IQR), лет	64 (46-77)	-
Макрососудистая инвазия	12	57,14
Безрецидивная выживаемость после адъювантной терапии, Ме (IQR), месяцы	4 (3-5)	-
Общая выживаемость после адъювантной терапии, Ме (IQR), месяцы	14 (6,1-21,9)	-
Класс по Чайлд — Пью		
А	17	80,9
В	5	19,1
Гепатит С	7	33,1
Гепатит В	1	4,8
Нежелательные явления	16	71,6

Примечание: Ме — медиана; IQR — межквартильный размах
Note: Me — median; IQR — interquartile range

Надо отметить, что даже при таких параметрах медиана ВПБ была выше, чем в группе сорафениба в исследовании REFLECT (3,6 мес.) (рис. 3)

Общая выживаемость при применении ленватиниба, мес.

Медиана ОВ составила 14 ± 4 мес. (95% ДИ: 6,1-21,9) (рис. 4), что соответствует показателям исследования REFLECT (13,6 мес.). Следует отметить, что на фоне терапии нежелательные явления проявлялись у подавляющего большинства пациентов, однако они не были критичными и не приводили к смене терапии. Чаще всего наблюдалось повышение АД (12 случаев, 75%).

Общая выживаемость в зависимости от класса Чайльд — Пью

Анализ кривых Каплана — Майера для оценки ОВ в зависимости от класса Чайльд — Пью показал статистически не значимое различие ($p=0,58$) в ОВ между пациентами

с классом А и классом В. Это можно объяснить небольшой выборкой пациентов, однако полученные данные могут отражать действительность. Медиана ОВ на фоне терапии ленватинибом в группе пациентов с классом А по Чайльд — Пью составила $14 \pm 5,7$ мес. от начала лечения (95% доверительный интервал (ДИ) 2,7-25,2). Медиана ОВ в группе пациентов с классом В по Чайльд — Пью составило $11 \pm 4,6$ мес. (95% ДИ 2-19,9) (рис. 5).

Общая выживаемость при применении ленватиниба в зависимости от наличия гепатита в анамнезе

Терапия ленватинибом также была назначена больным с гепатитом в анамнезе 38,1% (8/21).

Анализ кривых Каплана — Майера ОВ на фоне терапии ленватинибом в зависимости от наличия гепатита показал статистически незначимое различие между группами пациентов ($p=0,716$) (рис. 6). Медиана ОВ на фоне

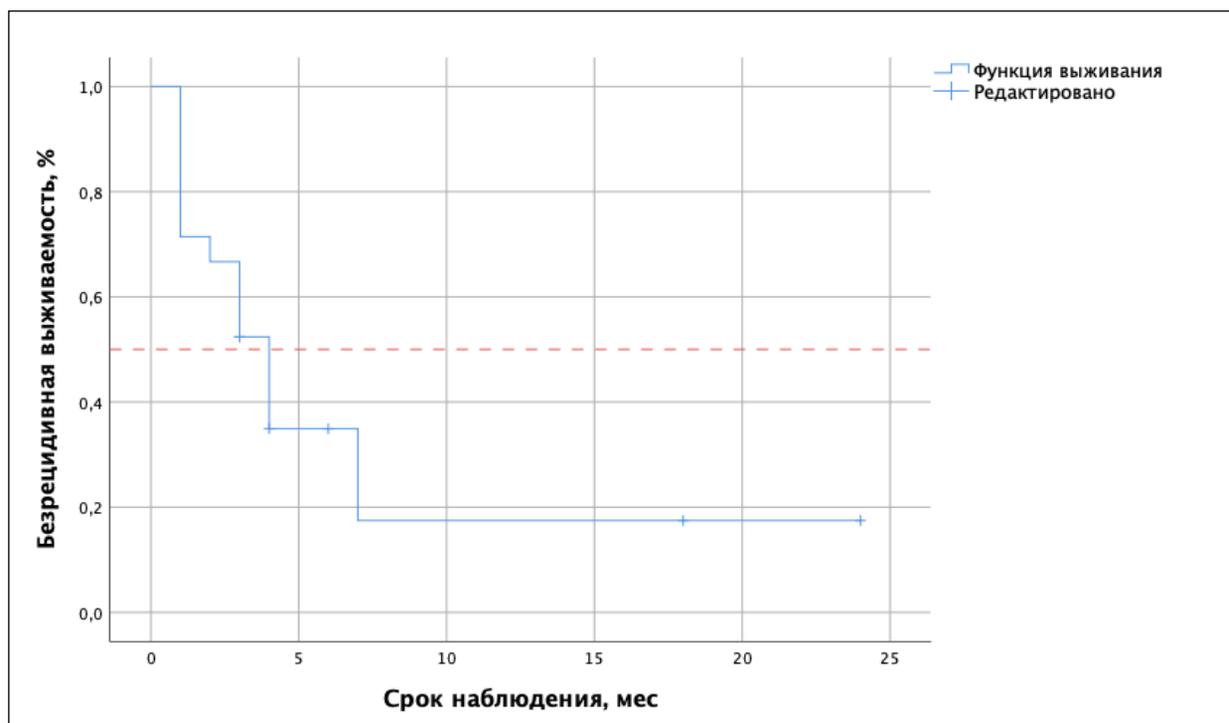


Рис. 3. График безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших ленватиниб
Fig. 3. Graph of disease-free survival in patients treated with lenvatinib

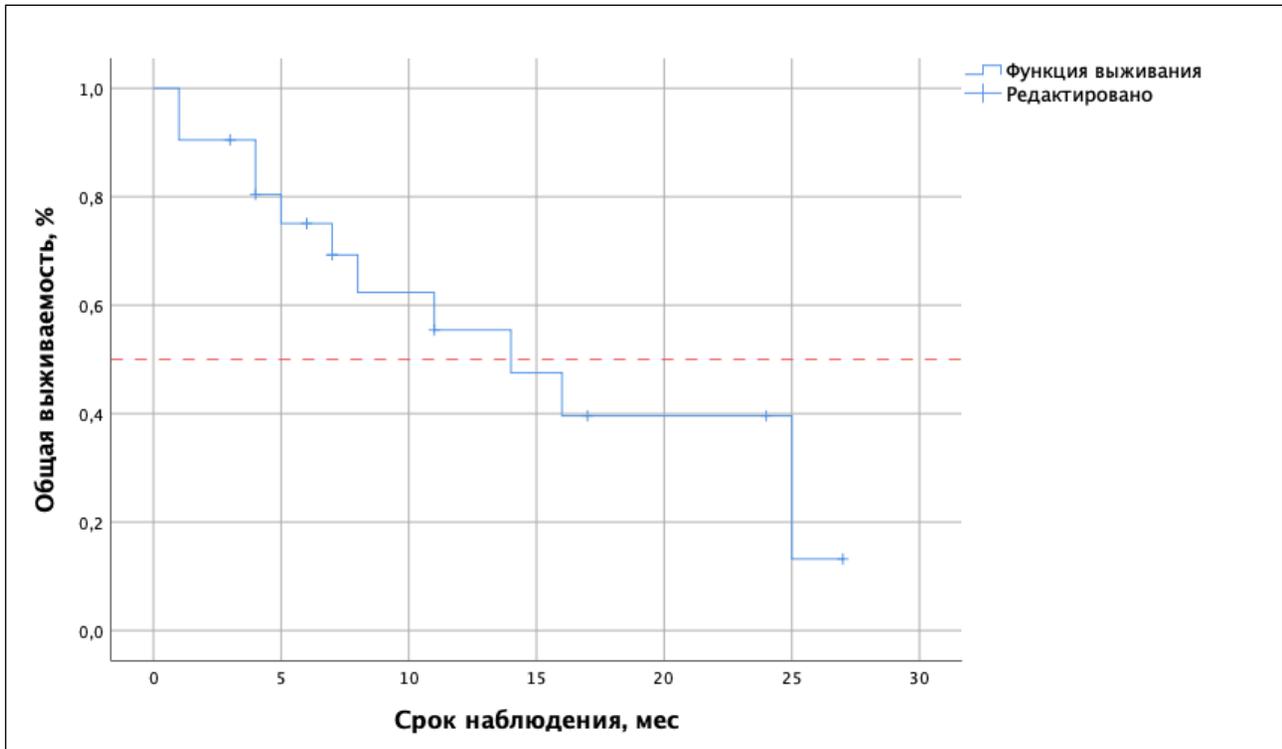


Рис. 4. График общей выживаемости у пациентов, получавших леватиниб

Fig. 4. Graph of overall survival in patients treated with lenvatinib

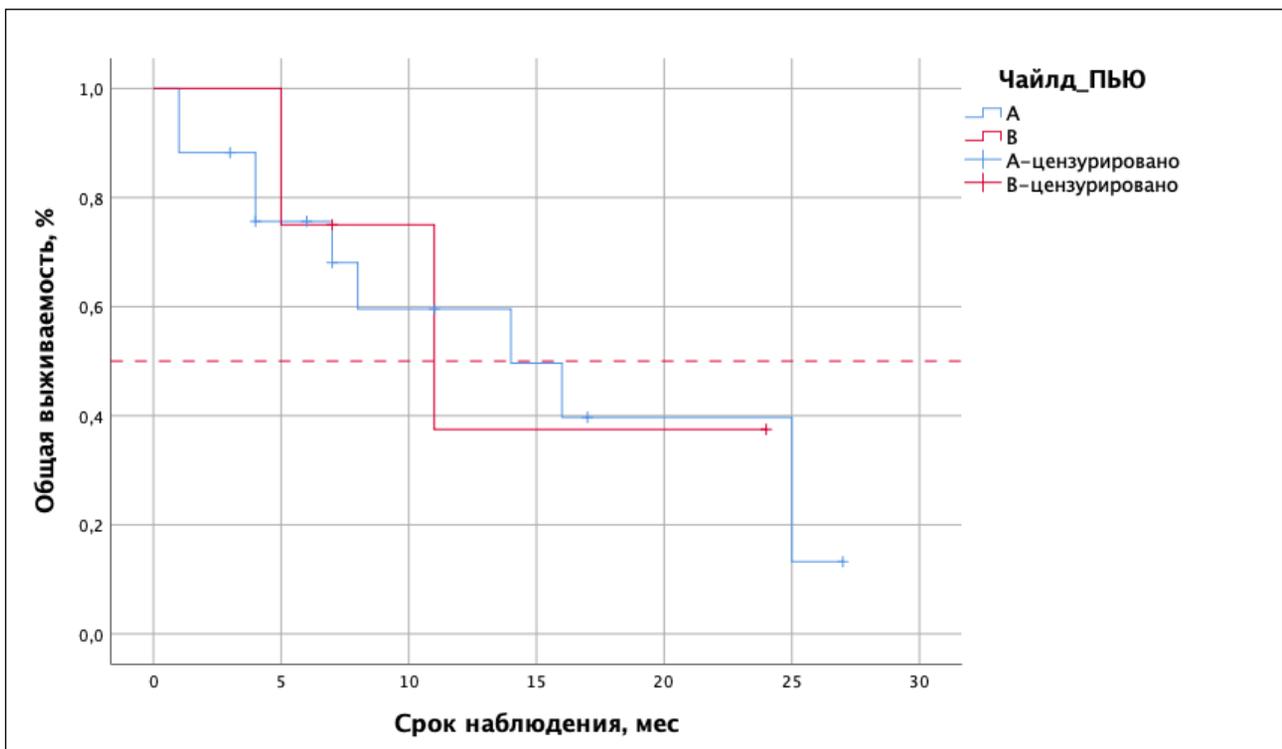


Рис. 5. График общей выживаемости у пациентов, получавших леватиниб, в зависимости от класса Чайлд — Пью

Fig. 5. The graph of overall survival in patients treated with lenvatinib, depending on the Child — Pugh class

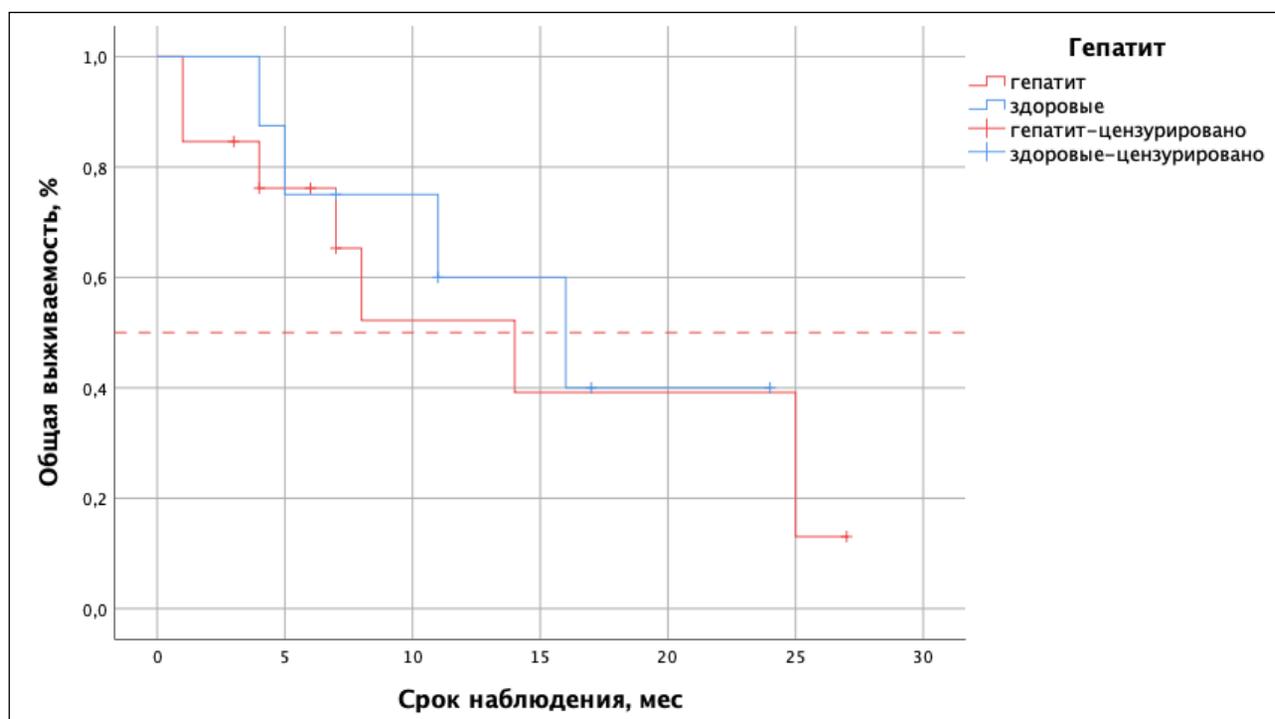


Рис. 6. График общей выживаемости у пациентов, получавших ленватиниб, в зависимости от наличия гепатита в анамнезе
Fig. 6. The graph of overall survival in patients treated with lenvatinib, depending on the presence of hepatitis in the anamnesis

терапии ленватинибом в группе пациентов без гепатита составила $16 \pm 5,1$ мес. (95% ДИ 6-25,9); в группе пациентов с гепатитом медиана ОВ составила $14 \pm 4,4$ мес. (95% ДИ 5,2-22,8). Данные результаты, хоть и не являются статистически значимыми по причине малой выборки, могут отражать действительность, так снижение функций печени негативно сказывается на лечении ГЦК.

Исходя из полученных данных можно сказать, что пациенты с более выраженными нарушениями функции печени имели худший прогноз от лечения, однако имели выигрыш от назначения ленватиниба.

Заключение

Ленватиниб действительно становятся незаменимой опцией в лечении неоперабельной ГЦК. Терапия данным ИТК демонстрирует высокую частоту клинической эффективности и длительные ответы у пациентов с ГЦК даже при выраженных нарушениях функций печени. В настоящее время,

расширяя опыт применения ленватиниба у различных групп пациентов с ГЦК, мы сможем предоставить пациентам оптимальные варианты лечения.

Литература

1. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., и др. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы // Креативная хирургия и онкология. — 2022. — 2. — С. 139-150.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2018 — 68 (6). — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Yamashita T., Kudo M., Ikeda K., et al. REFLECT — a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset // J. Gastroenterol. — 2020. — 55(1). — P. 113-122. doi: 10.1007/s00535-019-01642-1
4. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2008. — 359 (4). — P. 378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857

5. Петкау В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., и др. Лenvatinиб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2022. — 32 (4). — С. 75-88.
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88>
6. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2009. — 10. — P. 25-34.
doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7
7. Tohyama O., Matsui J., Kodama K., et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models // *J. Thyroid. Res.* — 2014. — P. 638747.
8. Ichikawa K., Miyano S.W., Adachi Y., et al. Abstract 1374: Lenvatinib, tri-specific targeted therapy to VEGFR/FGFR/RET, suppresses angiogenesis through the inhibition of both VEGFR and FGFR signaling pathways // *Cancer Res.* — 2015. — 75. — P. 1374.
9. Matsuki M., Hoshi T., Yamamoto Y., et al. Lenvatinib inhibits angiogenesis and tumor fibroblast growth factor signaling pathways in human hepatocellular carcinoma models // *Cancer Med.* — 2018. — 7. — P. 2641-2653. doi: 10.1002/cam4.1517
10. Kudo M., Finn R.S., Qin S., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* — 2018. — 391. — P. 1163-1173.
doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
11. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y., et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition // *Int. J. Cancer.* — 2008. — 122 (3). — P. 664-671. doi: 10.1002/ijc.23131
12. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T., et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — 14 (17). — P. 5459-5465.
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5270
13. Ikuta K., Yano S., Trung V.T., et al. E7080, a multi-tyrosine kinase inhibitor, suppresses the progression of malignant pleural mesothelioma with different proangiogenic cytokine production profiles // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — 15 (23). — P. 7229-7237.
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1980
14. Bruheim S., Kristian A., Uenaka T., et al. Antitumour activity of oral E7080, a novel inhibitor of multiple tyrosine kinases, in human sarcoma xenografts // *Int. J. Cancer.* — 2011. — 129 (3). — P. 742-750.
doi: 10.1002/ijc.25922
15. Hussein Z., Mizuo H., Hayato S., et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Lenvatinib, an Orally Active, Small-Molecule, Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2017. — 42 (6). — P. 903-914.
doi: 10.1007/s13318-017-0403-4
16. Ogino H., Hanibuchi M., Kakiuchi S., et al. E7080 suppresses hematogenous multiple organ metastases of lung cancer cells with nonmutated epidermal growth factor receptor // *Mol. Cancer Ther.* — 2011. — 10 (7). — P. 1218-1228.
doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0707
17. Glen H., Mason S., Patel H., et al. E7080, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor suppresses tumor cell migration and invasion // *BMC Cancer.* — 2011. — 11. — 309. doi: 10.1186/1471-2407-11-309
18. Okamoto K., Ikemori-Kawada M., Jestel A., et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization // *ACS Med. Chem. Lett.* — 2014. — 6 (1). — P. 89-94.
doi: 10.1021/ml500394m
19. Zhu A.X., Finn R.S., Ikeda M., et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — 38. — P. 4519.
20. Zhao Y., Zhang Y.-N., Wang K.-T., et al. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anti-cancer therapy // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Reviews on Cancer.* — 2020. — Vol. 1874, Iss. 1. — 188391.
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188391>
21. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23. — P. 1011-1027. doi: 10.1200/JCO.2005.06.081
22. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocr. Rev.* — 2004. — 25. — P. 581-611. doi: 10.1210/er.2003-0027
23. Koch S., Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* — 2012. — 2. — P. a6502.
doi: 10.1101/cshperspect.a006502
24. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2005. — 109. — P. 227-241.
doi: 10.1042/CS20040370
25. Tseng P.L., Tai M.H., Huang C.C., et al. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients // *J. Surg. Oncol.* — 2008. — 98. — P. 349-357. doi: 10.1002/jso.21109

26. Peng S., Wang Y., Peng H., et al. Autocrine vascular endothelial growth factor signaling promotes cell proliferation and modulates sorafenib treatment efficacy in hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. — 2014. — 60. — P. 1264-1277. doi: 10.1002/hep.27236
27. Ogasawara S., Mihara Y., Kondo R., et al. Antiproliferative effect of lenvatinib on human liver cancer cell lines in vitro and in vivo // *Anticancer Res.* — 2019. — 39. — P. 5973-5982.
28. Ogasawara S., Nakayama M., Akiba J., et al. Effect of sorafenib on des-gamma-carboxyprothrombin secretion by a human hepatocellular carcinoma cell line // *Oncol. Lett.* — 2017. — 14. — P. 2170-2176. doi: 10.3892/ol.2017.6451
29. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer // *Nat. Rev. Cancer.* — 2010. — 10. — P. 116-129. doi: 10.1038/nrc2780
30. Eswarakumar V.P., Lax I., Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2005. — 16. — P. 139-149. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.001
31. Gotoh N. Regulation of growth factor signaling by FRS2 family docking/scaffold adaptor proteins // *Cancer Sci.* — 2008. — 99. — P. 1319-1325. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00840.x
32. Raja A., Park I., Haq F., et al. FGF19-FGFR4 signaling in hepatocellular carcinoma // *Cells.* — 2019. — 8. doi: 10.3390/cells8060536
33. Sandhu D.S., Baichoo E., Roberts L.R. Fibroblast growth factor signaling in liver carcinogenesis // *Hepatology*. — 2014. — 59. — P. 1166-1173. doi: 10.1002/hep.26679
34. Ogasawara S., Yano H., Iemura A., et al. Expressions of basic fibroblast growth factor and its receptors and their relationship to proliferation of human hepatocellular carcinoma cell lines // *Hepatology*. — 1996. — 24. — P. 198-205. doi: 10.1053/jhep.1996.v24.pm0008707262
35. Hoshi T., Watanabe M.S., Watanabe H., et al. Lenvatinib induces death of human hepatocellular carcinoma cells harboring an activated FGF signaling pathway through inhibition of FGFR-MAPK cascades // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2019. — 513. — P. 1-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.015
36. Romei C., Ciampi R., Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2016. — 12. — P. 192-202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11
37. Arighi E., Borrello M.G., Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2005. — 16. — P. 441-467. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010
38. Okamoto K., Kodama K., Takase K., et al. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models // *Cancer Lett.* — 2013. — 340. — P. 97-103. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.007
39. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science*. — 2011. — 331. — P. 1565-1570. doi: 10.1126/science.1203486
40. Voron T., Marcheteau E., Pernot S., et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors // *Front. Oncol.* — 2014. — 4. — P. 70. doi: 10.3389/fonc.2014.00070
41. Hansen W., Hutzler M., Abel S., et al. Neuropilin 1 deficiency on CD4+Foxp3+ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth // *J. Exp. Med.* — 2012. — 209. — P. 2001-2016. doi: 10.1084/jem.20111497
42. Gabrilovich D., Ishida T., Oyama T., et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo // *Blood*. — 1998. — 92. — P. 4150-4166.
43. Voron T., Colussi O., Marcheteau E., et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors // *J. Exp. Med.* — 2015. — 12. — P. 139-148. doi: 10.1084/jem.20140559
44. Kato Y., Tabata K., Kimura T., et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway // *PLoS One*. — 2019. — 14. — Article e212513. doi: 10.1371/journal.pone.0212513
45. Ikeda M., Morizane C., Ueno M., et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2018. — 48. — P. 103-114. doi: 10.1093/jjco/hyx180
46. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update // *Hepatology*. — 2011. — 53. — P. 1020-1022. doi: 10.1002/hep.24199
47. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. — 2018. — 67. — P. 358-380. doi: 10.1002/hep.29086
48. Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Vangeli M., et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease — should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2005. — 22. — P. 1079-1089. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x
49. Oken M., Creech R., Tormey D., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1982. — 5. — P. 649-655. doi: 10.1097/0000421-198212000-00014
50. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *European Journal of Cancer*. — 2009. — 45 (2). — P. 228-247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
51. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin Liver Dis.* — 2010. — 30. — P. 52-60. doi: 10.1055/s-0030-1247132

© Д.В. Уклонская, В.Е. Черешнева, Е.С. Бердникович, 2024
УДК 376.37 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-43-49

РОЛЬ ПРЕАДАПТАЦИИ И АДАПТАЦИИ В КОРРЕКЦИИ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ

Д.В. Уклонская¹⁻³, В.Е. Черешнева², Е.С. Бердникович^{2,4}

¹ФГБНУ «Институт коррекционной педагогики», г. Москва

²ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет», г. Москва

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

THE ROLE OF PRE-ADAPTATION AND ADAPTATION IN THE CORRECTION OF SPEECH DISORDERS

D.V. Uklonskaya¹⁻³, V.E. Cheresheva², E.S. Berdnikovich^{2,4}

¹Institute of Correctional Pedagogy, Moscow

²Moscow City University, Moscow

³Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow

⁴Research Center of Neurology, Moscow

Уклонская Дарья Викторовна — доктор педагогических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории образования и комплексной абилитации детей с нарушениями речи ФГБНУ «Институт коррекционной педагогики»; профессор департамента социально-психологических технологий и коррекционно-развивающих методик ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет; логопед отделения опухолей головы и шеи ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 8, корп. 1, тел. +7-916-591-97-85, e-mail: d_uklonskaya@mail.ru, SPIN-код (РИНЦ): 4005-5531, ORCID ID: 0000-0002-2911-7224

Uklonskaya Daria V. — Doct. of Sci. (Ped.), Associate Professor, Leading researcher at the Laboratory of Education and Comprehensive Rehabilitation of Children with Speech Disorders of the Institute of Correctional Pedagogy; Professor of the Department of Socio-Psychological Technologies and Correctional and Developmental Techniques of the Moscow City University; speech therapist of the department of head and neck tumors of the Central Clinical Hospital «RZD-Medicine» 8 Pogodinskaya Str., build. 1, Moscow, 119121, Russian Federation, tel. +7-916-591-97-85, e-mail: d_uklonskaya@mail.ru, SPIN-code (RSCI): 4005-5531, ORCID ID: 0000-0002-2911-7224

Реферат. В статье излагаются основные положения пререабилитации, направленной на прогнозирование постоперационных сложностей и проведение превентивного педагогического воздействия для скорейшего облегчения постоперационных функциональных расстройств у лиц с врожденными и приобретенными нарушениями речи. Авторами раскрываются механизмы преадаптации, позволяющие осуществить преднастройку организма к предстоящим функциональным нарушениям. Указанные механизмы положительно влияют на эффективность логопедической работы и качество жизни обучающегося и его ближайшего окружения.

Ключевые слова: преадаптация, адаптация, пререабилитация, врожденные и приобретенные нарушения речи, логопедическая работа, психолого-педагогическая поддержка.

Abstract. The article presents the main principles of prehabilitation, aimed at predicting postoperative difficulties and carrying out preventive pedagogical impact for the early relief of postoperative functional disorders in persons with congenital and acquired speech disorders. The authors reveal the mechanisms of pre-adaptation for preparing the body to upcoming functional disorders. These mechanisms have a positive effect on the effectiveness of speech therapy work and the quality of life of the learner and his family and friends.

Key words: pre-adaptation, adaptation, prehabilitation, congenital and acquired speech disorders, speech therapy, psychopedagogical support.

Приоритетная задача процесса абилитации/реабилитации — достижение максимально возможного уровня независимости обучающегося. Зачастую это тернистый путь, требующий значительных временных, моральных и материальных ресурсов. Кардинально меняется образ жизни не только самого человека, но и его ближайшего окружения.

Специалистов все больше волнуют вопросы повышения эффективности и уменьшения сроков абилитации/реабилитации. В этой связи чрезвычайно важной видится оценка уровня потенциальной возможности достижения намеченной цели абилитации/реабилитации, а также прогнозирование течения реабилитационного процесса на основе научных представлений о расстройстве, учете факторов, способствующих абилитации/реабилитации, и факторов, препятствующих или отрицательно влияющих на нее [1, 2].

Исходя из утверждения классика биологии целенаправленной деятельности Н.А. Бернштейна («задача рождает орган»), логично предположить, что адаптация — приспособление, возникающее в ответ на требование среды [3].

Однако те вызовы, которые ставит перед человеком жизнь, порой порождают страх перед неопределенностью будущего и даже шокируют предполагаемыми последствиями. В частности, это наблюдается в ситуации тяжелой болезни, угрожающей жизни, например: появление в семье ребенка с тяжелым врожденным дефектом, онкологические заболевания головного мозга, опухоли головы и шеи — и является фактором, негативно влияющим на процесс реабилитации.

Классификация приспособлений к условиям окружающей среды делит их на преадаптацию и адаптацию. Механизмы преадаптации к неопределенности следует расценивать как фактор, который дает организму возможность осуществить переход от рутинного режима повседневной жизни,

сформированного на основе прошлого опыта, к режиму существования в новых условиях. Таким образом, адаптация возникает в ответ на требования окружающей среды, а преадаптация (преднастройка) — до появления необходимости изменений. Она может быть расценена как потенциальная способность использования этих навыков при условиях существования, значительно отличающихся от прежних. Активизация преадаптивных процессов положительно влияет на реабилитационный потенциал и процесс реабилитации вообще [4].

Повышению готовности к последующему восстановлению и увеличению эффективности абилитации/реабилитации служит комплекс мероприятий, предшествующих основным — пререабилитация. Пререабилитационный подход является упреждающим и позволяет обучающемуся и его близким становиться активными участниками лечения и реабилитации еще до их начала. Между принятием решения о проведении хирургического лечения или его этапами есть бесценное время, которое можно преобразовать в «обучающий этап», нацеленный на активизацию преадаптивных процессов, что может стать не только одним из условий эффективности лечения, но и фактором стойкости и посттравматического роста личности [5, 6].

Возможность включения в коррекционно-педагогическую работу пререабилитационного этапа, влияющего на адаптацию, появляется у логопеда, работающего с достаточно обширным контингентом: пациенты с патологией челюстно-лицевой области, в том числе дети с врожденными расщелинами губы и неба (ВРГН), лица после хирургического лечения опухолей головы и шеи, дети и взрослые с заболеваниями нейроонкологического профиля [1, 2, 7].

В исследовании Е.В. Кочуровой, Е.О. Кудасовой и др. описано, что когда после проведения хирургического лечения в области головы и шеи изменяются анатомо-физио-

логические условия, в полости рта отмечается ограничение подвижности мышц, и речевой аппарат функционирует в некомфортных, непривычных для него условиях. Успешность же привыкания пациента к новым условиям функционирования, по мнению В.Ю. Курляндского, зависит от его уровня адаптивности [8].

На протяжении многих десятилетий прогнозирование результатов абилитации/реабилитации интуитивно осуществлялось специалистом на основе профессионального опыта и носило ярко выраженный субъективный характер. На современном этапе развития научной мысли появились предпосылки к научному прогнозированию процесса абилитации/реабилитации. Это позволяет зафиксировать плоды успешной реализации данного подхода для некоторых категорий пациентов, в частности, лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения.

«Трудная» категория обучающихся с нарушениями речи, которые обусловлены причинами врожденного или приобретенного характера, где обширный анатомический дефект во многом не только детерминирует тяжесть речевого нарушения и степень успешности реабилитации, но и может способствовать возникновению семейных и личностных сложностей, все чаще встречается в практике логопедической работы. К указанным причинам относятся ВРГН, анатомо-физиологические дефекты, возникшие в результате травм или хирургического лечения опухолей головы и шеи, заболевания нейроонкологического профиля у детей и взрослых.

Процесс формирования или восстановления нарушенных функций в этом случае не только длителен и многоступенчат, но и предполагает участие большого количества специалистов на разных этапах абилитации/реабилитации. Хирургическое лечение чередуется с промежуточными реабилитационными этапами и растягивается на го-

ды (Базина И.Г., Мамедов Ад.А., Топольницкий О.З., Чуйкин С.В. и др.). Очевидно, что разработать реабилитационный маршрут и правильно организовать процесс абилитации/реабилитации, а особенно его психолого-педагогическую составляющую, бывает не просто.

Несмотря на то, что в настоящее время сохраняется ряд методических и организационных проблем, абсолютно очевидно, что без включения специалиста коррекционно-педагогического звена в состав междисциплинарной реабилитационной команды (МДРК) эффективный реабилитационный процесс невозможен. Все прочнее укрепляется мнение, что логопед (медицинский логопед) является одним из ключевых специалистов междисциплинарной команды.

Послеоперационный период — наиболее сложный этап для пациента и его ближайшего окружения. Процесс адаптации к изменившимся условиям жизни может протекать более или менее успешно. От чего это зависит? Можно ли на него повлиять? И как можно нивелировать негативные последствия?

Исследуя речевую функцию лиц с врожденными и приобретенными нарушениями вышеуказанной локализации, логопеды акцентируют внимание на важнейшей составляющей социализации человека — речи, и, прежде всего, ее коммуникативной функции, предпосылки для нормализации которой следует создавать как можно раньше, то есть на этапе пререабилитации/преабилитации, проводя мероприятия по формированию функционального базиса речи и облегчению вербальной коммуникации.

Интересным представляется исследование, проведенное на кафедре ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. В рамках комплексной реабилитации проводилось ортопедическое лечение лиц, перенесших хирургическое лечение опухолей орофарингеальной зоны. В процессе было обнаружено, что на успех протезирования

оказывает влияние уровень адаптивной способности к съёмным протезам. С целью улучшения адаптивности был предложен эффективный адаптационный тренинг, состоящий из специального комплекса артикуляционной гимнастики, что привело к статистически доказанному увеличению эффективности лечения. Через 3 месяца после наложения резекционного протеза результаты тестирования в экспериментальной группе были практически равны дооперационным показателям [9-12].

Период постановки диагноза и подготовки к операции можно использовать для преднастройки базиса речи. Это с успехом используется в комплексной реабилитации лиц после хирургического лечения опухолей головы и шеи. Так, при проведении логопедических занятий, включающих этап пререабилитации, при условии непрерывности занятий и раннего их начала длительность курса составляет в среднем 72 дня, при прерывании курса возрастает до 230 дней, что свидетельствует о его увеличении в 3,2 раза ($U=7,3$ при $p<0,00001$) [2].

Несомненный научный интерес вызывает стратегия активного педагогического воздействия на дооперационном этапе в нейроонкологии, обусловленная важностью и необходимостью логопедической поддержки лиц с онкологическими заболеваниями головного мозга в процессе нейрохирургического воздействия. О.С. Орловой и Е.С. Бердникович представлен первый, проведенный в ФГБНУ «Научный центр неврологии», опыт удаления опухоли головного мозга с применением краниотомии в сознании, позволяющий анализировать проявления речевых расстройств у пациентки с диффузной астроцитомой левой височной доли и островка на фоне симптоматической эпилепсии [7].

Одним из путей решения проблемы раннего включения логопеда в коррекционно-педагогический процесс являлось внедрение в практику концепции пререабилитации.

В рамках этой концепции методика коррекционно-педагогического воздействия была модифицирована и предполагала обучающую сессию с выбором наиболее успешных тестовых заданий, которые потом применяли при интраоперационном тестировании.

Полученные в ФГБНУ «Научный центр неврологии» результаты позволяют утверждать, что с учетом новейших исследований целесообразно на первом этапе оказания реабилитационной помощи нейроонкологическим пациентам включать пререабилитационные мероприятия, которые позволяют осуществить процесс непрерывного оказания педагогической помощи в интервале между моментом диагностики онкологического заболевания и началом лечения. Этот этап включает в себя определение физических и физиологических параметров, базального уровня функциональных возможностей, диагностику повреждений и определяет целевые преадаптационные мероприятия, улучшающие здоровье пациента, которые направлены на снижение вероятности тяжелых речевых осложнений в настоящий момент и в будущем.

Успех подобного реабилитационного комплекса вызывает большой интерес к профилактической, превентивной реабилитации — пререабилитации, и ее возможному влиянию на исходы лечения. Кроме того, клиническая актуальность программ речевой пререабилитации в немалой степени связана с повышением возраста, частоты сопутствующих хронических заболеваний пациентов, ожидающих операцию на головном мозге, и потенциально негативного влияния коморбидных заболеваний.

Важность логопедической коррекции в предоперационном периоде описана также и в работах по реабилитации детей с ВРГН. Определение направлений и содержания коррекционно-развивающей работы логопеда при врожденной небной патологии велось с 20-х годов XX века (Г. Гутцман, М. Зеeman, Ф.А. Рау, М.Е. Хватцев, М.И. Пайкин,

Е.Ф. Рау, З.Г. Нелюбова, А.Г. Ипполитова и др.). В методических рекомендациях специалистов всегда указывались два этапа логопедического воздействия: до- и послеоперационный. Однако сначала была разработана методика коррекционного воздействия после хирургического вмешательства, так как на практике многие логопеды, не видя результатов своей дооперационной работы, отказывались от нее. Хирурги же отмечали, что работа логопеда не только способствовала укреплению мышечных тканей ротовой полости, но и создавала более благоприятные условия для операции и послеоперационного заживления (О.В. Правдина, Л.И. Вансовская и др.). Дальнейшие наблюдения подтвердили, что и в дооперационном периоде возможно формирование навыков, улучшающих дыхание, голосообразование и артикуляцию (А.Г. Ипполитова, И.И. Ермакова, Г.В. Чиркина, Л.И. Вансовская).

Определяя содержание логопедической работы, направленной на преднастройку речевого аппарата к предстоящим изменениям, прежде всего, следует обратиться к методикам работы логопеда в дооперационном периоде, представленных в исследованиях Е.Ф. Рау (1933), З.Г. Нелюбовой (1938), А.Г. Ипполитовой (1965), И.И. Ермаковой (1996), Л.И. Вансовской (2000) и др. В качестве основных направлений коррекционно-педагогического воздействия в них указаны воспитание оптимального физиологического и речевого дыхания; развитие орального праксиса и функциональных возможностей мышц мягкого неба, глотки и гортани; тренировка правильной артикуляции гласных, затем согласных звуков с коррекцией положения корня языка.

Также до проведения хирургического лечения логопед может использовать приемы устранения патологической активности мышц лица, развития слухового внимания и модуляций голоса, способствующих выразительности речи. По мнению всех исследователей, в случаях проведения

дооперационного комплекса коррекционных-педагогических приемов навыки правильной речи после операции формируются легче. Если работа логопеда начинается только после операции, весь указанный комплекс также должен быть реализован, так как именно он и является физиологической базой произносительной стороны речи.

В настоящее время разработана система этапной логопедической работы с детьми с ВРГН, в которой первый этап реализуется в логике пререабилитационной модели. В исследовании В.Е. Агаевой проведен сравнительный анализ качества произносительной стороны речи детей, прооперированных по поводу врожденной небной патологии. В экспериментальной группе (ЭГ), прошедшей профилактический этап, ринолалия отмечалась в 9 случаях (26%), а в контрольной группе (КГ) в 11 (55%); нарушения звукопроизношения различной этиологии при отсутствии назализации — в 26 (74%) и 9 (45%) соответственно. Статистический анализ показал, что произносительная сторона речи детей ЭГ близка к нормативной чаще, чем в КГ: $\varphi^*_{эмп}=2.165$ находится в зоне неопределенности ($0,01 < p < 0,05$). Достоверность близка к значимой и нулевая гипотеза о случайном характере распределения отвергается. Эффективность логопедической работы также выше у детей, получавших помощь по модели пререабилитации: статистически подтверждено, что речевой нормы достигло большее число участников ЭГ: $\varphi^*_{эмп}=2.447$ находится в зоне значимости ($p < 0,01$) [1, 13].

Содержание логопедической работы пререабилитационного этапа варьируется в зависимости от сроков возникновения и анатомо-физиологических особенностей нарушений. Нормализация речи, питания, дыхания не происходит спонтанно и одномоментно. Кроме того, следует отметить, что эти расстройства часто сопровождаются выраженными косметическими дефектами, что неизбежно оказывает влияние на эмоциональное состояние и поведение человека.

В исследованиях последних лет подчеркивается влияние на успешность реабилитации не только степени выраженности анатомо-физиологических расстройств, но и ряда субъективных факторов, в том числе реабилитационной мотивации и включения в процесс абилитации/реабилитации обучающегося и членов его семьи. Эта архисложная задача может быть решена только совместными усилиями МДРК, пациента и его ближайшего окружения [13-15].

При приобретенных расстройствах речи, сопровождающих анатомо-физиологические дефекты и деформации органов головы и шеи, в круг задач пререабилитационного этапа входят не только мероприятия по формированию функционального базиса фонации, артикуляции и облегчению предполагаемых расстройств вербальной коммуникации, но и большая информационная работа с пациентом и его семьей, а также налаживание контакта, создание благоприятных отношений между специалистом и обучающимся и его ближайшим окружением в рамках психолого-педагогической поддержки. При этом следует помнить, что наличие тяжелого заболевания влечет за собой такие проблемы, как принятие диагноза, необходимости лечения и реабилитации; возможное изменение межличностных, в том числе, внутрисемейных отношений, изменение привычного уклада жизни, трансформация ценностей и смыслов личности, а также преодоление психологических сложностей, связанных с необходимостью конструирования жизненного мира заново в новой, неповседневной ситуации существования [1, 2, 15-17].

Специалист психолого-педагогического сопровождения должен учитывать потребности ближайшего окружения обучающегося, возникающие в процессе реабилитации. Они удовлетворяются решением задач психокоррекционного и информационно-обучающего направления (Т.Н. Волковская, И.Ю. Левченко, В.В. Ткачева, В.Е. Агаева и др.).

Психокоррекционное направление предполагает социально-психологическую поддержку родных и близких, нейтрализацию последствий эмоционального стресса, четкую ориентацию на выполнение рекомендаций специалистов. Информационно-обучающее направление включает информирование об особенностях текущего речевого статуса и динамике обучения, этапах реабилитации, ознакомление с видами и формами взаимодействия в до- и послеоперационных условиях.

Формирование компетенций ближайшего окружения пациентов проводится в форме беседы и консультативно-обучающих занятий, направленных на формирование элементарных коррекционно-развивающих приемов, которые необходимо выполнять в домашних условиях.

Таким образом, содержание дооперационного этапа логопедического воздействия при врожденных и приобретенных нарушениях речи выходит за традиционные рамки, превращаясь в преабилитацию/пререабилитацию и расширяясь до задач преадаптации к ожидаемым изменениям функционирования организма. Данный этап следует рассматривать в рамках биопсихосоциального и семейно-центрированного подходов. Биопсихосоциальный подход подразумевает комплексное воздействие команды специалистов, где особая роль отводится специалистам психолого-педагогического звена реабилитации.

Задачей этапа, кроме оценки реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза, будет преднастройка организма к предстоящим функциональным изменениям с педагогической точки зрения, а также мероприятия по психологической подготовке пациента к работе с последствиями болезни и лечения, формированию специальной реабилитационной мотивации. Эти мероприятия необходимо дополнить информационными беседами с семьей и ближайшим окружением пациента. Комплексное воздей-

ствие позволит повысить эффективность предстоящей абилитации/реабилитации. Можно сказать, что дооперационный этап трансформируется содержательно, по сути, и превращается в пререабилитационный психолого-педагогический этап, нацеленный на активизацию механизмов преадаптации и преднастройку организма к ожидаемым изменениям функционирования, которые наступят в будущем.

Литература

1. Агаева В.Е. Формирование произношения у детей с врожденными расщелинами губы и неба в процессе этапной логопедической работы. — М.: Парадигма, 2023. — 200 с.
2. Уклонская Д.В. Современные подходы к восстановлению речи при приобретенных расстройствах внешнего оформления высказывания у взрослых: курс на пререабилитацию // Дефектология. — 2022. — №5. — С. 70-79.
3. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. — М.: Медицина, 1966. — 349 с.
4. Асмолов А.Г., Шехтер Е.Д., Черноризов А.М. Преадаптация к неопределенности: непредсказуемые маршруты эволюции. — М.: Акрополь, 2018. — 212 с.
5. Магомед-Эминов М.Ш. Трансформация личности. — М.: ПАРФ, 1998. — 496 с.
6. Магомед-Эминов М.Ш. Деятельностно-смысловой подход к психологической трансформации личности: дис. ... докт. психол. наук: 19.00.01. — М., 2009. — 679 с.
7. Бердникович Е.С., Орлова О.С. Роль логопеда при проведении интраоперационного картирования речевых зон в условиях краниотомии в сознании // Специальное образование. — 2022. — №4. — С. 202-213.
8. Кудасова Е.О., Уклонская Д.В., Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Методические рекомендации по улучшению адаптивности пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области // Российский стоматологический журнал. — 2020. — Т. 24, №6. — С. 416-423.
9. Курляндский В.Ю. Ортопедическая стоматология. — М.: Медицина, 1977. — 480 с.
10. Маркорс Р. Психосоматика в стоматологии. — М.: Newdent, 2008. — 111 с.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

11. Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Николенко В.Н., и др. Применение адаптационного тренинга в ближайший послеоперационный период у пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области // Опухоли головы и шеи. — 2021. — Т. 11, №4. — С. 35-40.
12. Agrawal K.K., Tripathi A., Chand P, et al. A study to evaluate the effect of oral stereognosis in acceptance of fixed prosthesis // Indian Journal of Dental Research. — 2011. — 22 (4). — P. 611.
13. Левченко И.Ю., Агаева В.Е. Возможности реабилитационного потенциала семьи, воспитывающей ребенка с врожденной расщелиной губы и неба // Детская и подростковая реабилитация. — 2018. — №2 (34). — С. 31-35.
14. Агаева В.Е. Психолого-педагогическое сопровождение семьи, воспитывающей ребенка раннего возраста с врожденной расщелиной губы и неба // Дефектология. — 2019. — №3. — С. 50-57.
15. Магомед-Эминов М.Ш., Уклонская Д.В., Зборовская Ю.М. Психолого-педагогическая реабилитация и ресоциализация после хирургического лечения опухолей головы и шеи на постгоспитальном этапе: проблемы и пути решения // Вестник Удмуртского университета. Серия «Философия. Психология. Педагогика». — 2023. — Т. 33, №4. — С. 373-381.
16. Магомед-Эминов М.Ш., Орлова О.С., Уклонская Д.В., Хорошкова Ю.М. Проблемы и перспективы комплексной психолого-педагогической реабилитации и ресоциализации пациентов после хирургического лечения опухолей головы и шеи // Специальное образование. — 2018. — №2. С. 50-62.
17. Магомед-Эминов М.Ш., Орлова О.С., Уклонская Д.В., Зборовская Ю.М. Реабилитационный потенциал пациентов после хирургического лечения опухолей головы и шеи: психолого-педагогический аспект // Современные наукоемкие технологии. — 2019. — №11. — С. 189-194.

© И.И. Абдуллин, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Е.В. Попова, О.Н. Липатов, 2024

УДК 616.36-006.6-08-035:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-50-60

СОРАФЕНИБ ПРИ ГЦК: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.И. Абдуллин¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1,2}, Е.В. Попова¹, О.Н. Липатов²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

SORAFENIB IN HCC: REAL CLINICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW

I.I. Abdullin¹, K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev^{1,2}, E.V. Popova¹, O.N. Lipatov²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Абдуллин Ильяс Иделевич — врач-онколог отделения амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: ilyas.abdullin.99@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-8470-4606

Abdullin Ilyas I. — oncologist of the outpatient antitumor drug therapy department

of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: ilyas.abdullin.99@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-8470-4606

Реферат. В настоящее время сорафениб является препаратом первой линии для лечения пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Он является ингибитором тирозинкиназы, который оказывает ангиогенез-ингибирующее и пролиферацию клеток-сдерживающее действие.

Препарат показал значительное замедление прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы и увеличение выживаемости пациентов с 7,9 месяцев до 10,7.

Тем не менее, резистентность и побочные явления в виде диареи, высыпаний на коже, артериальной гипертензии и других проявлений к сорафенибу остается серьезной проблемой в клинике. Следовательно, необходимо срочно выяснить механизмы, лежащие в основе резистентности и нежелательных явлений к сорафенибу, для разработки новых стратегий лечения прогрессирующего ГЦК.

Целью данного обзора является предоставление наиболее актуальных клинических данных об эффективности и безопасности сорафениба у пациентов с раком печени.

Ключевые слова: сорафениб, гепатоцеллюлярная карцинома, лечение, ингибитор.

Abstract. Currently, sorafenib is a first-line drug for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). It is a tyrosine kinase inhibitor that has angiogenesis-inhibiting and cell proliferation-inhibiting effects.

The drug has shown a significant slowdown in the progression of hepatocellular carcinoma and an increase in patient survival from 7,9 months to 10,7.

However, resistance and adverse events in the form of diarrhea, skin rashes, arterial hypertension and other manifestations to sorafenib remain a serious problem in the clinic. Therefore, it is urgent to elucidate the mechanisms underlying resistance and adverse events to sorafenib to develop new treatment strategies for advanced HCC.

The purpose of this review is to provide the most current clinical data on the efficacy and safety of sorafenib in patients with liver cancer.

Key words: sorafenib, hepatocellular carcinoma, treatment, inhibitor.

Введение

Рак печени является второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире. Частичная гепатэктомия является предпочтительным методом лечения пациентов с ранней стадией гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2], но около 70% пациентов рецидивируют в течение 5 лет после гепатэктомии [3], и около 30% пациентов с рецидивирующей ГЦК плохо себя чувствуют на момент постановки промежуточного диагноза [4]. Гепатоцеллюлярная карцинома с микрососудистой опухолевой инвазией (MVI) встречается очень часто, и микрососудистая инвазия часто ассоциируется с ранним рецидивом опухоли и снижением выживаемости. Микрососудистая инвазия встречается примерно у 15-60% пациентов с ГЦК. Соответствующие исследования показали, что микрососудистая инвазия является независимым фактором риска раннего рецидива [5-8]. Хотя есть некоторые исследования, которые показывают, что некоторые дополнительные методы лечения могут помочь, общепринятой адъювантной терапии после гепатэктомии до сих пор не существует [9].

Сорафениб является эффективным мультикиназным ингибитором, который подавляет ангиогенез и пролиферацию опухоли путем нарушения связывания серин/треонинкиназ с рецепторными тирозинкиназами [10]. Кроме того, известно, что сорафениб оказывает воздействие, как на опухолевые клетки, так и на эндотелиальные клетки [11]. Несмотря на многочисленные исследования, не было выявлено надежных прогностических биомаркеров реакции пациентов с ГЦК на сорафениб, включая мишени сорафениба, такие как MAPK/ERK или VEGF. Однако сорафениб считается эффективным средством лечения распространенного рака печени, и это лечение сохраняется уже почти десять лет.

Учитывая глобальную распространенность рака печени и высокую смертность он-

кологических больных, имеет большое клиническое значение изучение применения сорафениба в лечении рака печени в повседневной практике. Кроме того, они имеют решающее значение в области общественного здравоохранения, поскольку незначительное увеличение риска развития рака оборачивается огромным социальным бременем.

Цель работы — исследовать сорафениб при ГЦК в реальной клинической практике.

Материал и методы исследования

Были проанализированы статьи PubMed, Scopus, Электронная Медицинская Библиотека, КиберЛенинка на тему применения Сорафениба при ГЦК в реальной клинической практике. Поиск проводился по ключевым словам: сорафениб, гепатоцеллюлярная карцинома, опухоль, лечение, диагноз.

Основная часть

Эффективных препаратов для лечения прогрессирующего ГЦК не было до 2007 года, когда сорафениб, мультикиназный ингибитор, был одобрен к применению, что открыло новую эру в лечении прогрессирующего ГЦК. Сорафениб проявляет свою противоопухолевую способность, блокируя пути RAF/MEK/ERK, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR) [12]. Сорафениб увеличивает медиану выживаемости на 2-3 месяца и улучшает качество жизни пациентов с распространенным ГЦК [13, 14]. Однако лишь немногие пациенты с ГЦК реагируют на сорафениб и быстро становятся устойчивыми к лечению, что приводит к прогрессированию заболевания [15].

Дисульфирам (DSF), препарат, используемый для лечения алкоголизма с 1951 года, является ингибитором ALDH. DSF связывается с ионами меди (Cu²⁺) с образованием комплексов DSF/Cu, обладающих противоопухолевой эффективностью [16]. К. Ильин

обнаружил, что стволовые клетки рака поджелудочной железы (CSC) и не-стволовые клетки (non-CSC) эффективно воздействуют на мишень, включая DSF/Cu в стандартные схемы химиолучевой терапии [17]. Исследовано [17], повышает ли лечение DSF/Cu чувствительность ГЦК-клеток, в частности ГЦСК, к сорафенибу как в доклинических экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*.

HCSC, присутствующие в четырех хорошо зарекомендовавших себя линиях клеток ГЦК человека, HerG2, Her3B, SNU423 и SNU387, были идентифицированы методом проточной цитометрии как ALDH+ клетки ГЦК [18]. Y. Wu, независимо от экспрессии ALDH, HCSC также были идентифицированы по сферическому образованию отдельных опухолевых клеток, суррогатному маркеру связанной с CSC активности самообновления, а также по экспрессии генов стволовости SOX9, HER2 и c-Мус [19]. Сигнальный путь MEK/ERK был исследован Эй Ваном в клеточных линиях, получавших комбинацию DSF/Cu + сорафениб, для мониторинга его влияния на терапевтическую эффективность [20]. Наконец, влияние DSF/Cu и/или сорафениба на рост клеток HCC было исследовано *in vivo* на ортотопической модели мыши с ксенотрансплантатом, полученной из HerG2.

Многочисленные данные указывают на то, что HCSC поддерживают рост опухоли, производят дифференцированное потомство и в конечном итоге приводят к метастазированию опухоли [21, 22]. В дополнение к научному консенсусу относительно их роли в развитии рака является вывод о том, что наличие HCSC связано с плохим прогнозом и является предиктором клинических исходов [23]. Таким образом, в этом исследовании J. Lee и др. стремились разработать эффективный подход к нацеливанию на ГЦК для повышения эффективности текущей химиотерапии у пациентов с запущенным ГЦК.

Химиорезистентность HCSC также распространяется на сорафениб. Y. Li обнаружил, что сорафениб оказывает ограниченное влияние на ГЦК, идентифицированные как ALDH+ ГЦК-клетки с помощью проточной цитометрии или благодаря их способности к сферообразованию [24]. Это может объяснить, почему многие пациенты с запущенным ГЦК нечувствительны к сорафенибу. Все больше данных доклинических исследований указывают на то, что сочетание сорафениба с другими лекарственными средствами может повысить его противоопухолевую эффективность [25]. А.А. Mokdad определил, что низкая клиническая эффективность и нежелательные побочные эффекты ограничивают клиническое применение комбинированной лекарственной терапии у пациентов с прогрессирующим ГЦК [26]. Таким образом, любой успешный метод повышения чувствительности клеток и обращения вспять резистентности к сорафенибу имеет клинический потенциал.

DSF является ингибитором ALDH, который, как показано, проявляет противоопухолевую активность на нескольких моделях сингенных опухолей и ксенотрансплантатов у мышей и у онкологических пациентов [27]. Ранее K. Regan-Fendt продемонстрировал, что DSF/Cu нацелен на ОСК и, таким образом, повышает эффективность стандартной химиотерапии или лучевой терапии при аденокарциноме протоков поджелудочной железы, раке молочной железы и хондросаркоме [28]. Тот же вывод был получен в исследовании I. Riano, с использованием клеточных линий ГЦК путем определения доли ALDH+ клеток для идентификации ГЦК и оценки их способности к сферообразованию и экспрессии генов стволовости HER2, SOX9 и c-Мус [29]. В то время как экзогенное поступление Cu²⁺ необходимо для того, чтобы DSF нацеливался на CSCS и индуцировал апоптоз раковых клеток *in vitro* [29], экзогенное поступление Cu²⁺ не требуется *in vivo*. Печень играет важную роль

в поступлении, хранении и секреции Cu^{2+} [30]. По сравнению с пациентами с доброкачественными заболеваниями печени у пациентов с ГЦК уровень Cu в сыворотке крови значительно выше $2+$ [31], что тесно связано с низкой выживаемостью, специфичной для ГЦК [32]. Кроме того, по сравнению с нормальными тканями печени или первичной линией гепатоцитов, в тканях ГЦК или в тканях ГЦК или линиях клеток ГЦК наблюдается избыточное накопление Cu^{2+} [33]. Эти факты могут объяснить, почему поступающий экзогенный Cu^{2+} снижал противоопухолевый эффект DSF, сопровождающийся потерей веса, на модели мыши с ГЦК, используемой в этом исследовании, поскольку Cu^{2+} в более высокой дозе, например, 5 мкм, способствует развитию опухоли (47), а Cu^{2+} необходим для токсичности DSF в концентрациях <4 мкм [34]. Важно отметить, что высокий уровень Cu^{2+} в печени может объяснить недостаточность DSF и экзогенного Cu^{2+} в предыдущем клиническом исследовании для лечения рефрактерных солидных опухолей с метастазами в печень (NCT00742911), что позволяет предположить, что уровни Cu^{2+} в опухолевых тканях и/или сыворотке крови следует учитывать при проведении будущих клинических исследований с участием DSF.

Целью исследования T. Sun было повышение эффективности сорафениба при лечении прогрессирующего ГЦК путем повторного применения DSF, нацеленного на ГЦК [35]. Как и ожидалось, DSF/ Cu и сорафениб синергически ингибировали рост клеток ГЦК *in vitro*. По сравнению с любым препаратом, используемым в качестве монотерапии, комбинация DSF/ Cu и сорафениба была более эффективной в элиминации HCSC и индуцировала более мощную аутофагию и апоптоз. Противоопухолевую активность сорафениба объясняют его ингибированием ангиогенеза (VEGFR и PDGFR) и прямым влиянием на пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток (путь RAF/

MEK/ERK) [36]. Предыдущие исследования J. Ferlay продемонстрировали, что ингибитор MEK в сочетании с сорафенибом синергически проявляют противоопухолевую активность [33]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что ингибирование MEK может снижать пролиферацию и самообновление CSC во многих типах опухолей, включая ГЦК [37-39]. Таким образом, DSF/ Cu может служить ингибитором MEK для улучшения противоопухолевого эффекта сорафениба. Неожиданно, однако, было обнаружено A.-P. Fan, что DSF/ Cu активирует сигнальный путь ERK/MEK и поддерживает высокую экспрессию p-ERK и p-MEK, что было связано с потерей экспрессии гена стволовости. Этот вывод противоречит результатам предыдущих исследований, которые предполагают, что ингибирование MEK способствует апоптозу ГЦК-клеток и ГХСК [40]. Кроме того, имеются существенные доказательства того, что высокая экспрессия p-ERK может служить хорошим прогностическим биомаркером ответа на сорафениб при ГЦК [41, 42]. Синергический эффект DSF/ Cu + сорафениба на ГЦК можно интерпретировать тем фактом, что DSF/ Cu поддерживает активацию пути ERK/MER, который вреден для клеток ГЦК и HCSC, и повышает уровень p-ERK, тем самым улучшая чувствительность ГЦК к сорафенибу. Важно продолжить изучение механизмов действия DSF/ Cu + сорафениба на объемные клетки ГЦК и отсортированных ГЦСК. Кроме того, планируется создать устойчивые к сорафенибу линии клеток ГЦК для дальнейшего выявления задействованных механизмов.

Для получения более клинически значимых и трансляционных данных о терапии DSF/ Cu + сорафенибом создали Дж. Ши и др. ортотопическую модель ксенотранспланта ГЦК у мышей и обнаружили, что комбинированная терапия была значительно более эффективной в ингибировании ксенотранспланта, чем монотерапия [43]. Следует отметить, что DSF не вызывал дополнитель-

ной токсичности, но, по-видимому, выполнял защитную роль, что согласуется с предыдущими результатами Y.-J. Zhu на мышинных моделях протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и рака молочной железы [44]. В совокупности эти результаты *in vitro* и *in vivo* обеспечивают основу для дальнейшей разработки эффективной клинической стратегии, включающей повторное использование DSF для повышения терапевтической эффективности сорафениба против ГЦК.

В исследовании D.J. Erstad обнаружил, что AGR2 достоверно коррелирует с ОБ, RFS и различными клиническими параметрами, включая AFP, ALT, показатель прогнозируемого риска метастазирования, размер опухоли и стадию патологии [45]. Использовались чувствительные к сорафенибу и резистентные к сорафенибу клетки для определения роли AGR2 в прогрессировании рака и лекарственной устойчивости при ГЦК. Z. Skrott предполагает, что AGR2 играет различные роли и механизмы в этих двух моделях, влияя на прогрессирование ГЦК и резистентность к сорафенибу [46]. Функционально нокдаун AGR2 снижает жизнеспособность клеток и индуцирует клеточный апоптоз при лечении сорафенибом в родительских линиях клеток НСС. Более того, феномен индуцированного сорафенибом апоптоза клеток в чувствительных к сорафенибу клетках практически устранен в резистентных к сорафенибу клетках. Механистически сорафениб модулирует AGR2 посредством посттрансляционной модификации вместо регуляции транскрипции и активирует каскад IRE1a-XBP1, индуцируя гибель родительских клеток, но этот эффект не наблюдается в клетках, устойчивых к сорафенибу. Это первый отчет, раскрывающий роль AGR2 в ГЦК, резистентном к сорафенибу, и объясняющий, как AGR2 индуцирует резистентность ГЦК к сорафенибу и снижает апоптоз клеток.

Регуляция молекул, связанных со стрессом ER, сорафенибом также различна в этих двух моделях. В совокупности наши пред-

варительные данные подчеркивают новый механизм регуляции AGR2, который может служить критическим фактором, определяющим прогрессирование рака и лекарственную устойчивость при ГЦК.

Раковые клетки часто инициируют стресс ER через накопление неправильно свернутого белка в ER из-за избыточной экспрессии белка, недостатка питательных веществ или гипоксии. Клетки могут активировать передачу сигналов UPR, вызывая гомеостаз ER и продлевая выживание клеток [47]. Белок AGR2 является ER-резидентным белком, который катализирует тиолдисульфидный обмен и реакции сворачивания белка [48, 49]. Основываясь на результатах C. Liu, показано, что в чувствительных к сорафенибу и резистентных к сорафенибу клетках появились нарушенная экспрессия AGR2 и молекулы, связанные со стрессом ER (рис. 1) [50].

Снижение AGR2 и увеличение p-IRE1a и сплайсированный XBP1, индуцированный сорафенибом, наблюдались в клеточном лизате чувствительных клеток, получавших сорафениб; напротив, увеличение AGR2 в CM и снижение p-IRE1a и сплайсированный XBP1, индуцированный сорафенибом, наблюдались в резистентных клетках, получавших сорафениб. В соответствии с этими разнообразными эффектами мы предположили, что уровень стресса ER различался в этих двух клеточных моделях. Сорафениб индуцировал более высокий стресс ER в родительских клетках ГЦК; однако индуцированный сорафенибом стресс ER был ослаблен в резистентных к сорафенибу клетках, что означает, что стресс ER может быть критическим фактором, определяющим, сможет ли клетка противостоять сорафенибу. Следовательно, гомеостаз ER-стресса является терапевтической мишенью для влияния на состояние резистентности к сорафенибу при ГЦК.

В исследовании H. Li жизнеспособность клеток и клеточный апоптоз были изменены в родительских клетках Hep3B, HepG2 и Huh7 после подавления AGR2 при лечении

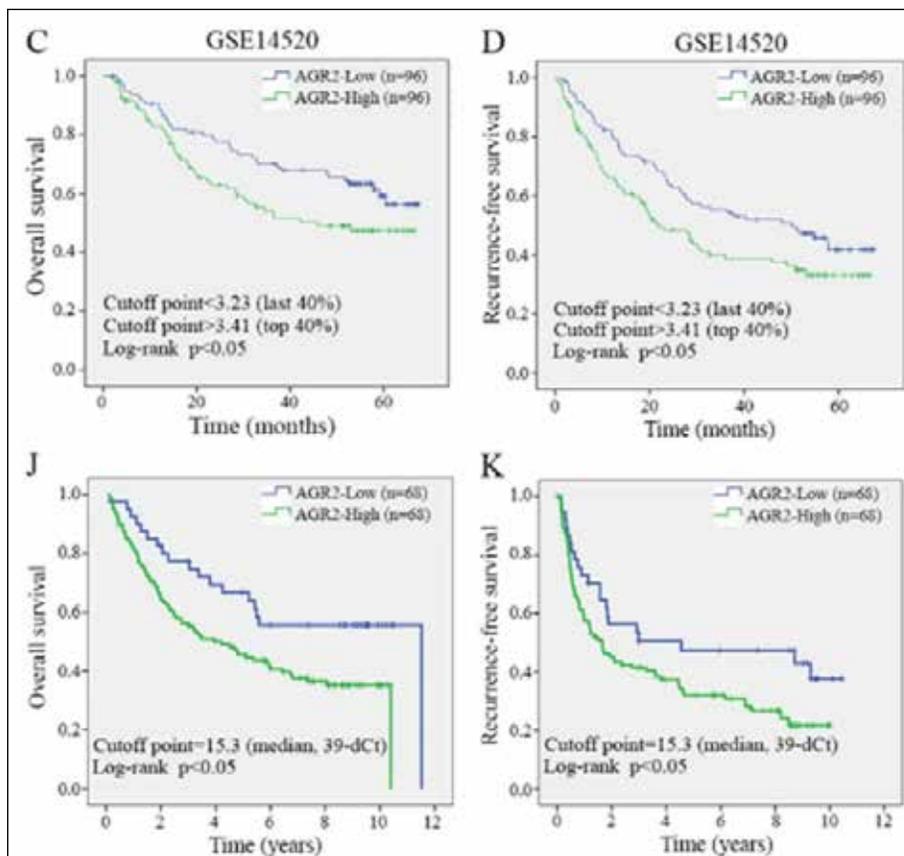


Рис. 1. Кривые выживаемости С–D, J–K КМ (OS и RFS) 2 групп пациентов с ГЦК, сгруппированных по уровню экспрессии AGR2 [пороговое значение установлено на основе показателей микрочипов печени по Реслеру] (С–D, GSE14520) и пороговому значению цикла (Ct), полученному количественной ПЦР в собранных образцах ГЦК (J–K, медиана, 39-dCt). Пациенты с высоким уровнем AGR2 имеют худшую общую выживаемость и безрецидивную выживаемость [50]

Fig. 1. Survival curves C–D, J–K КМ (OS and RFS) of 2 groups of patients with HCC, grouped by the level of AGR2 expression [threshold value was established based on indicators of liver microchips according to Roesler] (C–D, GSE14520) and the cycle threshold value (Ct) obtained by quantitative PCR in collected HCC samples (J–K, median, 39-dCt). Patients with high AGR2 levels have poorer overall survival and disease-free survival [50]

сорафенибом. AGR2 способствует гомеостазу ER через передачу сигналов UPR, включая каскад IRE1a-XBP1 (рис. 2) [51].

В исследовании K.O.N. Leung обнаружено, что уровни сплайсированного XBP1 повышались за счет подавления AGR2 в присутствии или отсутствии сорафениба как в чувствительных к сорафенибу, так и в устойчивых к сорафенибу клетках [52]. Экзогенный рекомбинантный AGR2 может снижать индуцированный сорафенибом сплайсинг XBP1. Однако неясно, может ли XBP1 быть выходящим эффектором, модулирующим экспрессию AGR2 при прогрессировании ГЦК и резистентности к сорафенибу. Некоторые

ингибиторы ER-стресса, включая таурохолевую кислоту (TUDCA, 100 мкм, [52]) и ингибитор эндонуклеазы IRE1a MKC-3946 (10 мкм, [53]), могут быть использованы для ингибирования ER-стресса, чтобы дополнительно определить взаимосвязь между AGR2 и ER-стрессом как в чувствительных к сорафенибу, так и в резистентных клетках. В совокупности мы представили новый механизм, с помощью которого AGR2 может действовать как выходящий фактор XBP1 для модуляции гомеостаза ER, чтобы влиять на состояние клеточной гибели или выживаемости при чувствительном к сорафенибу и резистентном к сорафенибу ГЦК.

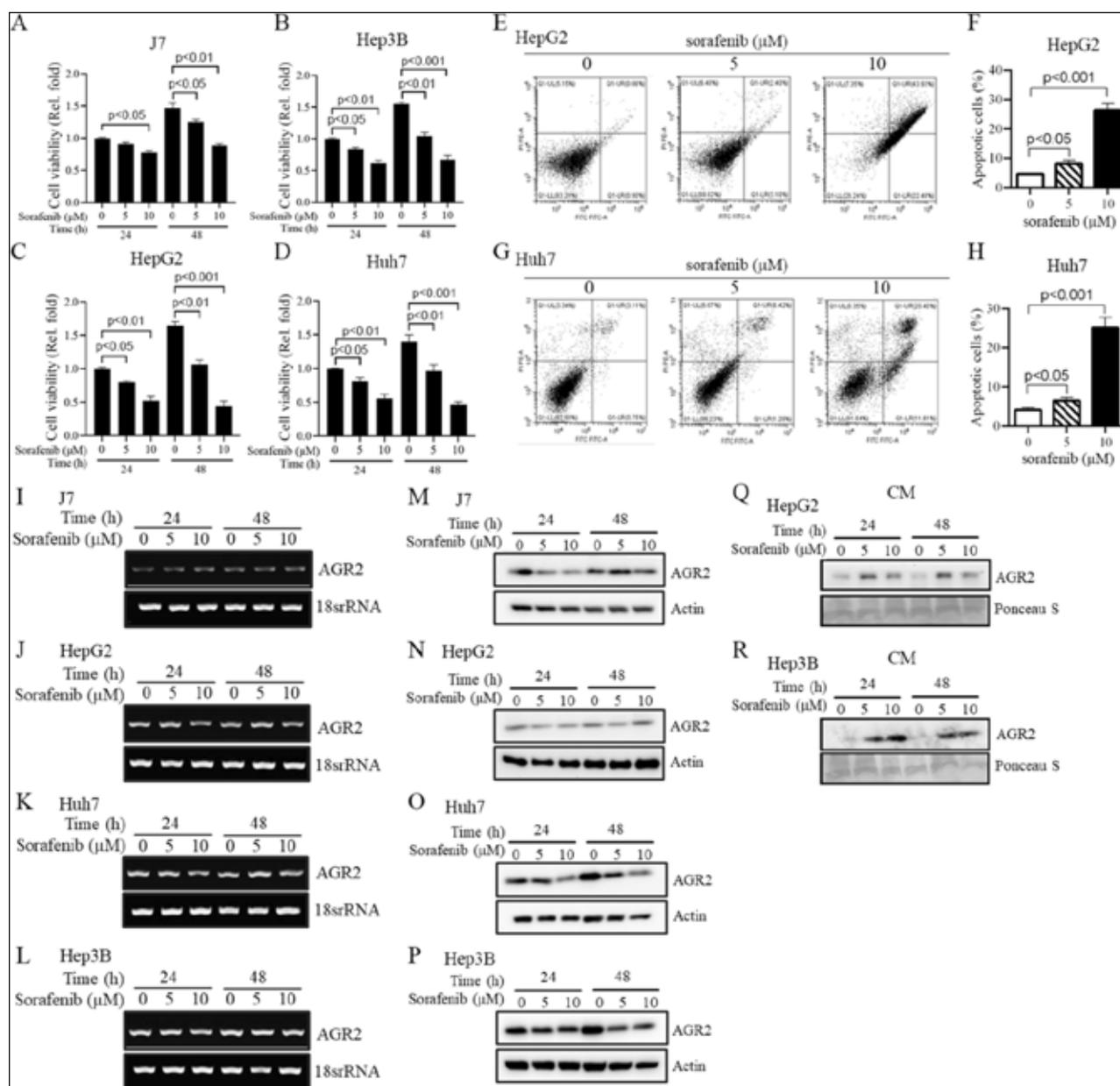


Рис. 2. Сорафениб снижает жизнеспособность клеток, усиливает клеточный апоптоз и индуцирует секрецию AGR2 при ГЦК [51]. А–D Жизнеспособность клеток J7, Hep3B, HepG2 и Huh7 HCC, обработанных 5 и 10 МКМ сорафениба в течение 24–48 ч., исследовали с помощью МТТ-анализа. Апоптоз Е–Н клеток определяли в клетках HepG2 и Huh7 после стимуляции 5 и 10 МКМ сорафениба. Количественная оценка апоптотических клеток показана в F, H. Сорафениб снижает жизнеспособность клеток и увеличивает апоптоз клеток в клетках ГЦК. Уровни I–R РНК AGR2 I–L и белка M–R, как внутриклеточных M–P, так и внеклеточных Q, R были исследованы методом ОТ–ПЦР и внеклеточного вестерн-блоттинга после обработки сорафенибом в 5 и 10 МКМ в течение 24–48 ч. Сорафениб индуцирует секрецию AGR2 из цитозоля в кондиционированный средство, а не оказывающее транскрипционную или трансляционную регуляцию (полосы 1, 4: отсутствие лечения; полосы 2, 3, 5, 6: лечение сорафенибом). Ponceau S использовался в качестве внутреннего контроля [51]

Fig. 2. Sorafenib reduces cell viability, enhances cellular apoptosis and induces the secretion of AGR2 in HCC [51]. A–D Viability of J7, Hep3B, HepG2 and Huh7 HCC cells treated with 5 and 10 MICRONS of sorafenib for 24–48 hours was studied using MTT analysis. Apoptosis of E–H cells was determined in HepG2 and Huh7 cells after stimulation of 5 and 10 microns of sorafenib. Quantitative assessment of apoptotic cells is shown in F, H. Sorafenib reduces cell viability and increases cell apoptosis in HCC cells. The levels of I–R RNA AGR2 I–L and protein M–R, both intracellular M–P and extracellular Q, R were studied by RT–PCR and extracellular Western blotting after treatment with sorafenib at 5 and 10 microns for 24–48 hours. Sorafenib induces the secretion of AGR2 from the cytosol into a conditioned agent, and not providing transcriptional or translational regulation (bands 1, 4: no treatment; bands 2, 3, 5, 6: sorafenib treatment). Ponceau's was used as an internal control [51]

С. Рае определил функции и регуляторные механизмы AGR2 в ответ на сорафениб [54]. Было продемонстрировано, что AGR2 повышается при ER-стрессе, а молекулы, связанные с ER-стрессом, такие как протеинкиназа R (PKR), подобная эндоплазматической киназе ретикулума (PERK), требующий инозитола фермент 1 (IRE1) и активирующий фактор транскрипции 6 (ATF6), нарушены при многих типах рака [55]. AGR2 может модулировать каскад IRE1а-XBP1 для модуляции гомеостаза ER, переключая ГЦК с чувствительного к сорафенибу типа на устойчивый к сорафенибу. Однако в этом исследовании сорафениб влиял на другие сигнальные молекулы, связанные со стрессом ER; уровни общего ATF6, расщепленного ATF6 и р-PERK регулировались сорафенибом, как показано вестерн-блоттингом, но регуляторные эффекты сорафениба были немного слабее, чем у IRE1а. Следовательно, ATF6 и PERK могут представлять собой другой потенциальный путь, регулируемый AGR2, который влияет на прогрессирование раковых клеток и резистентность к сорафенибу. В заключение мы предполагаем, что каскад AGR2-IRE1а-XBP1 является ER-связанным путем, который регулирует прогрессирование ГЦК; следовательно, передача сигналов может быть потенциальной терапевтической мишенью для лечения ГЦК, резистентного к сорафенибу, в будущем.

Ранее исследования показали, что внутриклеточный AGR2 (iAGR2) может способствовать росту и выживанию раковых клеток, а внеклеточный AGR2 (eAGR2) определяется как регулятор микроокружения, который может делать раковые клетки более агрессивными [56]. AGR2 может быть обнаружен в СМ как в чувствительных к сорафенибу, так и в резистентных к сорафенибу клетках, и коэффициент индукции при лечении сорафенибом был более высоким в резистентных клетках, чем в чувствительных клетках [57]. Однако роль iAGR2 и eAGR2 в присутствии сорафениба все еще неясна. Внеклеточный

AGR2 определяется как проонкогенный регулятор внеклеточного матрикса и делает раковые клетки более агрессивными [58]. Было продемонстрировано, что AGR2 имеет множество доменов, способствующих разнообразным функциям в раковых клетках [59-61]. Однако неясно, связаны ли эти домены с прогрессированием рака и лекарственной устойчивостью в присутствии сорафениба. Функции доменов AGR2 как в чувствительных к сорафенибу, так и в резистентных клетках нуждаются в более детальном изучении с использованием укороченных мутаций AGR2. В будущем могут быть использованы две укороченные формы AGR2, включая делеции аминокислот (AAs) 1-20 и AA172-175, которые могут быть локализованы во внеклеточном пространстве. Таким образом, можно определить, играет ли субклеточное расположение AGR2 критическую роль в регуляции прогрессирования рака и резистентности к сорафенибу.

Обсуждение

Было продемонстрировано, что сорафениб ингибирует многочисленные рецепторные тирозинкиназы, такие как VEGFR и PDGFR. Сорафениб ингибирует многочисленные тирозинкиназы клеточной поверхности, такие как VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Более того, было показано, что внеклеточный AGR2 напрямую связывается с VEGF, усиливая ангиогенез и активность опухоли. Мы обнаружили, что AGR2 может секретироваться в СМ при стимуляции сорафенибом устойчивых к сорафенибу клеток HerG2 и Huh7, но этого не наблюдается в родительских клетках. Однако механизм, лежащий в основе AGR2-индуцированной резистентности к сорафенибу при ГЦК, никогда не был выяснен. Следовательно, необходимо проанализировать, может ли рекомбинантный AGR2 напрямую взаимодействовать с рекомбинантным VEGF. Ранее сообщалось, что сорафениб ингибирует несколько сигнальных путей, связанных с VEGFR и PDGFR, включая

RAS, RAF, MEK, ERK, PI3K/Akt и JAK-STAT. Однако сигнализация, лежащая в основе AGR2-индуцированной резистентности к сорафенибу при ГЦК, никогда не была выяснена. Следовательно, в будущем эти пути также необходимо исследовать в чувствительных к сорафенибу и резистентных к сорафенибу клетках с подавлением AGR2 и сверхэкспрессией AGR2 в присутствии сорафениба. Выяснение прогностической роли и молекулярных и клеточных механизмов AGR2, связанных с резистентностью к сорафенибу, может предоставить дополнительные возможности для разработки дополнительных методов лечения ГЦК.

Заключение

В последние годы появились значительные данные, свидетельствующие о том, что стволовые клетки рака печени (HCSC), субпопуляция ГЦК-клеток, которые считаются ответственными за инициацию ГЦК, метастазирование и рецидивирование, обладают высокой устойчивостью к терапии. HCSC

обладают характеристиками самообновления, экспрессией гена стволовости и повышенной экспрессией альдегиддегидрогеназы (ALDH+), что отличает их от опухолевых клеток основной массы, которые по существу являются ALDH-. HCSC также экспрессируют ряд маркеров клеточной поверхности, включая CD133, CD90, CD24, EpCAM, CD44, OV6 и CD13. ALDH+ ГЦК-клетки способствуют химиорезистентности и связаны с более высокой частотой метастазирования, чем ALDH- ГЦК-клетки. Поскольку приобретенная резистентность к сорафенибу у пациентов с ГЦК тесно коррелирует с ГЦКБ, использование методов лечения, нацеленных на ГЦКБ, в комбинации с сорафенибом могло бы повысить эффективность лечения сорафенибом при прогрессирующем ГЦК.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., и др. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы // Креативная хирургия и онкология. — 2022. — 12 (2). — С. 139-150.
2. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // Cell Death&Differentiation. — 2018. — 25 (3). — P. 486-541.
3. Guo H., Zhu Q., Yu X., et al. Tumor-secreted anterior gradient-2 binds to VEGF and FGF2 and enhances their activities by promoting their homodimerization // Oncogene. — 2017. — 36. — P. 5098-5109.
4. Dumartin L., Alravashde W., Trabulo S.M., et al. ER-stress protein AGR2 precedes and is involved in the regulation of pancreatic cancer initiation // Oncogene. — 2017. — 36. — P. 3094-3103.
5. Delo F., Mohtar M.A., Hupp T., Fessart D. The anterior gradient-2 interactome // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2020. — 318. — P. C40-C47.
6. Delo F., Nazaraliyev A., Fessart D. The role of protein disulfide isomerase AGR2 in the tumor niche // Biol. Cell. — 2018. — 110. — P. 271-282.
7. Arumugam T., Deng D., Bover L., et al. New blocking antibodies against novel AGR2-C4.4A pathway reduce growth and metastasis of pancreatic tumors and increase survival in mice // Mol. Cancer Ther. — 2015. — 14. — P. 941-951.
8. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2018. — 68 (6). — P. 394-424.
9. Wang N., Wang S., Li M.Y., et al. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: an overview and promising therapeutic strategies // Ther. Adv. Med. Oncol. — 2018. — 10. — P. 1758835918816287.
10. Wang E.Y., Cheng J.C., Thakur A., et al. YAP transcriptionally regulates ErbB2 to promote liver cell proliferation // Biochim. Biophys. Acta Gene. Regul. Mech. — 2018. — 1861 (9). — P. 854-63.
11. Wilhelm S., Carter S., Lynch M., et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer // Nat. Rev. Drug Discov. — 2006. — 5 (10). — P. 835-44.
12. Wang Ya., Li W., Patel S.S., et al. Blocking the formation of radiation-induced breast cancer stem cells // Oncotarget. — 2014. — 5 (11). — P. 3743-55.

13. Wang K., Michelakos T., Wang B., et al. Targeting cancer stem cells by disulfiram and copper sensitizes radioresistant chondrosarcoma to radiation // *Cancer Lett.* — 2021. — 505. — P. 37-48.
14. Vecchio F.M., Federico F., Dina M.A. Copper and hepatocellular carcinoma // *Digestion.* — 1986. — 35 (2). — P. 109-14.
15. Walter K., Tiwary K., Trajkovic-Arsic M., et al. MEK inhibition targets cancer stem cells and impedes migration of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo // *Stem Cells Int.* — 2019. — 8475389.
16. Haratake J., Horie A., Takeda S., et al. Tissue copper content in primary and metastatic liver cancer // *Acta Pathol Jpn.* — 1987. — 37 (2). — P. 231-8.
17. Iljin K., Ketola K., Vainio P., et al. High-throughput cell-based screening of 4910 known drugs and drug-like small molecules identifies disulfiram as an inhibitor of prostate cancer cell growth // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — 15 (19). — P. 6070-8.
18. Wang C., Jin H., Gao D., et al. Phospho-ERK is a biomarker of response to a synthetic lethal drug combination of sorafenib and MEK inhibition in liver cancer // *J. Hepatol.* — 2018. — 69 (5). — P. 1057-65.
19. Wu Y., Zhang J., Zhang X., et al. Cancer stem cells: a potential breakthrough in HCC-targeted therapy // *Front Pharmacol.* — 2020. — 11. — 198.
20. Davis C.I., Gu X., Kiefer R.M., et al. Altered copper homeostasis underlies sensitivity of hepatocellular carcinoma to copper chelation // *Metallomics.* — 2020. — 12 (12). — P. 1995-2008.
21. Lee J.S., Heo J., Libbrecht L., et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells // *Nat. Med.* — 2006. — 12 (4). — P. 410-6.
22. Cong J., Wang Y., Zhang X., et al. A novel chemoradiation targeting stem and nonstem pancreatic cancer cells by repurposing disulfiram // *Cancer Lett.* — 2017. — 409. — P. 9-19.
23. Karakasioti I., Mavromara P. Hepatocellular carcinoma: from hepatocyte to liver cancer stem cell // *Front Physiol.* — 2015. — 6. — 154.
24. Li Y., Wang L.H., Zhang H.T., et al. Disulfiram combined with copper inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the NF- κ B and TGF- β pathways // *J. Cell Mol. Med.* — 2018. — 22 (1). — P. 439-51.
25. Kudo M., Finn R.S., Qin S., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* — 2018. — 391. — P. 1163-1173.
26. Mokdad A.A., Zhu H., Beg M.S., et al. Efficacy and safety of Bavituximab in combination with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase II clinical trial // *Target Oncol.* — 2019. — 14 (5). — P. 541-50.
27. Cheng J., Liu C., Liu L., et al. MEK1 signaling promotes self-renewal and tumorigenicity of liver cancer stem cells via maintaining SIRT1 protein stabilization // *Oncotarget.* — 2016. — 7 (15). — P. 20597-611.
28. Regan-Fendt K., Li D., Reyes R., et al. Transcriptomics-based drug repurposing approach identifies novel drugs against sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma // *Cancers (Basel).* — 2020. — 12 (10). — 2730.
29. Riano I., Martin L., Varela M., et al. Efficacy and safety of the combination of pravastatin and sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (ESTAHEP clinical trial) // *Cancers (Basel).* — 2020. — 12 (7). — 1900.
30. Moreb J.S. Aldehyde dehydrogenase as a marker of stem cells // *Curr Stem Cell Res Ther.* — 2008. — 3 (4). — P. 237-46.
31. Himoto T., Fujita K., Nomura T., et al. Roles of copper in hepatocarcinogenesis via the activation of hypoxia-inducible factor-1 α // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2016. — 174 (1). — P. 58-64.
32. Chow A.K.-M., Ng L., Lam C.S.-C., et al. The enhanced metastatic potential of hepatocellular carcinoma (HCC) cells with sorafenib resistance // *PLoS One.* — 2013. — 8 (11). — e78675.
33. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int. J. Cancer.* — 2019. — 144 (8). — P. 1941-53.
34. Lei C., Ren D., Fu M., et al. Curative effect of endostar combined with oxaliplatin in the treatment of primary hepatic carcinoma and its influence on immune cells // *Oncol Lett.* — 2019. — 17 (4). — P. 3665-70.
35. Sun T., Yang W., Toprani S.M., et al. Induction of immunogenic cell death in radiation-resistant breast cancer stem cells by repurposing anti-alcoholism drug disulfiram // *Cell Commun. Signal.* — 2020. — 18 (1). — 36.
36. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359 (4). — P. 378-90.
37. Liang Y., Zheng T., Song R., et al. Hypoxia-mediated sorafenib resistance can be overcome by EF24 through Von Hippel-Lindau tumor suppressor-dependent HIF-1 α inhibition in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2013. — 57 (5). — P. 1847-57.
38. Liu L., Cao Y., Chen C., et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 // *Cancer Res.* — 2006. — 66 (24). — P. 11851-8.
39. Li S., Dai W., Mo W., et al. By inhibiting PFKFB3, aspirin overcomes sorafenib resistance in hepatocellular

- carcinoma // *Int. J. Cancer.* — 2017. — 141 (12). — P. 2571-84.
40. Fan A.-P., Chen P.-Y., Wang X.-Y., et al. Serum copper and zinc levels at diagnosis and hepatocellular carcinoma survival in the Guangdong liver cancer cohort // *Int. J. Cancer.* — 2019. — 144 (11). — P. 2823-32.
41. Ma S., Chan K.W., Lee T.K.-W., et al. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations // *Mol Cancer Res.* — 2008. — 6 (7). — P. 1146-53.
42. Roberts E.A., Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage and excretion of copper // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — 88 (3). — P. 851S-4S.
43. Ciccarelli C., Vulcano F., Milazzo L., et al. Key role of the MEK/ERK pathway in sustaining tumorigenicity and in vitro radioresistance of embryonal rhabdomyosarcoma stem-like cell population // *Mol. Cancer.* — 2016. — 15.
44. Zhu Y.-J., Zheng B., Wang H.-Y., et al. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer // *Acta Pharmacol Sin.* — 2017. — 38 (5). — P. 614-622.
45. Erstad D.J., Tanabe K.K. Hepatocellular carcinoma: early-stage management challenges // *J. Hepatocellular carcinoma.* — 2017. — 4. — P. 81-92.
46. Skrott Z., Mistrik M., Andersen K.K., et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4 // *Nature.* — 2017. — 552 (7684). — P. 194-9. doi: 10.1038/nature25016
47. Sung Y.-C., Liu Y.-C., Chao P.-H., et al. Combined delivery of sorafenib and a MEK inhibitor using CXCR4-targeted nanoparticles reduces hepatic fibrosis and prevents tumor development // *Theranostics.* — 2018. — 8 (4). — P. 894-905.
48. Shi J.-H., Guo W.-Z., Jin Y., et al. Recognition of HER2 expression in hepatocellular carcinoma and its significance in postoperative tumor recurrence // *Cancer Med.* — 2019. — 8 (3). — P. 1269-78.
49. Elbadawy M., Usui T., Yamawaki H., et al. Emerging roles of C-Myc in cancer stem cell-related signaling and resistance to cancer chemotherapy: a potential therapeutic target against colorectal cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — 20 (9). — 2340.
50. Liu C., Liu L., Chen X., et al. Sox9 regulates self-renewal and tumorigenicity by promoting symmetrical cell division of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2016. — 64 (1). — P. 117-29.
51. Li H., Wang J., Wu C., et al. The combination of disulfiram and copper for cancer treatment // *Drug Discov. Today.* — 2020. — 25 (6). — P. 1099-1108.
52. Leung K.O.N., Tong M., Chung K.P.S., et al. Overriding adaptive resistance to sorafenib through combination therapy with Src homology 2 domain-containing phosphatase 2 blockade in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2020. — 72 (1). — P. 155-68.
53. Yang S., Liu G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma // *Oncol. Lett.* — 2017. — 13 (3). — P. 1041-47.
54. Rae C., Tesson M., Babich J.W., et al. The role of copper in disulfiram-induced toxicity and radiosensitization of cancer cells // *J. Nucl. Med.* — 2013. — 54 (6). — P. 953-60.
55. Xin H.-W., Ambe C.M., Hari D.M., et al. Label-retaining liver cancer cells are relatively resistant to sorafenib // *Gut.* — 2013. — 62 (12). — P. 1777-86.
56. Tovar V., Cornella H., Moeini A., et al. Tumor initiating cells and IGF/FGF signaling contribute to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma // *Gut.* — 2017. — 66 (3). — P. 530-40.
57. Ma Yu.-C., Yang J.-Y., Yan L.-N. Relevant markers of cancer stem cells indicate a poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* — 2013. — 25 (9). — P. 1007-16.
58. Nio K., Yamashita T., Kaneko S. The evolving concept of liver cancer stem cells // *Mol. Cancer.* — 2017. — 16 (1). — 4.
59. Zhang X., Hu P., Ding S.-Y., et al. Induction of autophagy-dependent apoptosis in cancer cells through activation of ER stress: an uncovered anti-cancer mechanism by anti-alcoholism drug disulfiram // *Am. J. Cancer Res.* — 2019. — 9 (6). — P. 1266-81.
60. Zhang Z., Zhou X., Shen H., et al. Phosphorylated ERK is a potential predictor of sensitivity to sorafenib when treating hepatocellular carcinoma: evidence from an in vitro study // *BMC Med.* — 2009. — 7. — 41.
61. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2009. — 10 (1). — P. 25-34.

© А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев, В.А. Пушкарев, М.Р. Мухаметдинов, 2024
УДК 618.19-006.6-089 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-61-73

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

А.В. Пушкарев², М.Г. Галеев^{1,2}, В.А. Пушкарев², М.Р. Мухаметдинов³

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Туймазинская центральная районная больница», г. Туймазы

SURGERY METHODS OF BREAST CANCER TREATMENT: HISTORICAL ASPECTS AND MODERN VIEW

A.V. Pushkarev², M.G. Galeev^{1,2}, V.A. Pushkarev², M.R. Mukhametdinov³

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

³Tuymazy Central District Hospital, Tuymazy

Пушкарев Василий Александрович — доктор медицинских наук, врач-ординатор хирургического отделения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5569-2321

Pushkarev Vasily A. — Doct. of Sci. (Med.), resident doctor of the surgical department

of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-5569-2321

Реферат

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает доминирующее место в структуре злокачественных новообразований, является существенной медицинской и социально-экономической проблемой. Лечение онкологических заболеваний молочных желез затрагивает различные аспекты жизни. Хирургический метод лечения данного заболевания служит основным этапом и может быть причиной функциональных, медицинских, социальных, психических и сексуальных расстройств. **Цель работы** — представить современные литературные данные, касающиеся хирургических методов лечения рака молочной железы.

Материал и методы. В статью включены публикации отечественных и зарубежных авторов, касающиеся хирургических методов лечения рака молочной железы в историческом аспекте, основные современные подходы реконструкций молочных желез с использованием имплантатов, аутологических лоскутов, их комбинаций, позволяющие осуществлять коррекцию размеров и форм молочных желез, улучшающие эстетические результаты. Поиск и отбор публикаций проводился в поисковых системах PubMed, электронной библиотеке eLibrary.ru, Scopus, Web of Science за последние 15 лет.

Результаты и обсуждение. В представленном литературном обзоре приведены различные способы хирургического лечения РМЖ. В последние десятилетия разрабатываются новые онкопластические методики, позволяющие выполнять коррекцию размеров и форм молочных желез, применяются более совершенные типы имплантатов молочных желез.

Заключение. В хирургическом лечении РМЖ важную роль играют реконструктивно-пластические операции, которые позволяют женщине сохранить или вернуть утраченный орган, создают условия медицинской, психологической, социальной реабилитации, улучшают качество жизни. Совершенствование оперативных методик, применение профилактики осложнений дают возможность более широкого внедрения их в лечение злокачественных заболеваний молочных желез.

Ключевые слова: рак молочной железы, хирургические методы лечения, реконструктивно-пластические операции.

Abstract

Introduction. Breast cancer takes a dominant place in the structure of malignant neoplasm as a significant medical and socio-economic problem. Treatment of breast cancer affects various aspects of life. The surgical treatment of the disease is the main stage and can be the reason of functional, medical, social, mental and sexual disorders in patient life.

The purpose of our paper is to analyse the modern literature data concerning surgical methods of breast cancer treatment.

Material and methods. The paper summarizes the main publications of local and foreign authors concerning surgical methods of breast cancer treatment in the historical aspects and main modern approaches of breast reconstruction in using implants, autologous flaps, their combinations for correction of breast glands' size and shape, improving the aesthetic results. The selection of publications was carried out within PubMed database, the electronic library/elibrary.ru, Scopus and Web of Science resources for the latest 15 years.

Results and discussion. The presented literature review reflects various methods of surgical breast cancer treatment. In recent decades, new oncoplastic surgery methods have been widely developed, that makes it possible to correct the size and shape of breast glands and to use more advanced types of breast gland implants.

Conclusion. Reconstructive plastic surgeries play an important role in the surgical treatment of breast cancer. It allows a woman to save or to return a lost organ that creates the definite conditions for medical, psychological and social rehabilitation to improve the whole life quality. The improvement of surgical techniques and usage of complications' prevention usage makes it possible to introduce them more widely in the treatment of malignant breast glands diseases.

Key words: breast cancer, surgery methods of treatment, reconstructive plastic surgery.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место среди злокачественных новообразований у женского населения и является важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой ввиду высокой заболеваемости и смертности [1, 2].

По данным онкологической базы GLOBOCAN и Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2020 году в мире было диагностировано 2,26 млн случаев РМЖ. Согласно статистическим данным заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочной железы имеет тенденцию к увеличению, также растет и смертность от данной патологии [2, 3].

В Российской Федерации (РФ) в 2021 году абсолютное число впервые выявленных больных РМЖ составило 69 714 человек, распространенность на 100 000 женского населения имел показатель 89,25 случаев, среднегодовой темп прироста, начиная с 2011 года, составил 1,72%; прирост за 11 лет — 18,98%. В структуре заболеваемости ЗНО женского населения России в 2021 году РМЖ занял первое место — 22,1%, причем самый высокий показатель установлен в возрасте от 60 до 64 лет — 10 793 случая (181,45). Отмечается большое количество женщин, умерших от РМЖ в России в 2021 году в детородном возрасте, то есть до 45 лет — 1311 из 20 480 (6,4%). В Республике Башкортостан (РБ) РМЖ выявлен в 2021 году у 1682 женщин, и «грубый» показатель на 100 тысяч

женского населения составил 79,91; стандартизованный — 47,27 [1].

Но, несмотря на рост заболеваемости данной патологии, значительный процент заболевших имеют достаточно хороший прогноз, что связано с совершенствованием скрининга, методов ранней диагностики и лечения [1].

Цель работы — представить современные литературные данные, касающиеся хирургических методов лечения рака молочной железы.

Материал и методы

В статью включены публикации отечественных и зарубежных авторов, касающиеся хирургических методов лечения рака молочной железы в историческом аспекте, основные современные подходы реконструкций молочных желез с использованием имплантатов, аутологических лоскутов, их комбинаций, позволяющие осуществлять коррекцию размеров и форм молочных желез, улучшающие эстетические результаты.

Поиск и отбор публикаций проводился в поисковых системах PubMed, электронной библиотеке elibrary.ru, Scopus, Web of Science за последние 15 лет.

Результаты и обсуждение

Лечение онкологических заболеваний молочных желез затрагивает различные аспекты жизни. У больных в процессе лечения и

восстановления происходят снижение качества жизни, изменения личности и перемены в профессиональной деятельности [4, 5].

Терапия РМЖ требует комплексного подхода, и хирургический метод является основным этапом. Оперативное лечение, связанное с удалением молочной железы по поводу онкологического заболевания, является тяжелой физической и моральной травмой, а доля женщин репродуктивного возраста, которые имеют показания к радикальной мастэктомии, составляет от 10 до 15% [7, 8]. Данный способ лечения является причиной не только функциональных нарушений, связанных с утратой органа, но и различных расстройств: медицинских, социальных, психических, сексуальных [6-9].

Эмоциональные расстройства пациенток тормозят процессы их активизации в обществе [7-9]. Может развиваться депрессия, ощущение неполноценности, проблемы, связанные с уменьшением полового влечения, развитием неврозов, приводящих к распаду семьи [10-12].

В исследованиях А.Х. Исмагилова с соавт. показаны результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у женщин с РМЖ, где определялись степень и оценка интенсивности эмоциональной напряженности. Анализ психологического состояния женщин выявил высокий уровень тревоги в дооперационном периоде, но получена статистически значимая разница по данному показателю у женщин, которым предстояла мастэктомия, и у пациенток, которым оперативное вмешательство включало реконструкцию молочной железы (в 2,1 раза, $P=0,0027$) [5].

Первые упоминания о хирургическом лечении РМЖ содержатся в документах «Хирургический папирус» Эдвина Смита (Edwin Smith), написанных в Египте между 3000 и 2500 гг. до н.э. Врачи древнего Египта удаляли опухоли молочной железы, однако Гиппократ приблизительно в 400 г. до н.э. говорил «... первичную опухоль лучше

не иссекать, поскольку прооперированные быстрее умирают, в то время как неоперированные живут дольше». Гален в 168 году в качестве лечения предложил удаление молочной железы и прижигание тканей раскаленным инструментом [13].

В XVIII-XIX вв. некоторые хирурги пропагандировали агрессивный хирургический подход лечения РМЖ. До конца 19 века хирургическое лечение не приносило успеха, больные часто погибали от инфекционных и других осложнений, прогрессирования болезни. Значительным шагом в лечении РМЖ стала операция, которую предложили в 1891-1894 гг. W. Halsted и W. Mayer (операция по Холстеду — Мейеру) [14]. Данная операция в течение столетия была основным методом хирургического лечения РМЖ.

На протяжении длительного времени стандартом лечения женщин, больных РМЖ, являлась активная хирургическая тактика с сохранением максимально возможного объема молочной железы — модифицированная радикальная мастэктомия. Показаниями для данного вида операций являются: мультицентрический рост опухоли, экстенсивная протоковая карцинома *in situ*, неудачные соотношения размеров опухоли по отношению к анатомическим структурам груди. Термин «модифицированная радикальная мастэктомия» впервые предложил Пейти (Patey) в 1948 году. Было рекомендовано сохранение собственной фасции большой грудной мышцы, в отличие от радикальной мастэктомии по Холстеду (Halsted, 1882 г.). Auchincloss изменил тактику, предложив сохранять малую грудную мышцу и лимфатические узлы III уровня. В данном виде операция выполняется и в настоящее время [15-18]. Следовательно, под проведением модифицированной радикальной мастэктомии подразумевают выполнение тотальной мастэктомии (полное удаление тканей молочной железы, включая сосково-ареолярный комплекс), диссекцию подмышечных лимфоузлов I и II уровней, пограничного

лимфатического узла (Зоргиуса). Кожный карман и собственная фасция большой грудной мышцы сохраняются для первичного укрытия раневого дефекта [15-17].

Первую пластическую операцию по восстановлению формы и величины молочной железы провел Винченц Черни в 1895 году, который заменил значительную часть ткани молочной железы липомой, удаленной с бедра этой же больной. В начале XX века увеличение груди проводилось за счет введения под кожу больших объемов собственной жировой клетчатки, парафина и других материалов. С 1950 года было одобрено применение силиконового геля, но в 60-е годы прошлого века существовал запрет на его введение в больших объемах, стали применяться эндопротезы с силиконовым наполнителем. Инъекционные способы введения не оправдали себя, так как применение жидкого парафина, воска, растительных масел приводило к склерозированию тканей, формированию гранулем, свищей, инфицированию и некрозу. В начале 1960-х годов были созданы протезы из поливинилалкоголя в виде губки. Но данный метод имел отрицательные последствия, так как вокруг губки образовывалась грубая соединительная ткань, которая сдавливала протез, деформировала его, после чего изменялась его форма и плотность. В 1962 году компания «Dow Corning» создала эндопротез молочной железы, имеющий оболочку из силиконовой резины, в полости которого находился силиконовый гель [15-17].

Подкожная мастэктомия — это полное удаление железистой ткани в фасциальном футляре с оставлением интактного сосково-ареолярного комплекса. При подкожной мастэктомии удаляется до 95-98% ткани. Удаление сосково-ареолярного комплекса не является оправданным ввиду ухудшения эстетической картины хирургического вмешательства, если это не противоречит онкологическим принципам [16, 17].

С начала применения в пластической хирургии силиконовых гелевых имплантатов в 60-70-х годах прошлого века широкое распространение получила тактика максимально полного удаления тканей молочной железы с последующим выполнением имплантационной реконструктивной пластики. В последующем пришло понимание того, что недостаточное количество мягких тканей над имплантатом может быть причиной хирургических осложнений, проявляющихся в косметическом аспекте и психологическом стрессе (контрактура капсулы, ощущение инородного тела, холода, смещения имплантата). Поэтому в настоящее время подкожная мастэктомия в некоторой степени утратила свое значение [15].

Реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы начала развиваться с конца XIX века, но распространенными эти операции стали с 70-х годов прошлого века. Учитывая большую важность психологического благополучия, восстановления качества жизни женщин после перенесенного хирургического лечения, начали развиваться методы реконструкции не только аутологичными тканями, но и алломатериалами [18, 19].

В конце XIX столетия стали предприниматься попытки реконструкции молочной железы как с аутоканями, так и с аллоимплантатами, но большое количество осложнений делали подобные вмешательства неостребованными. Впервые одномоментная реконструкция молочной железы с установкой силиконового имплантата под оставшийся кожный чехол после мастэктомии была описана в 1971 году хирургами R.K. Snyderman и R.H. Guthrie [20-22]. В 1978 году были опубликованы данные о подкожном расположении имплантатов после мастэктомии у 89 пациентов [23, 24]. Были отмечены высокие (до 56%) показатели осложнений после операций, что связывали с истончением кожных лоскутов и мягких тканей, в связи с чем от данной методики временно отказались [25-30].

Впервые полиуретановое покрытие на силиконовых имплантатах было применено в 1968 году [31-33]. В начале 1970-х годов F. Ashley продемонстрировал результаты реконструкций молочных желез у 200 больных РМЖ с использованием имплантатов с полиуретановым покрытием и отметил хороший эстетический результат с минимальным количеством осложнений [34]. В конце 1980-х годов появилось ложное представление о том, что полиуретановое покрытие на имплантатах обладает канцерогенными свойствами. Это стало причиной уменьшения частоты использования данного вида имплантатов. И лишь через десятилетие, в конце 1990-х годов, были обнаружены данные об отсутствии токсичности и канцерогенных свойств полиуретанового покрытия на имплантатах [33, 35]. Это позволило возобновить применение имплантатов данного вида и увеличить показания для их применения.

В конце 1980-х годов было предложено новое поколение тканевых экспандеров с текстурированной поверхностью, размеры пор которых обеспечивают проникновение фибробластов и фиксацию экспандера в окружающей соединительной ткани, что исключает возможность его смещения [36].

Техника микрохирургического перемещения ягодичного кожно-мышечного лоскута для реконструктивной пластики молочной железы впервые предложена Fujino и соавт. в 1975 году. Но данная методика использовалась нечасто вследствие сложной техники диссекции, недостаточной длины ножки, а также выраженных деформациях в месте выкраивания лоскута. Введение в практику применения лоскутов с перфорантными артериями с начала 1990-х годов привело к прорыву в данной области. В 1993 году Koshima описал способ реконструктивной пластики молочной железы лоскутом ягодичной области с использованием коротких парасакральных перфорантных сосудов. Позже Allen разработал методику, используя свободный лоскут с верхней ягодичной арте-

рией и ее перфорантными сосудами (SGAP-лоскут), затем ее усовершенствовал Blondeel в 1999 году. Данная тактика в сравнении с кожно-мышечным лоскутом характеризуется меньшими размерами дефекта в месте выкраивания лоскута вследствие сохранения большой ягодичной мышцы [15-17].

Около полувека назад стали активно применяться операции по восстановлению утраченной молочной железы в онкологии [37]. В настоящее время реконструктивные операции являются неотъемлемым компонентом в комплексе лечебных и реабилитирующих мероприятий больных с онкопатологией молочной железы [38-43].

Органосохраняющие операции в настоящее время являются стандартом лечения пациенток с ранними стадиями РМЖ. Объем оперативного лечения должен соответствовать условиям онкологической защищенности. Соблюдая принципы онкологической безопасности, большое внимание при лечении РМЖ уделяется эстетическим и психологическим моментам. При выполнении мастэктомии реконструктивно-пластический компонент рассматривается как один из этапов хирургического лечения, поэтому включение его в план терапии позволяет устранить психологическую травму больной. Но одним из обязательных условий выполнения реконструктивных операций молочных желез является не только желание пациентки, но и ее осведомленность о степени распространенности и прогноза течения онкологического заболевания. Основными условиями ранней реконструктивной пластики молочной железы являются небольшие процессы (без поражения лимфатических узлов) и отсутствие воспалительных изменений в тканях [15, 16].

Актуальной проблемой представляется резекция опухоли с большим внутрипротоковым компонентом, когда симптомы распространения злокачественного процесса могут отсутствовать. В этих случаях не исключается широкая резекция или квадрант-

эктомия. Противопоказаниями к органосохраняющим операциям являются мультицентрические опухоли, большие размеры новообразования, а также наличие противопоказаний для проведения лучевой терапии в послеоперационном периоде, которая является компонентом лечения больных РМЖ. Эффективной хирургической тактикой является применение различных онкопластических методик, которые обеспечивают хорошие эстетические результаты, отвечают критериям онкологической безопасности [16, 17].

Таким образом, хирургические методы лечения РМЖ значительно изменились в последние десятилетия — от калечащих мастэктомий по Холстеду до органосохраняющих операций [18].

Классификация реконструктивно-пластических операций на молочной железе:

1. В зависимости от срока выполнения:

- одномоментные;
- отсроченные.

2. В зависимости от используемого пластического материала:

– реконструкции с использованием материалов (силиконовый эндопротез, тканевой экспандер, ацеллюлярный дермальный матрикс, биодеградируемые сетчатые материалы);

– аутопластические операции или реконструкции с использованием собственных тканей (торакодorzальный лоскут, TRAM, DIEP, ягодичный, поясничный лоскуты и др.);

– комбинированные реконструкции (ауто-трансплантат + имплант) [15-17, 19, 44, 45].

Методы одномоментной реконструкции молочной железы при РМЖ подразделяются на три группы: 1) с использованием синтетических материалов (экспандеров и имплантатов); 2) с применением собственных тканей; 3) их комбинации. К первой группе относят двухэтапные операции с первичной дермотензией экспандером и последующей заменой на силиконовый эндопротез или одномоментные реконструкции с использованием силиконового эндопротеза. Во вторую

группу входят одномоментные реконструкции собственными тканями: торакодorzальный лоскут (ТДЛ), TRAM-, DIEP-, SIEP-лоскуты и др. после радикальной мастэктомии, подкожной и кожесохранной мастэктомии. Третью группу составляют комбинированные операции, где используются силиконовый эндопротез и собственные ткани [46-48].

При выборе метода реконструкции молочной железы возникает ряд вопросов: восстановление большого дефекта кожи и мягких тканей, создание формы, объема железы и сосково-ареолярной области, формирование субмаммарной складки и симметрии груди [49, 50].

В случаях дефицита собственных тканей или толщины подкожно-жировой клетчатки при выполнении одномоментной реконструкции применяются синтетические и биологические имплантаты, аутокани [51, 52].

Имплантаты молочной железы выполняются из силикона с различными накопителями (силиконовый гель, солевой накопитель, гидрогель) в зависимости от типа имплантата и фирмы-производителя. Их используют с 1960-х годов [53, 54].

Метод установки имплантатов впервые введен в практику пластической и реконструктивной хирургии в 1980-х годах (Radovan) и широко используется в настоящее время в реконструктивной хирургии молочных желез. Расширение тканей экспандером значительно увеличило возможность реконструктивной хирургии молочных желез, технически является менее сложной операцией, чем выкраивание кожного или кожно-мышечного лоскута, не сопровождается образованием шрамов и деформаций и остается стандартной методикой, несмотря на преимущества реконструкции с помощью аутокани [18, 36, 52].

Применение силиконовых имплантатов дает возможность выполнять одно- и двухэтапные реконструктивные вмешательства одномоментно с мастэктомией или отсрочено после проведения комплексного лечения.

Одноэтапная реконструкция предполагает установку имплантата с текстурированным или полиуретановым покрытием. Установка возможна как препекторально, с расположением имплантата на большой грудной мышце, так и субмускулярно. Данная методика зависит от конституции пациентки [16, 55-57].

К аутопластическим операциям относятся хирургические вмешательства с использованием собственных тканей. DIEP-лоскут (Deep Inferior Epigastric Artery Perforator Flap) — кожный лоскут, получающий кровоснабжение через сосуды из бассейна нижней глубокой эпигастральной артерии. Данный участок ткани расположен в нижней трети передней брюшной стенки. Здесь чаще всего имеется избыток подкожно-жировой клетчатки, что позволяет взять донорскую ткань. Преимуществом данного метода является не только восстановление молочной железы, но и выполнение пластики передней брюшной стенки. Недостатками метода являются длительность оперативного вмешательства, осложнения в виде возникновения некроза тканей. Впервые данный метод реконструкции молочной железы предложен хирургами Phillip Blondeel (Бельгия) и Robert Allen (США) в середине 90-х годов прошлого столетия, применяется и в настоящее время [16, 17].

Первые данные о технике с использованием свободного абдоминального лоскута были опубликованы в 1978 году Holstrom. Однако решающий вклад в развитие данного метода с использованием свободного поперечного лоскута прямой мышцы живота (TRAM-лоскута) внесли хирурги Hartrampf, Scheffan, Black в начале 1980-х годов. Преимуществами способа являются относительно небольшой объем резекции (параумбиликальная часть прямой мышцы живота), хорошее кровоснабжение в лоскуте благодаря основной сосудистой ножке, в которой проходят нижние эпигастральные сосуды. Операция с применением свободного

поперечного кожно-мышечного лоскута тонкой мышцы бедра (TMG-лоскут) впервые описана Yousif в 1992 году (один клинический случай). Затем данный способ длительно не применялся, но впоследствии получил распространение с внедрением методики мастэктомии с сохранением кожи молочной железы. TRAM-лоскут (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap), поперечный кожно-мышечный лоскут передней брюшной стенки на основе прямой мышцы живота. Данный метод представляет сложную реконструктивно-пластическую операцию, которая сопровождается более высоким риском развития осложнений, чем другие способы реконструкции молочной железы. Таким образом, использование TRAM/DIEP-лоскутов является вариантом выбора при проведении реконструкции молочной железы аутоотканями [15, 17, 18].

Другие методики, а именно пластика лоскутами широчайшей мышцы спины, большой ягодичной мышцы, применяются в более редких случаях [4]. При всем многообразии методов одномоментной реконструкции молочной железы при РМЖ в их выборе перед хирургом возникают определенные сложности, а именно — восстановление дефекта кожи и мягких тканей, создание объема и формы молочной железы, сосково-ареолярной области, обеспечение симметрии формы груди [50, 52]. Поэтому пациенткам, у которых не хватает собственных тканей при выполнении одномоментной реконструкции или недостаточно толщины подкожно-жировой клетчатки для укрытия нижнего склона реконструированной молочной железы, дополнительно применяют синтетические и биологические имплантаты или аутооткани [50, 56].

Реконструкция алломатериалами занимает лидирующее место в восстановлении молочной железы после мастэктомии. По данным ASPS (American Society of Plastic Surgeons), от 65 до 80% реконструкций молочных желез в Европе и Канаде выполня-

ются при помощи имплантатов. По данным американского общества пластических хирургов, в 2018 году в США было выполнено около 102 000 операций по реконструкции молочной железы. Около 70% операций выполнялись двухэтапным методом; на первом этапе применялись экспандеры тканей молочной железы в сочетании с мастэктомией [50, 52]. Объясняется тенденция тем, что при данных вмешательствах короткий период восстановления, хорошие эстетические результаты, они технически более просты по сравнению с микрохирургической реконструкцией, выполняются быстрее, являются менее травматичными и имеют меньше осложнений в виде некроза лоскута, жирового некроза. Это стимулирует как хирургов, так и пациентов в пользу выбора силиконовых имплантатов [56, 57].

Остается не решенной проблема при применении силиконовых эндопротезов в плане комбинированного лечения, так как возможно проявление различных осложнений на фоне проведения лучевой терапии — инфицирование ложа эндопротеза, его протрузия, серомы, капсулярные контрактуры, некроз покровных тканей [58, 59].

Реконструкция алломатериалами в настоящее время заменила реконструкцию аутологичными тканями ввиду технической простоты и минимальной травматичности [60]. Преимуществами применения аутологичных лоскутов является их возможность укрыть силиконовый имплантат и исключить в дальнейшем его протрузию за счет естественного адекватного кровоснабжения [4, 19].

При реконструкции молочной железы перед хирургами стоят сложные задачи — восстановление объема и формы, симметрии по отношению к противоположной молочной железе, естественные контуры и т.д. [53, 61, 62].

При небольших объемах молочных желез возможно выполнить реконструкцию аутологичными лоскутами, симметричную по объему и форме контралатеральной железе, не применяя силиконовый эндопротез.

Существуют недостатки реконструкции молочной железы с помощью аутологичных лоскутов в виде дефекта в месте забора лоскута (деформация передней брюшной стенки, ягодиц, спины и т.д.), длительного периода восстановления, увеличения объема операции, кровопотери, лимфореи в послеоперационном периоде. Важным вопросом при планировании реконструкции молочной железы каким-либо методом является вопрос о частоте осложнений облученных лоскутов, тканевых экспандеров, силиконовых эндопротезов, что приводит к ухудшению завершеного эстетического результата [4].

При одномоментных двухэтапных реконструктивных операциях объем оперативного лечения определяется индивидуально в каждом случае и варьирует от резекции до радикальной мастэктомии. Чаще всего проведение радикальной мастэктомии улучшает прогноз выживаемости [44, 63].

С целью уменьшения риска развития локально-регионарных рецидивов и существенного увеличения общей выживаемости необходима лучевая терапия в комплексном лечении больных РМЖ. Но лучевое лечение может отрицательно отразиться на реконструируемую молочную железу как в виде ранних осложнений, от нескольких дней до нескольких недель (воспалительные процессы, некроз тканей, протрузии эндопротеза), так и поздними — от нескольких месяцев до нескольких лет (атрофия, деформации, контрактуры) [64, 65]. Поэтому при планировании проведения лучевой терапии необходимо учесть все варианты осложнений, связанные с данным видом лечения.

Проведены ретроспективные исследования, в которых были проанализированы различные послеоперационные осложнения, связанные с проведением лучевой терапии, в зависимости от методов реконструкции молочной железы, а именно — инфекционные, некроз кожи, жировой некроз, капсулярная контрактура, разрыв и протрузия имплантата. Показано, что при одномоментной

реконструкции с применением силиконового эндопротеза отмечалось меньшее количество осложнений по сравнению с двухэтапной реконструкцией, а большой разницы по сравнению с реконструкцией аутологичными лоскутами не отмечена [66-69].

На основании некоторых исследований зарубежных авторов (P. Cordeiro и соавт.; K. Sekiguchi и соавт.; C. Doherty и соавт.) можно констатировать, что у пациенток с одномоментной реконструкцией силиконовыми имплантатами после проведения дистанционной лучевой терапии в течение 6 лет частота осложнения в виде протрузии имплантата была существенно меньше (32% и 16% соответственно, $P < 0,01$) по сравнению с реконструкцией молочной железы тканевым экспандером с последующей заменой его на постоянный силиконовый имплантат. Наименьшее количество осложнений после проведения ЛТ отмечается в группе реконструкции молочной железы аутологичными лоскутами [65, 66, 68].

Ввиду увеличения количества операций на молочной железе при онкологических заболеваниях возрастает и необходимость в реабилитации пациентов РМЖ, связанной с улучшением качества жизни. В настоящее время в хирургическом лечении молочных желез имеется множество вариантов реабилитации после мастэктомии [69-72].

Необходимость проведения реконструктивных операций диктуется негативным влиянием оргауноносящих или эстетически неудовлетворительных операций на качество жизни пациенток [73]. Поэтому перед онкохирургами стоит сложная задача полного удаления опухоли и восстановления утраченного органа с учетом индивидуальных особенностей женщин [39, 74].

По данным зарубежных авторов (X. Yang и соавт., C. Siotos и соавт.), выполнение одномоментных реконструктивных операций у пациенток с РМЖ не оказывает неблагоприятного влияния на прогноз — выживаемость и частоту осложнений [73, 75].

Заключение

Таким образом, в мире отмечается быстрое развитие онкопластической хирургии. В первую очередь это относится к одномоментным реконструкциям, которые позволяют значительно уменьшить негативные последствия хирургического лечения РМЖ, снизить уровень тревоги и депрессии у пациенток. В хирургическом лечении РМЖ важную роль играют реконструктивно-пластические операции, позволяющие сохранять или вернуть женщине утраченный орган, а вместе с ним и психологическое здоровье. При оценке результатов данных операций большое значение имеют ранние и поздние осложнения. Наиболее сложным в лечении является формирование плотной фиброзной ткани вокруг эндопротеза. Частота развития клинически выраженной капсулярной контрактуры меньше при использовании эндопротезов с полиуретановым покрытием, чем у пациентов, которым применяли эндопротезы с текстурированным покрытием. Для дополнительного укрепления нижнего склона реконструируемой молочной железы дополнительно используются синтетические, биологические материалы, аутологичные лоскуты. Наиболее частым осложнением после проведения послеоперационной ЛТ является развитие капсулярной контрактуры.

Улучшение и оптимизация различных видов пластических операций дает возможность создания условий медицинской, психологической, социальной реабилитации у данного контингента больных.

Женская красота во все времена была объектом восхищения и обсуждения. Нормальный внешний вид груди играет ключевую роль в жизни женщины, она является символом женственности, сексуальности, материнства. Любые отклонения от нормы сказываются на самооценке женщины, ее социальной активности, качестве жизни.

В течение последних десятилетий пластическая хирургия совершенствуется, разрабатываются новые методики оперативных

вмешательств, позволяющие осуществлять коррекцию размеров и форм молочных желез, внедряются в клиническую практику более совершенные типы имплантатов молочных желез. Реконструктивно-пластическая хирургия является безопасным методом лечения. Частота рецидива РМЖ, повторных вмешательств и послеоперационных осложнений сопоставимы с аналогичными показателями при применении традиционных хирургических методик.

Увеличение числа реконструктивно-пластических операций дает возможность уменьшения количества инвалидизирующих мастэктомий и значительно улучшить качество жизни пациентов. Совершенствование хирургических методик и применение методов профилактики осложнений позволяет более широко применять реконструктивно-пластические операции при РМЖ.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 2022. — С. 90-193.
2. Онко-Онко: онкологические заболевания в России и мире. В кн. Комаров А.И., ред. Мониторинго-экспертные исследования: знать и победить рак. — М.; 2022. Вып. 55.
URL: [https://viperson.ru/articles/onko-onkologicheskie-zabolevaniya-v-rossii-i-mire-monitoringo-ekspertnye-issledovaniya-znat-i-pobedit-rak-vyp-55-nauchn-ruk-z-a-saidova-gl-red-komarova-a-i-tom-846-888-m-2022](https://viperson.ru/articles/onko-onkologicheskie-zabolevaniya-v-rossii-i-mire-monitoringo-ekspertnye-issledovaniya-znat-i-pobedit-rak)
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *Int. J. Cancer*. — 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
4. Хакимов Г.А., Хакимова Ш.Г., Хакимова Г.Г. с соавт. Современный взгляд на реконструктивно-пластическую хирургию у больных раком молочной железы // *Клиническая и экспериментальная онкология*. — 2021. — 1 (15). — С. 61-66.
5. Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у молодых женщин с раком молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2022. — 18 (1). — С. 14-19.
<https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-14-19>
6. Heimes A.-S., Stewen K., Hasenburg A. Psychosocial aspects of immediate versus delayed breast reconstruction // *Breast Care (Basel)*. — 2017. — 12 (6). — P.374-377. <https://doi.org/10.1159/000485234>
7. Иванова Н.Ю. Основные психосексуальные синдромы у женщин, перенесших мастэктомию // *Вестник Томского государственного педагогического университета*. — 2013. — 5 (133). — С. 146-148.
8. Chen W., Lv X., Xu X. et al. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer // *Breast Cancer*. — 2018. — 25 (4). — P. 464-469.
<https://doi.org/10.1007/s12282-018-0846-8>
9. Faragó-Magrini S., Aubá C., Camargo C. et al. The relationship between patients' personality traits and breast reconstruction process // *Aesthetic Plast. Surg.* — 2018. — 42 (3). — P. 702-707.
<https://doi.org/10.1007/s00266-018-1099-9>
10. Aerts L., Christiaens M.R., Enzlin P. et al. Secual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study // *Breast*. — 2014. — 23 (5). — P. 629-636.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.012>
11. Евтягин В.В., Сдвижков А.М. Борисов В.И., Васильева И.Д. Проблемы реабилитации больных раком молочной железы // *Вестник Московского онкологического общества*. — 2006. — 4. — 3.

12. Kowalczyk R., Nowosielski K., Cedrych I. et al. Factors affecting sexual function and body image of early-stage breast cancer survivors in Poland: a short-term observation // *Clin. Breast Cancer*. — 2019. — 19 (1). — P. e30-e39. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.09.006>
13. Малыгин С.Е. Мастэктомия: рождение, эволюция и современное значение в лечении и профилактике рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2015. — 4. — С. 3-13. <https://doi.org/10.18027/2224-50572015-4-3-13>
14. Halsted W.S.I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast // *Ann Surg*. — 1907. — 46 (1). — P. 1-19. <https://doi.org/10.1097/0000658-190707000-00001>
15. Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы / К.Дж. Габка, Х. Бомерт; Н.О. Миланова. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 157-218.
16. Реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы / под ред. А.Д. Каприна, А.Д. Зирияходжаева, J. Masia. — М., 2022. — С. 139-173.
17. Онкопластическая хирургия молочной железы / под ред. А.Д. Каприна, А.Д. Зирияходжаева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 243-252.
18. Теличко С.В., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В. и др. Современные методы реконструкции молочной железы. Собственный опыт // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2020. — 17 (3). — С. 179-184. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3\(75\)-179-184](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3(75)-179-184)
19. Хакимова Ш.Г., Зирияходжаев А.Д. Выбор метода реконструкции у больных раком молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. — 2021. — 10 (4). — С. 53-58. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211004153>
20. De Vita R., Buccheri E.M., Villanucci A. et al. Breast reconstruction actualized in nipple-sparing mastectomy and direct-to-implant, prepectoral polyurethane positioning: early experience and preliminary results // *Clin. Breast Cancer*. — 2019. — 19. — P. e358-e363. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.015>
21. Fernandez-Delgado J., Lopez-Pedraza M.J., Blasco J.A. et al. Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction // *Ann Oncol*. — 2008. — 19. — P. 1430-4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn153>
22. Snyderman R.K., Guthrie R.H. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy // *Plast. Reconstr. Surg*. — 1971. — 47. — P. 565-7. <https://doi.org/10.1097/00006534-197106000-00008>
23. Arroyo J.M.G., López M.L.D. Psychological problems derived from mastectomy: a qualitative study // *Int. J. Surg. Oncol*. — 2011. — 132461. <https://doi.org/10.1155/2011/132461>
24. Rebowe R.E., Allred L.J., Nahabedian M.Y. The evolution from subcutaneous to prepectoral prosthetic breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. — 2018. — 6 (6). — P. e1797. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001797>
25. Sigalove S., Maxwell G.P., Sigalove N. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction: rationale, indications, and preliminary results // *Plast. Reconstr. Surg*. — 2017. — 139. — P. 287-94. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001488>
26. Schlenker J.D., Bueno R.A., Ricketson G. et al. Loss of silicone implants after subcutaneous mastectomy and reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg*. — 1978. — 62. — P. 853-61. <https://doi.org/10.1097/00006534-197812000-00004>
27. Vidya R., Masia J., Cawthorn S. et al. Evaluation of the effectiveness of the prepectoral breast reconstruction with Braxon dermal matrix: first multicenter European report on 100 cases // *Breast J*. — 2017. — 23. — P. 670-6. <https://doi.org/10.1111/tbj.12810>
28. Rebowe R.E., Allred L.J., Nahabedian M.Y. The evolution from subcutaneous to prepectoral prosthetic breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. — 2018. — 6. — P. e1797. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001797>
29. Ter Louw R.P., Nahabedian M.Y. Prepectoral breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg*. — 2017. — 140. — P. 515-59S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003942>
30. Власова М.Ю., Зирияходжаев А.Д., Решетов И.В. с соавт. Осложнения после одномоментной преpectоральной реконструкции имплантами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2020. — 16 (4). — С. 12-20. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20>
31. Batiukov D., Podgaiski V., Ladutko D. Removal of polyurethane implants // *Aesthetic Plast. Surg*. — 2019. — 43. — P. 70-75. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1254-3>
32. Vázquez G., Pellón A. Polyurethane-coated silicone gel breast implants used for 18 years // *Aesthetic Plast. Surg*. — 2007. — 31 (4). — P. 330-336. <https://doi.org/10.1007/s00266-006-0207-4>
33. Frame J., Kamel D., Olivan M. et al. The in vivo pericapsular tissue response to modern polyurethane breast implants // *Aesthetic Plast. Surg*. — 2015. — 39 (5). — P. 713-723. <https://doi.org/10.1007/s00266-015-0550-4>
34. Tanne J.H. FDA approves silicone breast implants 14 years after their withdrawal // *BMJ*. — 2006. — 333 (7579). — P. 1139. <https://doi.org/10.1136/bmj.39048.332650.DB>

35. Gfrerer L., Liao E.C. Technique refinement in prepectoral implant breast reconstruction with vicryl mesh pocket and acellular dermal matrix support // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* — 2018. — 6 (4). — P. e1749.
<https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001749>
36. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1982. — 69 (2). — P. 195-208.
<https://doi.org/10.1097/00006534-198202000-00001>
37. Рожкова Н.И. Приоритет охраны женского здоровья в национальной программе развития онкологической службы // *Медицинский алфавит.* — 2018. — 29 (366). — С. 6-9.
38. Синяков А.Г., Ясков Н.М., Гольдман Ю.И. с соавт. Реконструкция молочной железы тканевыми экспандерами и эндопротезами при раке // *Тюменский медицинский журнал.* — 2010. — 3-4. — С. 89.
39. Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы) // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2018. — 14 (4). — С. 24-34.
40. Gschwantler-Kaulich D., Leser C., Salama M. et al. Direct-to-implant breast reconstruction: Higher complication rate vs cosmetic benefits // *Breast J.* — 2018. — 24 (6). — P. 957-64.
<https://doi.org/10.1111/tbj.13113>
41. Бит-Сава Е.М., Егоренков В.В., Дамениа А.О. с соавт. Новые подходы в хирургии рака молочной железы // *Практическая онкология.* — 2017. — 18 (3). — С. 232-245.
42. Razdan S.N., Cordeiro P.G., Albornoz C.R. et al. National breast reconstruction utilization in the setting of postmastectomy radiotherapy // *J. Reconstr. Microsurg.* — 2017. — 33 (5). — P. 312-317.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1598201>
43. Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Фетисова Е.Ю. с соавт. Опыт применения силиконовых имплантатов Mentor при реконструкции молочной железы по поводу рака в 2015 г. // *Поволжский онкологический вестник.* — 2016. — №1. — С. 37-41.
44. Иванов В.Г., Волох М.А., Федосов С.И. с соавт. Возможно ли усовершенствование органосохраняющих операций в хирургическом лечении рака молочной железы? // *Злокачественные опухоли.* — 2015. — 4 (15). — С. 28-34.
45. Исмагилов А.Х., Хасанов Р.Ш., Камалетдинов И.Ф. Способ формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы. Патент на изобретение RU 2567790 С1, 10.11.2015. Заявка №2014145171/14 от 10.11.2014.
46. Cuomo R. Submuscular and pre-pectoral ADM assisted immediate breast reconstruction: A literature review // *Medicina (Kaunas).* — 2020. — 56 (6). — 256.
<https://doi.org/10.3390/medicina56060256>
47. Donnely E., Griffin M., Butler P.E. Breast reconstruction with a tissue engineering and regenerative medicine approach: systematic review // *Ann. Biomed. Eng.* — 2020. — 48 (1). — P. 9-25.
<https://doi.org/10.1007/s10439-019-02373-3>
48. Spiegel A.J., Kania K., Hamilton K.L. 2020 special issue: Twenty years of breast reconstruction: Past, present, and future // *Breast J.* — 2020. — 26 (1). — P. 39-41.
<https://doi.org/10.1111/tbj.13716>
49. Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. с соавт. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы // *Исследования и практика в медицине.* — 2020. — 7 (3). — С. 63-73.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-6>
50. Nahabedian M.Y. Innovations and advancements with prosthetic breast reconstruction // *Breast J.* — 2018. — 24 (4). — P. 586-591.
<https://doi.org/10.1111/tbj.12998>
51. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. с соавт. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры // *Вопросы онкологии.* — 2019. — 65 (3). — С. 374-385.
52. Мошуров И.П., Михайлов А.А., Васильев М.Б. с соавт. Одномоментная реконструкция молочной железы с использованием экспандера-импланта Becker 35 как ранний этап реабилитации больных раком молочной железы, перенесших мастэктомию // *Исследования и практика в медицине.* — 2018. — 5 (Спецвыпуск №2). — С. 213.
53. Panchal H., Matros E. Current trends in post-mastectomy breast reconstruction // *Plast Reconstr. Surg.* — 2017. — 5S (140). — P. 7S-13S.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003941>
54. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В. с соавт. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы с использованием имплантов. В кн.: *От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем.* — Курск; 2019. — С. 47-49.
55. Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В. Применение титанированных сетчатых имплантатов в реконструктивной хирургии рака молочных желез // *Поволжский онкологический вестник.* — 2016. — 1. — С. 42-49.
56. Ilonzo N., Tsang A., Tsantes S. et al. Breast reconstruction after mastectomy: A ten-year analysis of trends and immediate postoperative outcomes // *Breast.* — 2017. — 32. — P. 7-12.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.11.023>
57. O'Halloran N., Lowery A., Kalinina O. et al. Trends in breast reconstruction practices in a specialized breast

- tertiary referral centre // *BJS Open*. — 2017. — 5 (1). — P. 148-157. <https://doi.org/10.1002/bjs5.23>
58. Nelson J.A., Sobti N., Patel A. et al. The impact of obesity on patient-reported outcomes following autologous breast reconstruction // *Ann. Surg. Oncol.* — 2020. — 27 (6). — P. 1877-1888. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08073-5>
59. Brauman D. Textured breast implants and spherical capsular contracture // *Aesthet. Surg. J.* — 2018. — 38 (11). — P. NP178-179. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy136>
60. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report // *Scand J. Plast. Reconstr. Surg.* — 1979. — 13 (3). — P. 423-427. <https://doi.org/10.3109/02844317909013092>
61. Ismagilov A., Vanesyan A., Kamaletdinov I. Small refinements in breast reconstruction: a technique for inframammary fold creation // *Gland Surg.* — 2017. — 6 (2). — P. 132-140. <https://doi.org/10.21037/gs.2016.11.01>
62. Yuce Sari S., Guler O.C., Gultekin M. et al. Radiotherapy after skin-sparing mastectomy and implant-based breast reconstruction // *Clin. Breast Cancer.* — 2019. — 19 (5). — P. e611-e616. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.04.002>
63. Волченко А.А., Чиссов В.И., Зикиряходжаев А.Д. Выбор реконструктивнопластических операций при комплексном лечении больных раком молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2014. — 1. — С. 3-9.
64. Rocco N., Catanuto G., Nava M.B. Radiotherapy and breast reconstruction // *Minerva Chir.* — 2018. — 73 (3). — P. 322-328. <https://doi.org/10.23736/S0026-4733.18.07615-0>
65. Cordeiro P.G., Albornoz C.R., McCormick B. et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2015. — 135 (6). — P. 1509-1517. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001278>
66. Sekiguchi K. Controversies in the role of postmastectomy radiotherapy in Breast Cancer patients with one to three positive axillary nodes and safety of integrating radiotherapy and breast reconstruction // *Breast Cancer.* — 2017. — 24 (4). — P. 493-495. <https://doi.org/10.1007/s12282-017-0788-6>
67. Naoum G.E., Salama L., Niemierko A. et al. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has lower complication rates than tissue expander and implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2020. — 106 (3). — P. 514-524. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.008>
68. Doherty C., Pearce S., Baxter N. et al. Trends in immediate breast reconstruction and radiation after mastectomy: A population study // *Breast J.* — 2020. — 26 (3). — P. 446-453. <https://doi.org/10.1111/tbj.13500>
69. Nelson J.A., Lee I.T., Disa J.J. The functional impact of breast reconstruction: an overview and update // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* — 2018. — 6. — P. e1640. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001640>
70. Munhoz A.M., Montag E., Filassi J.R. et al. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: an update on oncological and reconstruction techniques // *World J. Clin. Oncol.* — 2014. — 5. — P. 478-494. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.478>
71. Albornoz C.R., Bach P.B., Mehrara B.J. et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: increasing implant rates // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2013. — 131. — P. 15-23. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182729cde>
72. Rini I.S., Krisna M.A., Basuki A. et al. The characteristics of private plastic surgery practice in developing country: An epidemiological study // *Indian J. Plast. Surg.* — 2018. — 51 (3). — P. 309-315. https://doi.org/10.4103/ijps.IJPS_11_18
73. Siotos C., Naska A., Bello R.J. et al. Survival and disease recurrence rates among breast cancer patients following mastectomy with or without breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2019. — 144 (2). — P. 169-77. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005798>
74. Carter S.A., Lyons G.R., Kuerer H.M. et al. Operative and oncologic outcomes in 9861 patients with operable breast cancer: single institution analysis of breast conservation with oncoplastic reconstruction // *Ann. Surg. Oncol.* — 2016. — 23 (10). — P. 3190-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5407-9>
75. Yang X., Zhu C., Gu Y. The prognosis of breast cancer patients after mastectomy and immediate breast reconstruction: a meta-analysis // *PLoS One.* — 2015. — 10 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125655>

© Г.Г. Торгомьян, Н.М. Киселев, В.Е. Загайнов, С.В. Гамаюнов, 2024
УДК 616.329-006.61-08 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-74-85

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Г. Торгомьян^{1,2}, Н.М. Киселев^{1,2}, В.Е. Загайнов^{1,2}, С.В. Гамаюнов²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород
²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», г. Нижний Новгород

NEOADJUVANT IMMUNOTHERAPY FOR PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS. LITERATURE REVIEW

G.G. Torgomyan^{1,2}, N.M. Kiselev^{1,2}, V.E. Zagainov^{1,2}, S.V. Gamayunov²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod
²Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod

Торгомьян Гайк Гагикович — ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» 603093, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1, тел. +7-987-536-46-72, e-mail: t995aik@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8927-239X

Torgomyan Gaik G. — Assistant of the Department of Faculty Surgery and Transplantation of the Privolzhsky Research Medical University; oncologist of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary 11/1 Delovaya Str., Nizhny Novgorod, 603093, Russian Federation, tel. +7-987-536-46-72, e-mail: t995aik@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8927-239X

Реферат. Плоскоклеточный рак пищевода продолжает занимать одну из лидирующих позиций в рамках заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. В данной работе проанализированы основные опции лечения, которые на сегодня повсеместно применяются при лечении операбельного плоскоклеточного рака пищевода, а также возможные направления развития в лечении подобных пациентов. Большое внимание было уделено иммунотерапии как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с химиотерапией либо лучевой терапией в неоадьювантном режиме.

Ключевые слова: рак пищевода, иммунотерапия, химиотерапия, плоскоклеточная карцинома, неоадьювантная химиотерапия, неоадьювантная химиоиммунотерапия, иммунотерапия рака пищевода.

Abstract. Squamous cell carcinoma of the esophagus today remains one of the leading cancer morbidity and mortality rates. This paper analyzes the main treatment options that are currently widely used in the treatment of resectable squamous cell carcinoma of the esophagus and possible directions for development in the treatment of such patients. Much attention has been paid to immunotherapy, both alone and in combination with chemotherapy or radiation therapy in patients in the neoadjuvant setting.

Key words: esophageal cancer, immunotherapy, chemotherapy, squamous cell carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoimmunotherapy, esophageal cancer immunotherapy.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения заболеваемость раком пищевода в мире составляет около 500 000 случаев в год, что ставит данную нозологию на одиннадцатое место среди всех онкологических заболеваний. Смертность от данной патологии составляет около 450 000 случаев ежегодно, то является седьмым показателем среди онкологических заболеваний в мире. На сегодняшний день по данным ВОЗ пятилетняя выживаемость составляет около 13% [1].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациенты с плоскоклеточной карциномой при отсутствии данных за отдаленное метастазирование являются кандидатами на хирургическое лечение в самостоятельном варианте либо в рамках комбинированного лечения.

В 2015 году в журнале «Lancet» была опубликована одна из важнейших работ по неоадьювантному лечению рака пищевода под названием «Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial». В этой работе были представлены результаты рандомизированного исследования, сравнивающего группу пациентов, которым проведена неоадьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) (суммарная очаговая доза (СОД) 41,4 Гр с еженедельными курсами химиотерапии по схеме паклитаксел, карбоплатин) с последующей радикальной операцией в сравнении с группой пациентов, которым проведена радикальная операция без предоперационного лечения. По результатам данного исследования медиана общей выживаемости пациентов с плоскоклеточной карциномой составила 81,6 месяца в группе неоадьювантной химиолучевой терапии и хирургического вмешательства и 21,1 месяца в группе хирургического лечения (ОР 0,48, $p=0,008$) [2]. Данная работа лежит в основе действующих клинических рекомендаций по раку пищевода. Результаты

данного исследования также неоднократно были подтверждены в иных работах [3, 4]. Проведение ХЛТ в СОД 41,4 Гр в комбинации с 5 курсами химиотерапии по схеме паклитаксел с карбоплатином оставались неизменной опцией неоадьювантного лечения и демонстрировали лучшие результаты в сравнении с иными методами лечения [5, 6]. Стоит упомянуть, что в работе сравниваемой неоадьювантную химиолучевую терапию в сочетании с хирургическим лечением и только хирургическое лечение было продемонстрировано, что у пациентов с морфологически подтвержденным позитивным N статусом или местнораспространенной формой заболевания проведение НХЛТ ассоциировано с лучшими отдаленными результатами, однако проведение НХЛТ в сочетании с хирургическим лечением негативно сказывается на результатах отдаленной выживаемости для пациентов с истинно негативным N статусом и локализованной формой заболевания (T1-2). Это исследование имеет важное значение для выбора тактики лечения у пациентов с ранней формой заболевания и истинно-негативным статусом регионарных лимфатических узлов (T1-2N0) [7].

Несмотря на столь внушительное улучшение результатов лечения при применении неоадьювантной химиолучевой терапии, большим вопросом остается, возможно ли отказаться от лучевого компонента лечения и при этом сохранить его эффективность.

В клинических рекомендациях допустимо применение химиотерапии в неоадьювантном режиме в случаях невозможности проведения химиолучевой терапии. Однако учитывая успех, достигнутый при лечении аденокарциномы пищевода или пищеводно-желудочного перехода с внедрением периперационной химиотерапии по схеме FLOT, большое количество клинических исследований было направлено на поиск схемы химиотерапии, которая не уступает в эффективности стандартной химиолучевой терапии [8, 9].

Одна из таких работ в начале 2022 года была опубликована в журнале «ASCO». Это результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы, сравнивающее два режима химиотерапии (DCF и CF) и режим химиолучевой терапии (ЛТ+CF) в качестве неоадьювантного лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака пищевода, исследование JCOG1109NExT. В данном исследовании из 601 пациента 199 были распределены в группу, получающую ПХТ по схеме CF (цисплатин + 5 ФУ), 202 в группу DCF (доцетаксел, цисплатин, 5 ФУ) и 200 в группу CF-ЛТ (цисплатин + 5ФУ + ЛТ в СОД 41,4 Гр). Среднее время наблюдения составило 4,2 года (0–8,5). Медиана ОБ в группах CF — 4,6 лет, DCF — не достигнута и CF-ЛТ — 6,0 лет, а 3-летняя ОБ составила 62,6%, 72,1% и 68,3% соответственно ($p=0,006$ для CF по сравнению с DCF и $p=0,12$ для CF по сравнению с CF-ЛТ). Медиана ВБП в группах CF, DCF и CF-ЛТ составила 2,7 года, не достигнута и 5,3 года, а 3-летняя ВБП составила 47,7%, 61,8% и 58,5% соответственно. R0 резекция была достигнута у 168 (84,4%), 173 (85,6%) и 175 (87,5%), а частота полного патоморфологически подтвержденного ответа на лечение составила 4 (2,1%), 40 (19,8%) и 77 (38,5%) соответственно. В группе DCF отмечалась статистически значимое увеличение частоты возникновения фебрильной нейтропении, а в группе CF-ЛТ частоты возникновения эзофагита 3 и более степени.

Летальные исходы, связанные с лечением, наблюдалась у 3 (1,5%), 4 (2,0%) и 2 (1,0%) пациентов в группах CF, DCF и CF-RT соответственно [10, 11]. В таблице 1 приведены данные исследований CROSS и JCOG1109.

Основываясь на вышеизложенных данных можно сделать вывод, что проведение неоадьювантной химиотерапии по схеме DCF с последующим радикальным оперативным вмешательством позволят достичь схожих показателей общей и безрецидивной выживаемости, однако частота полных патоморфологических ответов на лечение в два раза выше в группе с химиолучевой терапией и игнорировать данный показатель сложно, так как он напрямую влияет на частоту радикальных оперативных вмешательств и также опосредованно на общую и безрецидивную выживаемость. Необходимо упомянуть, что данная работа не единственная в своем роде и на сегодняшний день есть немало исследований, демонстрирующих схожие результаты в общей и безрецидивной выживаемости при сравнении неоадьювантной ХТ и ХЛТ, однако в большей части исследований тенденция относительно полных ответов повторяется [12, 13].

Иным аргументом в пользу отказа от лучевой терапии является убеждение в том, что добавление лучевого компонента влияет на частоту послеоперационных осложнений, однако в рандомизированном клиническом исследовании, опубликованном в 2021 году

Таблица 1. Данные исследований CROSS и JCOG1109
Table 1. CROSS and JCOG1109 research data

		Медиана ОБ	Медиана ВБП	3-х летняя ОБ	3-х летняя ВБП
CROSS	ХЛТ (PaC)	81,6	74,7	58%	44%
JCOG1109	DCF	не достигнута	не достигнута	72,10%	61,8%
	ХЛТ (CF)	72	63,6	68,3%	58,5%

в журнале «JAMA Surgery» группой авторов во главе с Hao Wang, было проведено сравнение двух групп: в первую включали пациентов с раком пищевода, получающих ХЛТ в неоадьювантном режиме, а во вторую группу включали пациентов с ХТ в неоадьювантном режиме, пациенты обеих групп в последующем подвергались радикальному оперативному лечению. По результатам данного исследования было продемонстрировано, что частота послеоперационных осложнений, равно как и послеоперационной летальности, достоверно статистически не отличалась в двух группах, при проведении подгруппового анализа и разбивке послеоперационных осложнений по классификации Clavien — Dindo также не было отмечено статистически значимых различий в частоте осложнений разной степени [14]. В 2022 году был опубликован мета-анализ, сравнивающий результаты лечения у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода после предоперационной ХЛТ в сравнении с предоперационной ХТ. В своей работе Guo et al. представили данные, что как частота R0 резекцией и полных патоморфологических ответов, так и 1, 3 и 5-летняя ОВ были статистически выше в группе ХЛТ. А вот в частоте послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности достоверных статистических различий не наблюдалось [15].

В 2021 году были опубликованы результаты 10 лет наблюдения за пациентами, которые были включены в CROSS протокол. Наибольший интерес в данной публикации привлекает оценка частоты локальных и отдаленных рецидивов у пациентов из обеих групп. Как оказалось проведение неоадьювантной ХЛТ статистически значимо снижает частоту локорегиональных рецидивов, однако практически не влияет на частоту возникновения отдаленных метастазов. И учитывая, что в данной работе проводилось сравнение ХЛТ в комбинации с хирургией и хирургическим лечением в самостоятельном варианте, напрашивается вывод, что эффективность

ХЛТ заключается в первую очередь в локальном ответе опухоли на лечение, что позволяет повысить частоту радикальных оперативных вмешательств, увеличить процент операбельных пациентов за счет достижения ответа на лечение и снизить частоту локального рецидива заболевания [16].

Несмотря на огромное количество работ свидетельствующих, что ХЛТ в комбинации с хирургией на сегодняшний день наиболее эффективная схема лечения пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода, нельзя не упомянуть, что наибольшая эффективность лечения достигается у пациентов, которые перенесли все 5 курсов ХТ в комбинации с лучевым компонентом. В реальной практике, к сожалению, процент пациентов, перенесших полный курс лечения, крайне мал в связи с токсичностью в особенности гематологической, которая является причиной переноса, отмены курсов ХТ, что безусловно сказывается на эффективности всего лечения. В работе «Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by resection for esophageal cancer: clinical outcomes with the 'CROSS-regimen' in daily practice», опубликованной в 2022 году в журнале «Diseases of Esophagus» по использованию схемы CROSS в реальной практике, было продемонстрировано, что 15% пациентов не получают лечение в полной мере и при оценке отдаленных результатов у группы не завершившей лечение отмечается снижение уровня ОВ практически в 2 раза [17].

Из всего изложенного выше стоит сделать вывод, что современные стандарты лечения пациентов с плоскоклеточным раком пищевода далеки от идеала и поиск альтернативных способов лечения, которые можно использовать как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с существующими методами лечения крайне актуален.

Иммунотерапия

С появлением иммунотерапии в 2011 году в качестве опции лечения пациентов с со-

лидными опухолями интерес к данной теме возник в том числе в отношении пациентов с опухолями пищевода. В 2019 году первый препарат — Пемролизумаб был одобрен FDA в рамках лечения рака пищевода в первой и последующих линиях терапии [4, 18, 19]. В 2021 году были опубликованы результаты исследования CheckMate 577 — рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3 фазы, в котором оценивалась эффективность применения препарата ниволумаб у пациентов с опухолями пищевода и пищеводно-желудочного перехода, которым в неоадьювантном режиме проводилась ХЛТ с последующим оперативным вмешательством, у которых по данным послеоперационной гистологии полный ответ на лечение не был достигнут. Среди 532 пациентов, получавших ниволумаб, медиана безрецидивной выживаемости составила 22,4 месяца, в сравнении с 11,0 месяцами среди 262 пациентов, получавших плацебо ($P < 0,001$). При подгрупповом анализе ниволумаб продемонстрировал свою эффективность как при плоскоклеточной карциноме 29,7 месяцев в сравнении с 11 месяцами, так и при аденокарциноме пищевода 19,4 месяцев в сравнении с 11,1 месяцами (OR 0.75). Нежелательные явления 3 или 4 степени наблюдались у 71 из 532 пациентов (13%) в группе ниволумаба и у 15 из 260 пациентов (6%) в группе плацебо. Лечение было прекращено из-за нежелательных явлений у 9% пациентов в группе ниволумаба и у 3% пациентов в группе плацебо. До публикации данного исследования иммунотерапия исследовалась лишь в рамках терапии второй либо третьей линии терапии, а данное исследование продемонстрировало эффективность иммунотерапии в адьювантном варианте, что получило свое отражение в действующих клинических рекомендациях и дало толчок к исследованию эффективности иммунотерапии, в том числе и в неоадьювантном варианте [20, 21].

Также большой толчок к началу неоадьювантного применения химиоиммунотерапии стало многоцентровое исследование RICE-Retro: химиоиммунотерапия при изначально нерезектабельном местно-распространенном плоскоклеточном раке пищевода с последующей конверсией к хирургическому лечению, опубликованное в журнале «Frontiers in Immunology». В окончательный анализ в данном исследовании были включены 155 пациентов. Радикальное оперативное лечение было предложено 116 пациентам (74,8%). Частота резекции R0 составила 94%. Среди 155 пациентов у 107 (69,0%) отмечено, по крайней мере, одно нежелательное явление, у 45 (29,0%) отмечено нежелательное явление 3 и выше степени на фоне неоадьювантного лечения. Частота объективных ответов на лечение составила 47,7% в контрольной группе по сравнению с 63,2% в группе химиоиммунотерапии ($p = 0,004$), частота полных ответов 6,7% против 22,4% соответственно ($p = 0,001$). Частота несостоятельности анастомоза в контрольной группе составила 19,2%, а в исследуемой — 4%. Среди пациентов, которым удалось выполнить оперативное вмешательство, отмечалось значимо увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости. Результаты данного исследования демонстрируют, что химиоиммунотерапия является безопасным и эффективным методом лечения, который позволяет увеличить частоту объективных ответов, что в группе нерезектабельного или погранично-резектабельного рака пищевода должно привести к увеличению процента операбельных пациентов [22].

В 2022 году в журнале «Annals of Surgical Oncology» был опубликован крупный мета-анализ, оценивающий применение химиоиммунотерапии (ХИТ) в качестве неоадьювантного лечения у пациентов с резектабельным раком пищевода. В этот мета-анализ были включены в общей сложности 452 пациента из 15 исследований. Во всех

исследованиях изучалась эффективность и безопасность неоадьювантной химиоиммунотерапии. Частота патоморфологически подтвержденных выраженных ответов (ППВО) и патоморфологически подтвержденных полных ответов (ПППО) составили 58,3% и 32,9% соответственно. Частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, составила 91,6%, а частота НЯ 3 и выше степени — 19,4%. Суммарная частота резекций R0 составила 92,8%. У пациентов, получивших больше 2-х курсов ХИТ, отмечалась тенденция к более высоким показателям ответа на лечение (ППВО 57,3% против 61,1% и ПППО 30,6% против 37,9%), а также была выше частота нежелательных явлений (89,2% против 98,9%), однако статистически достоверной разницы выявлено не было ($P>0,05$). Исходя из полученных данных, возможно предположить, что химиоиммунотерапия — это безопасная и эффективная опция неоадьювантного лечения, которая позволяет достичь уровня локального ответа на лечение сопоставимого с ответом при ХЛТ [23].

В 2023 году в журнале «Frontiers in immunology» был опубликован один мета-анализ, сравнивающий неоадьювантную химиоиммунотерапию с неоадьювантной химиоиммунотерапией. Всего в анализ было включено 38 исследований. Частота ПППО, ППВО и R0 резекций составила 30%, 58% и 99% соответственно. ПППО и ППВО в группе химиоиммунолучевой терапии (ХИЛТ) и химиоиммунотерапии составляли 38% против 28% ($p=0,078$) и 67% против 57% ($p=0,181$) соответственно. Частота нежелательных явлений ≥ 3 степени составила 24% (ХИЛТ 58% против ХИТ 18%; $p<0,001$). 92% пациентов завершили лечение и 85% пациентов прошли хирургический этап лечения; статистически значимой разницы между группами выявлено не было [24]. Данная работа демонстрирует, что добавление иммунотерапии в качестве неоадьювантного лечения является безопасной и эффективной

опцией и позволяет улучшить результаты не только ХТ, но и ХЛТ.

Совсем недавно в марте 2024 года вышла крупная обзорная статья, опубликованная в журнале «Thoracic Cancer». В исследование было включено 128 пациентов. У 25% на фоне неоадьювантной химиоиммунотерапии достигнут ПППО, у 46,1% — ППВО и у 99,2% выполнено R0 резекция. Что действительно интересно, в данной работе проводится анализ не только непосредственных, но и отдаленных результатов. Таким образом, показатели 1, 2 и 3-х годичной выживаемости составили 91,41%, 75% и 64,84%. ЧОО составила 31,2%, а в 64,1% была достигнута, как минимум, стабилизация заболевания.

В мета-анализе 27 исследований с участием 1734 пациентов суммарная частота ПППО, ППВО, ЧОО, и частота R0 резекций составила 29%, 52%, 71%, и 98% соответственно [25].

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что иммунотерапия безопасный и эффективный метод лечения, который позволяет при приемлемом профиле токсичности улучшить показатели локального ответа на лечение, а также повлиять на показатели отдаленной выживаемости. Также стоит отметить, что иммунотерапия эффективна как в комбинации с химиотерапией, так и в комбинации с химиолучевой терапией.

Далее подробнее остановимся на основных препаратах, использующихся на сегодняшний день в рамках неоадьювантной иммунотерапии плоскоклеточного рака пищевода.

Сунтилимаб

Разберем работы в хронологическом порядке. В 2021 году одним из первых были опубликованы результаты клинического исследования 2 фазы ESONICT-1: Сунтилимаб в комбинации с химиотерапией в неоадьювантном режиме у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода. В исследование было включено 30 пациентов. Частота объективных ответов

(ЧОО) составила 67% (20/30), в 97% (29/30) случаев на фоне проведенного лечения не отмечалась прогрессия заболевания. Радикальное оперативное вмешательство было выполнено 23 пациентам (77%). Частота патоморфологически подтвержденных полных ответов (ПППО) на лечение составила 21,7%, а частота выраженных ответов (ППВО) первичной опухоли составила 52,2%. Пневмония была наиболее частым послеоперационным осложнением (9/23, 39%). Несостоятельность анастомоза зарегистрирована у двух пациентов во время пребывания в стационаре, и один пациент был повторно госпитализирован из-за несостоятельности анастомоза. Летальных исходов, связанных с лечением или операцией, не было [26].

Далее в апреле 2022 года была опубликована еще одна работа по оценке эффективности сунтилимаба в комбинации с химиотерапией при резектабельном плоскоклеточном раке пищевода. В исследование было включено 96 пациентов. Половина пациентов получила 2 курса терапии, остальная половина 3-4 курса, авторы не описывают в исследовании в связи с чем не всем пациентам было проведено 3-4 курса терапии. ПППО на лечение был получен у 29 (30,2%) пациентов, ППВО на лечение был достигнут у 60 (62,5%) пациентов. Частота резекции R0 составила 99%. Медиана наблюдения составила 8,9 месяцев, а годовичная выживаемость без прогрессии составила 95,2%. Нежелательные явления, связанные с лечением 3-4 степени наблюдались у 12 (12,5%) пациентов, частота хирургических осложнений 3-4 степени составила 2,1%. О смертельных случаях не сообщалось. Данное исследование подтвердило результаты, полученные в ESONICT-1 в реальной клинической практике [27].

В том же 2022 году еще одно проспективное клиническое исследование 2 фазы с применением сунтилимаба в комбинации с химиотерапией при плоскоклеточном ра-

ке пищевода было опубликовано в журнале «Frontiers in Immunology». Всего было включено 47 пациентов. Все пациенты завершили полный курс лечения, а 45 пациентам проведено радикальное хирургическое вмешательство, в том числе 44 (97,8%) резекция R0. У десяти (22,2%) из 45 пациентов был ПППО, а у 44,4% (20/45) ППВО на лечение. Нежелательные явления 3-4 степени: нейтропения (6 из 47, 12,8%), лейкопения (8 из 47, 17,0%). У одного больного развился послеоперационный иммуноассоциированный энцефалит [28].

Камрелизумаб

В июле 2022 года было опубликовано достаточно крупное исследование, в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата камрелизумаб в комбинации с химиотерапией в неоадьювантном режиме при плоскоклеточном раке пищевода и ее влияние на последующее оперативное лечение. В данное исследование было включено 254 пациента, все пациенты прошли 2 курса химиотерапии +/- иммунотерапия и последующее оперативное вмешательство. По результатам данной работы у 20 пациентов (20/48, 41,7%), получавших камрелизумаб в неоадьювантном режиме в комбинации с химиотерапией, и у 22 пациентов (22/206, 10,7%) в контрольной группе (не получавшей камрелизумаб), был достигнут ПППО ($p < 0,001$). У 29 пациентов (29/48, 60,4%) в исследуемой группе и у 56 пациентов (56/206, 27,2%) в контрольной группе были зарегистрированы ППВО на лечение ($p < 0,001$). Частота случаев гематологической токсичности на фоне неоадьювантной терапии была ниже у пациентов в исследуемой группе (33/48, 68,8%), в сравнении с контрольной (174/206, 84,5%, $p = 0,012$). Общая частота нежелательных явлений в исследуемой группе была ниже (37/48, 77,1%) в сравнении с контрольной (189/206, 91,7%, $p = 0,003$). Схема лечения, возраст и позитивный статус регионарных лимфатических узлов были незави-

симыми факторами, влияющими на частоту полного ответа ($p < 0,001$). Статистически достоверной разницы в частоте послеоперационных осложнений среди двух групп выявлено не было [29].

Данные ретроспективного исследования по применению Камрелизумаба у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода были опубликованы в *Annals of Translational Medicine* в 2022 году. Всего в исследование вошло 66 пациентов. ЧОО на фоне проведения неоадьювантной иммунотерапии в сочетании с химиотерапией составила 75,76% (50/66), при этом ни у кого не наблюдалось прогрессирования заболевания. Всего прооперировано 60 пациентов (91%), частота резекции R0 составила 98,3% (59/60). Частота ПППО и ППВО на лечение составила 6,7% (4/60) и 20% (12/60) соответственно. Было зарегистрировано 14 случаев нежелательных явлений, связанных с неоадьювантным лечением ≥ 3 степени, летальных исходов зарегистрировано не было [30].

В журнале «*International Journal of Cancer*» в том же году было опубликовано еще одно исследование 2 фазы. В исследование было включено 56 пациентов, 51 было проведено оперативное лечение. Частота ПППО на лечение составила 35,3%, а ЧОО — 66,7%. Связанные с лечением нежелательные явления ≥ 3 степени возникли в 10,7%. Периоперационной смертности не наблюдалось. Медиана ВБП и медиана ОВ еще не достигнуты [31].

В 2023 году была опубликована одна из первых работ по сравнению ХИТ с ХЛТ. Работа, сравнивающая неоадьювантную химиоиммунотерапию (камрелизумаб), химиотерапию и химиолучевую терапию при плоскоклеточном раке пищевода, вышла в журнале «*Frontiers in Immunology*». В группе ХИТ было 34 пациента, в группе ХТ — 97, в группе ХЛТ — 31. По сравнению с ХТ, ХИТ продемонстрировала лучшие показатели ПППО (29,0% против 4,1%, $p < 0,001$) и ППВО

(52,9% против 16,5%, $p < 0,001$). По сравнению с ХЛТ, ХИТ достигла аналогичных показателей ПППО (29,0% против 25,8%) и ППВО (52,9% против 51,6%, $p = 0,862$), при этом в группе ХИТ длительность операции была короче ($267,79 \pm 50,67$ против $306,32 \pm 79,92$ мин., $p = 0,022$), отмечалась меньшая интраоперационная кровопотеря ($200,00 \pm 73,86$ против $264,53 \pm 139,76$ мл, $p = 0,022$) и снижение частоты переводов пациента в ОАиР (29,4% против 80,6%, $p < 0,001$). Что касается периоперационных нежелательных явлений и осложнений, существенных статистических различий между группами обнаружено не было. Общая 3-летняя выживаемость после ХИТ составила 73,3%, что выше 46,1% после ХТ и 39,7% после ХЛТ, однако статистически достоверной разницы выявлено не было ($p = 0,883$) [32].

Торипалимаб

В декабре 2021 года в журнале «*Frontiers in Immunology*» были опубликованы результаты клинического исследования 2 фазы по неоадьювантной терапии Ториполимабом в комбинации с химиотерапией при местно-распространенной плоскоклеточной карциноме пищевода. Данное исследование акцентировало внимание на время введение иммунопрепарата. В экспериментальной группе введение Ториполимаба происходило в 3-й день цикла, а в контрольной в 1-й день. Тридцать пациентов были включены в исследование и прошли, по крайней мере, один цикл химиоиммунотерапии; 11 человек в экспериментальной группе и 13 человек в контрольной группе были прооперированы. Всем этим 24 пациентам была выполнена резекция R0. Четыре пациента (36%) в экспериментальной группе и один (7%) в контрольной группе достигли ПППО ($p = 0,079$). Два пациента перенесли нежелательные явления ≥ 3 степени, а один перенес иммуноопосредованный энтерит 3 степени после одного цикла химиоиммунотерапии и выбыл из исследования. Другой пациент

умер от тяжелой легочной инфекции после операции. В заключении авторы утверждают, что введение иммунопрепарата на 3-й день цикла позволяет увеличить частоту полных патоморфологических ответов, однако данное заключение не было подтверждено статистически и для однозначного подтверждения данной гипотезы у исследования слишком малый объем выборки и отсутствует многофакторный анализ [33].

В 2022 году были опубликованы результаты открытого, не рандомизированного, одноцентрового, клинического исследования 2 фазы ESONICT-2: Торипалимаб в комбинации с доцетакселом и цисплатином в качестве неoadъювантной терапии пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. В исследование включено 20 пациентов. Все пациенты успешно прошли 2 цикла неoadъювантной терапии. В структуре нежелательных явлений превалировала лейкопения (4/20, 25%). Иммунный дерматит возник у 2 пациентов, в том числе у 1 пациента 3 степени. ЧОО составила 70% (14/20). Двенадцати пациентам была выполнена радикальная операция. Частота ПППО первичной опухоли составила 16,7% (2/12), а частота ППВО первичной опухоли составила 41,7% (5/12). Пневмония была наиболее частым послеоперационным осложнением (3/12, 25%). Несостоятельность анастомоза возникла только у 1 пациента. Летальных исходов, связанных с лечением или операцией, зарегистрировано не было [34].

Чуть позже было опубликовано практически идентичное исследование He W. et al. Toripalimab Plus Paclitaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma с той лишь разницей, что доцетаксел и цисплатин были заменены на паклитаксел и карбоплатин. В исследование были включены 20 пациентов. Связанные с лечением нежелательные явления (НЯ) наблюдались у всех пациентов (100%), а у 4 пациентов (22,2%) наблюдались НЯ ≥ 3 степени.

Шестнадцать пациентов были прооперированы, частота R0 резекций составила 87,5% (14/16). Среди 16 пациентов частота ППВО составила 43,8% (7/16), а частота ПППО — 18,8% (3/16) [35].

Пембролизумаб

В июне 2021 года в журнале «Journal of Thoracic Disease» была опубликована работа, в которой оценивалась эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии и иммунотерапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке пищевода. Особенностью данной работы является применение сразу трех различных препаратов в качестве иммунотерапии у пациентов, в исследовании не описывалось каким образом производился отбор пациентов в группы и почему было выбрано три препарата. В исследование было включено 38 пациентов с плоскоклеточной карциномой. 21 (55,26%) пациент получал препарат пембролизумаб, 12 (31,58%) — камрелизумаб и 5 (13,16%) — сунтилимаб. R0 резекция была выполнена у 35 пациентов (92,11%), у 10 пациентов (26,32%) развились послеоперационные осложнения. По результатам послеоперационного гистологического исследования было выявлено, что у 13 (34,21%) пациентов был полный патоморфологический ответ на лечение, а у 16 (42,11%) пациентов выраженный ответ на лечение (TRG 1-2). Не было выявлено факторов, статистически влияющих на ЧОО. Не смотря на крайне противоречивый дизайн исследования и малую выборку, данная работа также представляет интерес с учетом малого количества работ в этом направлении [36].

В июне 2022 года были опубликованы результаты открытого исследования по оценке эффективности неoadъювантного лечения пембролизумабом в комбинации с химиотерапией при резектабельном плоскоклеточном раке пищевода (PEN-ICE). В исследование было включено 18 пациентов на базе 8 центров, из которых 13 пациентов были

Таблица 2. Результаты клинических исследований по неoadъювантной химиоиммунотерапии рака пищевода
Table 2. The results of clinical studies on neoadjuvant chemoimmunotherapy of esophageal cancer

Название	Препарат	Режим	Фаза	ПППО	ППВО	R0	НЯ ≥3
ESONICT-1	Синтилимаб	Нео	II	21,7%	52,2%	-	3%
ChiCTR1900026593	Синтилимаб	Нео	II	22,2%	44,4%	97,8%	31,91%
NCC2017A24	Синтилимаб	Нео	II	30,2%	62,5%	99%	12,5%
NCT 03985670	Торипалимаб	Нео	II	36%	-	100%	20%
ESONICT-2	Торипалимаб	Нео	II	16,7%	41,7%	100%	20%
NCT04177797	Торипалимаб	Нео	II	18,8%	43,8%	87,5%	22,2%
RICE-Retro	Не уточнен	1 линия	-	22,4%	63,2%	94%	29%
PEN-ICE	Пембролизумаб	Нео	I	46,2%	69,2%	-	27,8%
Zhigang Wu et al.	Пембролизумаб/ Камрелизумаб	Нео	-	34,21%	42,11%	92,1%	-
Y. Qiao et al.	Камрелизумаб	Нео	-	41,7%	60,4%	-	-
NIC-ESCC2019	Камрелизумаб	Нео	II	35,3%	-	-	10,7%
Xia et al.	Камрелизумаб	Нео	-	6,7%	20%	98,3%	21,2%
Zhang et al.	Камрелизумаб	Нео	-	29%	52,9%	97,1%	11,8%

прооперированы. По данным послеоперационного гистологического исследования патоморфологически выраженные ответы на лечение были зарегистрированы в 9 случаях (9/13, 69,2%) а патоморфологически полный ответ на лечение в 6 случаях (6/13, 46,2%). У пяти пациентов (5/18, 27,8%) наблюдались нежелательные явления ≥3 степени. Уровень экспрессии PDL значимо не коррелировал с ЧОО (P=0,08) [37].

Для наглядности все описанные статьи приведены в общей сводной таблице 2.

Заключение

Использование химиоиммунотерапии позволяет добиваться высоких показателей

локального ответа на лечение, сопоставимых с показателями при ХЛТ. Также имеется весьма оптимистичный прогноз, что химиоиммунотерапия позволит улучшить показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессии. На сегодняшний день накоплен достаточный опыт для констатации факта, что химиоиммунотерапия является безопасным и эффективным методом терапии, которая может использоваться в неoadъювантном режиме у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. Однако требуется проведение большего количества исследований второй и третьей фазы для более детальной оценки отдаленных результатов лечения.

Литература

1. Bray F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2024. — 74 (3). — P. 229-263.
2. Shapiro J. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2015. — Vol. 16, №9. — P. 1090-1098.
3. Han D. et al. The Key Clinical Questions of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Esophageal Cancer — A Review // *Front Oncol.* — 2022. — Vol. 12.
4. Leng X.F. et al. Optimal preoperative neoadjuvant therapy for resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma // *Annals of the New York Academy of Sciences.* — 2020. — Vol. 1482, №1. — P. 213-224.
5. Yang H. et al. Long-term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial // *JAMA Surg.* — 2021. Vol. 156, №8. — P. 721-729.
6. Yang H. et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 36, №27. — P. 2796-2803.
7. Gao H.J. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for clinical node-negative esophageal carcinoma // *Thorac Cancer.* — 2020. — Vol. 11, №9. — P. 2618-2629.
8. Рубрикатор КР [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/237_5 (accessed: 08.08.2022)
9. Ajani J.A. et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers [Electronic resource]. 2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (accessed: 08.08.2022)
10. Kato K. et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study // *Journal of Clinical Oncology.* — 2022. — Vol. 40, №4_suppl. — P. 238. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.238
11. Matsuda S. et al. Real-world Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant DCF Over CF in Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Ann Surg.* — 2022.
12. Tang H. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective multicenter randomized clinical trial // *Ann Oncol.* — 2023. — Vol. 34, №2. — P. 163-172.
13. Jing S.W. et al. Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a meta-analysis // *Future Oncol.* — 2019. — Vol. 15, №20. — P. 2413-2422.
14. Wang H. et al. Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Surg.* — 2021. — Vol. 156, №5. — P. 444-451.
15. Guo Y. et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell cancer: A meta-analysis // *PLoS One.* — 2022. — Vol. 17, №8.
16. Eyck B.M. et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — Vol. 39, №18. — P. 1995-2004.
17. Cloos-V Balen M. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by resection for esophageal cancer: clinical outcomes with the «CROSS-regimen» in daily practice // *Dis Esophagus.* — 2022. — Vol. 35, №4.
18. Shitara K. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // *The Lancet.* — 2018. — Vol. 392, №10142. — P. 123-133.
19. Fuchs C.S. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial // *Gastric Cancer.* — 2022. — Vol. 25, №1. — P. 197-206.
20. Kelly R.J. et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer // *New England Journal of Medicine.* — 2021. — Vol. 384, №13. — P. 1191-1203.
21. Zayac A., Almhanna K. Esophageal, gastric cancer and immunotherapy: Small steps in the right direction? // *Translational Gastroenterology and Hepatology.* — 2020. — Vol. 5.
22. Huang S. et al. Conversion Surgery Following Immunochemotherapy in Initially Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma — A Real-World Multicenter Study (RICE-Retro) // *Front Immunol.* — 2022. — Vol. 13.
23. Xu J. et al. Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* — 2023. — Vol. 30, №3. — P. 1597-1613.
24. Liu Y. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy combined with chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal cancer: A systematic

- review and meta-analysis // *Front Immunol.* — 2023. — Vol. 14.
25. Zhang Y. et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Data from literature review and a real-world analysis // *Thorac Cancer.* — 2024. — Vol. 15, №13.
26. Zhang Z. et al. Neoadjuvant sintilimab plus chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-arm, single-center, phase 2 trial (ESONICT-1) // *Ann. Transl. Med.* — 2021. — Vol. 9, №21. — P. 1623-1623.
27. Lv H. et al. Neoadjuvant Sintilimab Plus Chemotherapy in Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Front Oncol.* — 2022. — Vol. 12.
28. Zhang Z. et al. Neoadjuvant sintilimab and chemotherapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: A prospective, single-arm, phase 2 trial // *Front Immunol.* — 2022. — Vol. 13.
29. Qiao Y. et al. Efficacy and safety of camrelizumab in combination with neoadjuvant chemotherapy for ESCC and its impact on esophagectomy // *Front Immunol.* — 2022. — Vol. 13.
30. Xia P. et al. Evaluation of the safety and effectiveness of neoadjuvant combined chemoimmunotherapy in the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective single-arm cohort study // *Ann. Transl. Med.* — 2022. — Vol. 10, №18. — P. 991-991.
31. Liu J. et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy for resectable, locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NIC-ESCC2019): A multicenter, phase 2 study // *Int. J. Cancer.* — 2022. — Vol. 151, №1. — P. 128-137.
32. Zhang B. et al. Perioperative outcomes of neoadjuvant chemotherapy plus camrelizumab compared with chemotherapy alone and chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer // *Front Immunol.* — 2023. — Vol. 14.
33. Xing W. et al. The Sequence of Chemotherapy and Toripalimab Might Influence the Efficacy of Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer — A Phase II Study // *Front Immunol.* — 2021. — Vol. 12.
34. Gao L. et al. Toripalimab combined with docetaxel and cisplatin neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-center, single-arm clinical trial (ESONICT-2) // *J. Gastrointest Oncol.* — 2022. Vol. 13, №2. — P. 478-487.
35. He W. et al. Toripalimab Plus Paclitaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Oncologist. NLM (Medline).* — 2022. — Vol. 27, №1. — P. e18-e28.
36. Wu Z. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy in locally resectable advanced esophageal squamous cell carcinoma // *J. Thorac. Dis.* — 2021. — Vol. 13, №6. — P. 3518-3528.
37. Duan H. et al. Neoadjuvant Pembrolizumab and Chemotherapy in Resectable Esophageal Cancer: An Open-Label, Single-Arm Study (PEN-ICE) // *Front Immunol.* — 2022. — Vol. 13.

© В.Е. Аскарлов, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова, А.В. Султанбаев, 2024
УДК 616-006.81-08-035:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-86-93

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК PD-1 ПРОЛГОЛИМАБ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ ИЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

*В.Е. Аскарлов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹,
И.А. Меньшикова², А.В. Султанбаев¹*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

EXPERIENCE OF USING PD-1 CHECKPOINT INHIBITOR PROLGOLIMAB IN REAL CLINICAL PRACTICE IN A PATIENT WITH MULTIPLE METASTASES OF MELANOMA FROM AN UNKNOWN PRIMARY SITE

*V.E. Askarov¹, K.V. Menshikov^{1,2}, Sh.I. Musin¹, A.F. Nasretdinov¹, N.I. Sultanbaeva¹,
I.A. Menshikova², A.V. Sultanbaev¹*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Аскарлов Вадим Евгеньевич — врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ (филиал г. Стерлитамак) 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: ufa.askarov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0988-7261

Askarov Vadim E. — oncologist, head of the anti-tumor drug therapy department of the Republican Clinical Oncology Dispensary (Sterlitamak branch)

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: ufa.askarov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0988-7261

Реферат. Меланома, агрессивная форма рака кожи, демонстрирует высокие уровни смертности и быстрое прогрессирование. Основные достижения в понимании молекулярного патогенеза меланомы выявили ключевые генетические и эпигенетические изменения, способствующие развитию заболевания. В 2020 году было зарегистрировано 324 635 новых случаев меланомы и 57 043 смертей от нее, что подчеркивает необходимость в эффективных методах лечения. Традиционные методы лечения включали хирургию, радиотерапию и химиотерапию, однако прорывы в иммунотерапии предложили новые перспективы.

Исторически значимым стало применение интерлейкина-2 (IL-2), который, несмотря на свою эффективность, сопровождался тяжелыми побочными эффектами. Открытие роли запрограммированной смерти-1 (PD-1) в иммунной регуляции привело к разработке ингибиторов контрольных точек PD-1, которые значительно улучшили прогноз для многих пациентов с меланомой. Пролголимаб — первый российский ингибитор PD-1, показавший высокую эффективность и безопасность в лечении неоперабельной или метастатической меланомы, а также немелкоклеточного рака легкого.

Клинический случай пациента с метастатической меланомой в стадии 4, который получал пролголимаб в дозировке 1 мг/кг каждые 14 дней, демонстрирует положительную динамику и стабилизацию заболевания при длительном лечении. Результаты исследования MIRACULUM подтвердили, что пролголимаб обеспечивает медиану общей выживаемости в 26,1 месяцев и трехлетнюю общую выживаемость в 43,1%. Терапия переносилась удовлетворительно с низкой частотой тяжелых нежелательных явлений.

Этот случай подчеркивает значимость комплексного подхода к диагностике и лечению метастатической меланомы, а также эффективность и безопасность длительного применения пролголимаба. Пролголимаб подтверждает свою роль как перспективного и эффективного препарата в иммунотерапии метастатической меланомы, внесшего значительный вклад в отечественную онкологическую практику.

Ключевые слова: меланома, пролголимаб, PD-1, меланома из НПО.

Abstract. Melanoma, an aggressive form of skin cancer, exhibits high mortality rates and rapid progression. Major advancements in understanding the molecular pathogenesis of melanoma have revealed critical genetic and epigenetic alterations that contribute to the development of the disease. In 2020, there were 324 635 new melanoma cases and 57 043 deaths, highlighting the urgent need for effective treatment methods. Traditional treatments included surgery, radiotherapy, and chemotherapy; however, breakthroughs in immunotherapy have offered new perspectives.

Historically significant was the use of interleukin-2 (IL-2), which, despite its effectiveness, was accompanied by severe side effects. The discovery of the role of programmed death-1 (PD-1) in immune regulation led to the development of PD-1 checkpoint inhibitors, significantly improving the prognosis for many melanoma patients. Progolimab, the first Russian PD-1 inhibitor, has shown high efficacy and safety in treating inoperable or metastatic melanoma, as well as non-small cell lung cancer.

A clinical case of a patient with stage 4 metastatic melanoma who received progolimab at a dosage of 1 mg/kg every 14 days demonstrates positive dynamics and disease stabilization with long-term treatment. The MIRACULUM study results confirmed that progolimab provides a median overall survival of 26,1 months and a three-year overall survival rate of 43,1%. Therapy was well-tolerated, with a low incidence of severe adverse events.

This case underscores the importance of a comprehensive approach to diagnosing and treating metastatic melanoma, as well as the efficacy and safety of long-term use of progolimab. Progolimab confirms its role as a promising and effective drug in the immunotherapy of metastatic melanoma, contributing significantly to domestic oncological practice.

Key words: melanoma, progolimab, PD-1, melanoma from an unknown primary site.

Обзор литературы

Меланома — это высокоагрессивный рак кожи, известный своим быстрым прогрессированием и высокой смертностью. Недавние достижения в области молекулярного патогенеза выявили генетические и эпигенетические изменения, которые способствуют развитию этого заболевания. Клиническое бремя меланомы растет вместе с ростом ее заболеваемости во всем мире, которая увеличивается примерно на 3% ежегодно. Международное агентство по изучению рака сообщило о 324 635 новых диагнозах и 57 043 смертях от меланомы во всем мире в 2020 году. Эти статистические данные подчеркивают острую необходимость рационального и основанного на фактических данных выбора методов лечения меланомы [1]. Семейный анамнез меланомы, наряду с наличием большого количества родинок, увеличивает риск развития меланомы. Так, например, наличие более 100 родинок увеличивает риск развития меланомы в семь раз [2]. Заболевание поражает как пожилые, так и молодые группы населения, хотя рост заболеваемости особенно заметен среди пожилых людей [3]. Долгое время основными методами лечения меланомы были: хирургия, радиотерапия и химиотерапия.

Ремоделирование иммунной системы для использования иммунной защиты хозяина против раковых клеток в течение многих лет было привлекательной концепцией, и кураторские знания иммунной системы создали возможности для разработки различных методов иммунотерапии.

Введение интерлейкина-2 (IL-2) представляло собой первую эффективную иммунотерапию для пациентов с меланомой [4]. Высокая доза IL-2 вызвала длительный противоопухолевой ответ, особенно при прогрессирующей почечноклеточной карциноме и меланоме, но тяжелая токсичность была основным препятствием для успешного лечения [5]. Исследования, проведенные Хондзо и др. в 1992 году, привели к открытию запрограммированной смерти-1 (PD-1) и ее роли в иммунной регуляции [20]. PD-1 преимущественно встречается на поверхностях Т-клеток, в то время как лиганд запрограммированной смерти-1 (PD-L1) присутствует во многих типах клеток, включая раковые клетки [6]. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек PD-1 стала революционным подходом в лечении меланомы, значительно улучшив прогноз для многих пациентов. Терапия PD-1 направлена на блокирование программируемого рецептора

смерти-1 (PD-1) на поверхности Т-лимфоцитов, что препятствует взаимодействию с его лигандами PD-L1 и PD-L2, выраженными на поверхности опухолевых клеток. Это восстанавливает противоопухолевую активность Т-лимфоцитов [7].

Пролголимаб — это первый российский ингибитор PD-1. Препарат предназначен для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Пролголимаб становится все более актуальным выбором в области онкологической иммунотерапии благодаря своей доказанной эффективности и безопасности. Согласно данным исследования, проведенного на базе нескольких онкологических центров РФ, пролголимаб продемонстрировал высокую частоту достижения объективных ответов у пациентов с метастатической меланомой. В исследование были включены 700 пациентов, среди которых 48,3% достигли объективного ответа при первой линии терапии [8].

Клинический случай

Пациент обнаружил опухоль в области шеи в конце 2021 года. Обратился в поликлинику по месту жительства. По данным УЗИ лимфатических узлов шеи выявлено образование. Произведена пункция лимфоузлов, но материала оказалось недостаточно для постановки диагноза. Больного направили на дообследование. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ): метаболически активная лимфаденопатия шеи справа (подчелюстная, верхняя яремная). Пациент был направлен в онкологический диспансер г. Уфы, где произведена тонкоигольная аспирационная биопсия. По данным ПЭТ-КТ, а также результата гистологического заключения выставлен диагноз: множественные метастазы из неопределенного первичного очага стадия 4 группа 4 TхNхM1.

Согласно исследованию MIRACULUM, медиана наблюдения составила 39,6 месяцев

(95% ДИ, 38,9; 41,5). 3-х летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастатической меланомой, получавших пролголимаб в дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели, составила 43,1%, медиана ОВ составила 26,1 мес. (95% ДИ, 18,3 — не достигнута); ОВ у пациентов с метастатической меланомой кожи, получавших пролголимаб в первой линии терапии, составила 55%, медиана ОВ не была достигнута (95% ДИ, 23,2 — НД) [9]. Эффективность препарата в подгруппе пациентов с меланомой кожи, получающих пролголимаб в качестве 1-й линии терапии, которая составила 48,3%, по данным исследования FORA, и 48,9% — по данным исследования MIRACULUM [8]. Переносимость терапии удовлетворительная. Частота НЯ 3-4-й степени, связанных с лечением, составила 2% (n=12), а НЯ 1-2-й степени — 12% (n=82) [10]. При сравнении с данными других наблюдательных исследований реальной клинической практики обращает на себя внимание отсутствие описания переносимости терапии в некоторых из них [11].

Пациенту было предложено лечение ингибитором PD-1 пролголимаб. С июня 2022 года пациент начал получать лечение пролголимабом в дозировке 1 мг/кг в 1 день, цикл 14 дней. Через 6 месяцев (11 курсов) у пациента отмечено некоторое увеличение размеров лимфатических узлов шеи по данным ПЭТ-КТ в сравнении с предыдущим исследованием (<20% по Recist 1.1) (рис. 1).

Пациент продолжил терапию в прежнем режиме. После окончания 16 курса лечения был произведена вновь оценка динамики заболевания (ПЭТ-КТ), где отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров (23x8x26 мм SUV max 9,2, ранее 30x16x45 мм SUV max 14,49) (рис. 2).

Учитывая хорошую переносимость и ответ опухоли на проводимое лечение больному продолжили введение ингибитора PD-1. По окончании 25 курса (11 месяцев) произведен контроль течения заболевания, где отмечена стабилизация заболевания (рис. 3).

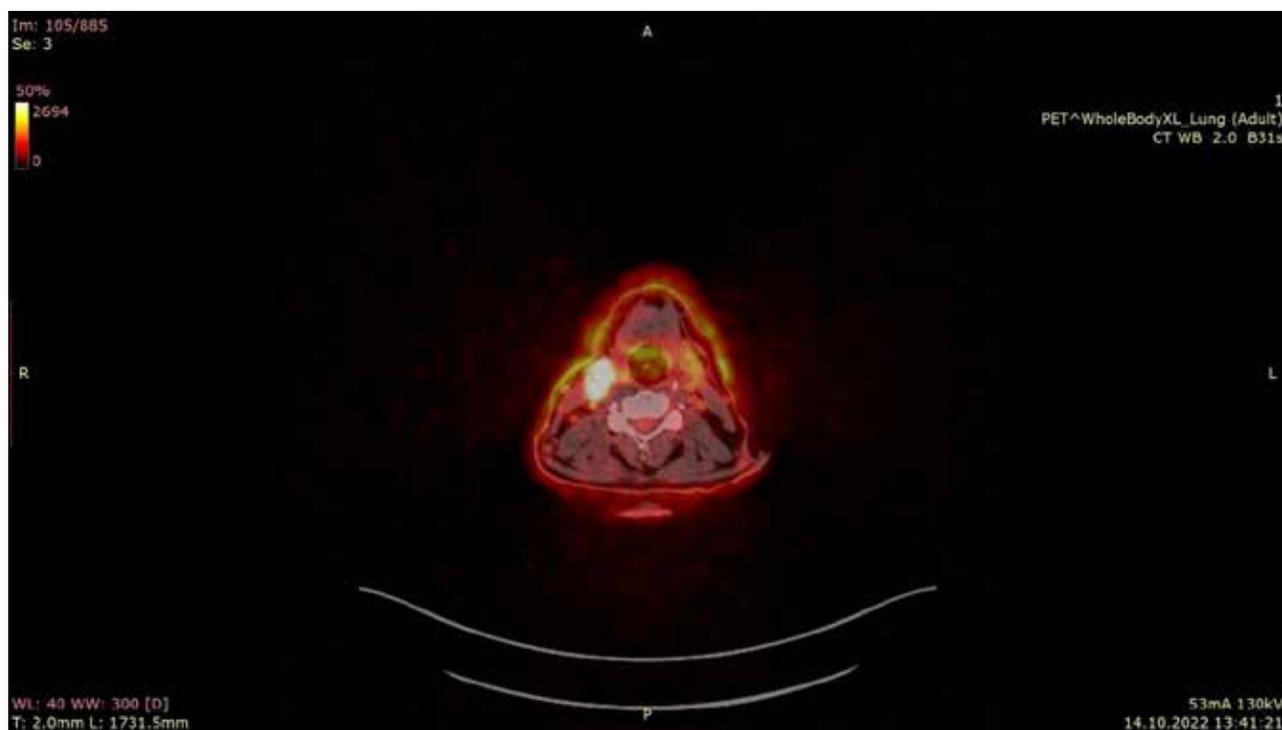


Рис. 1. Метастатическое поражение лимфатических узлов на фоне 11 курсов терапии
Fig. 1. Metastatic lesion of lymph nodes on the background of 11 courses of therapy

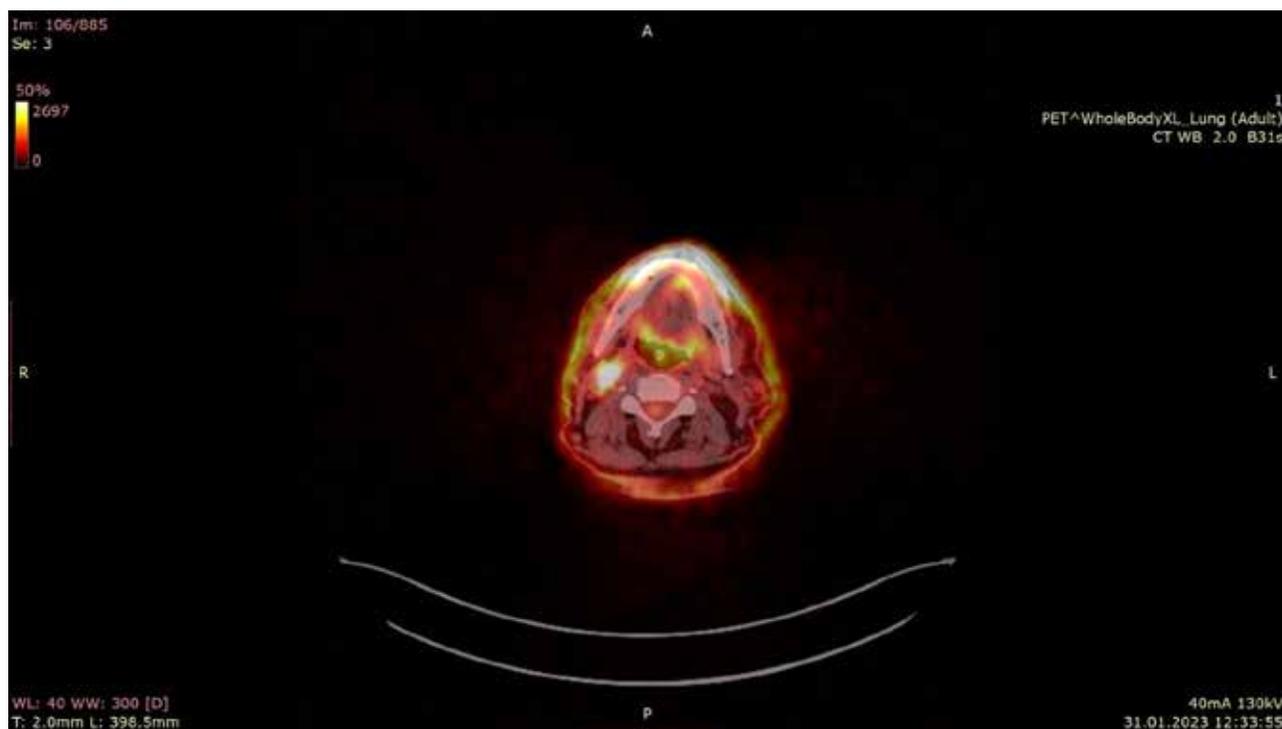


Рис. 2. Метастатическое поражение лимфатических узлов на фоне 16 курсов терапии
Fig. 2. Metastatic lesion of lymph nodes on the background of 16 courses of therapy

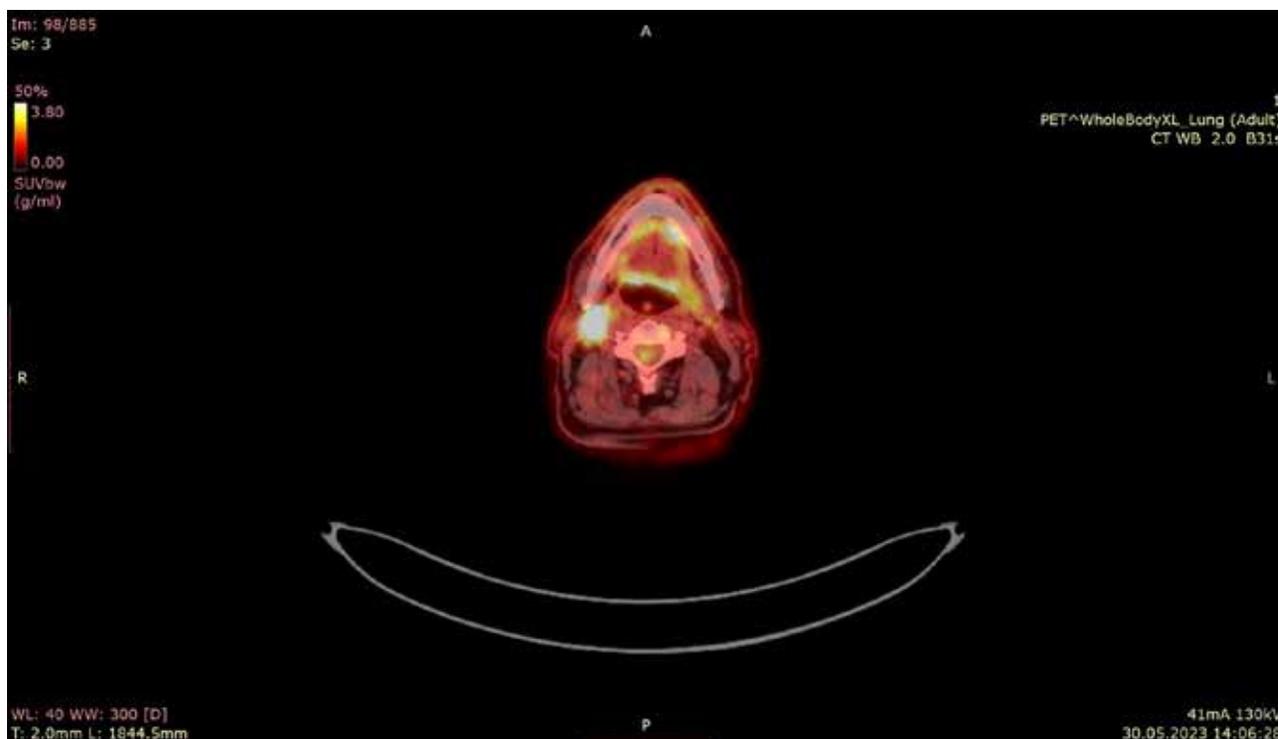


Рис. 3. Метастатическое поражение лимфатических узлов на фоне 25 курсов терапии
Fig. 3. Metastatic lesion of lymph nodes on the background of 25 courses of therapy

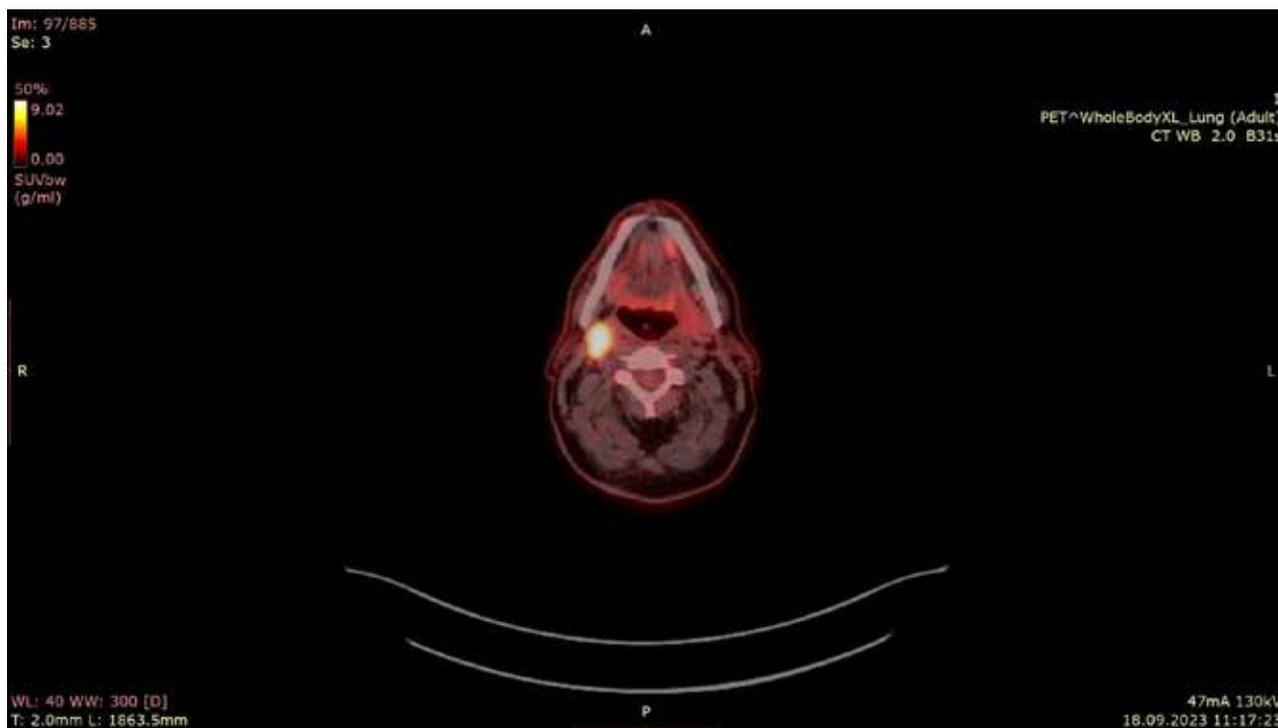


Рис. 4. Метастатическое поражение лимфатических узлов на фоне 30 курсов терапии
Fig. 4. Metastatic lesion of lymph nodes on the background of 30 courses of therapy

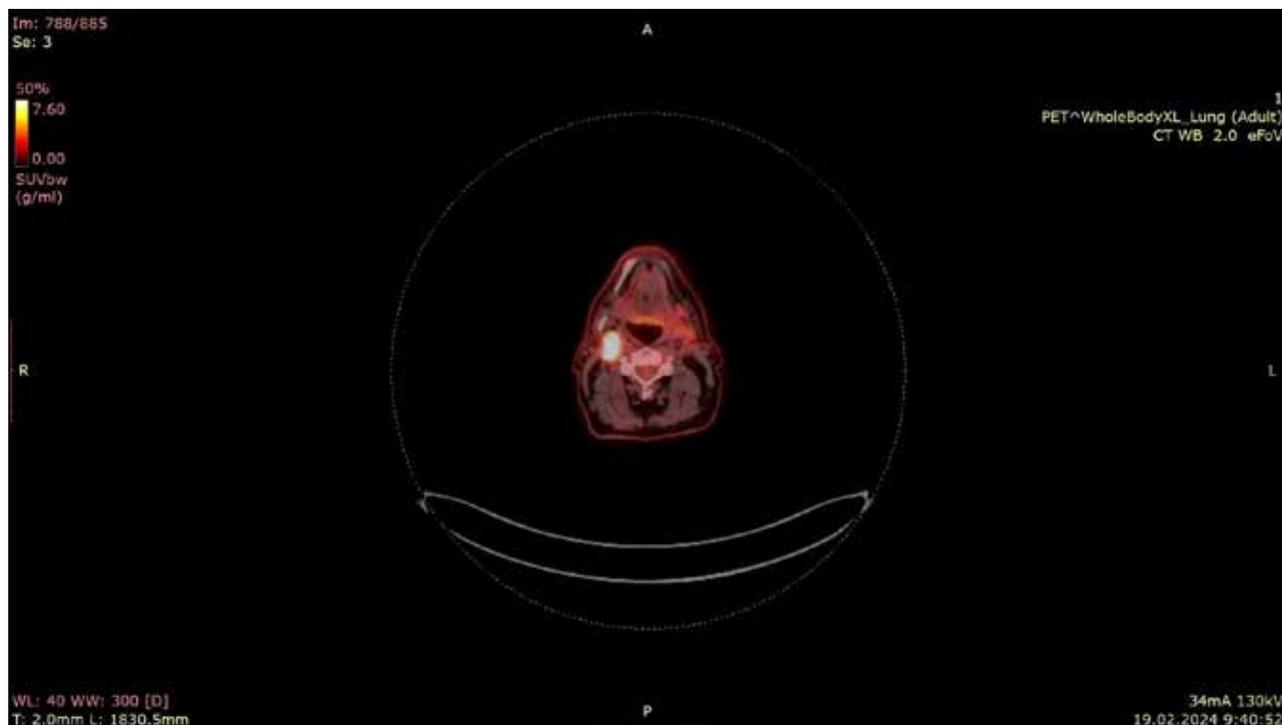


Рис. 5. Метастатическое поражение лимфатических узлов на фоне 40 курсов терапии
Fig. 5. Metastatic lesion of lymph nodes on the background of 40 courses of therapy

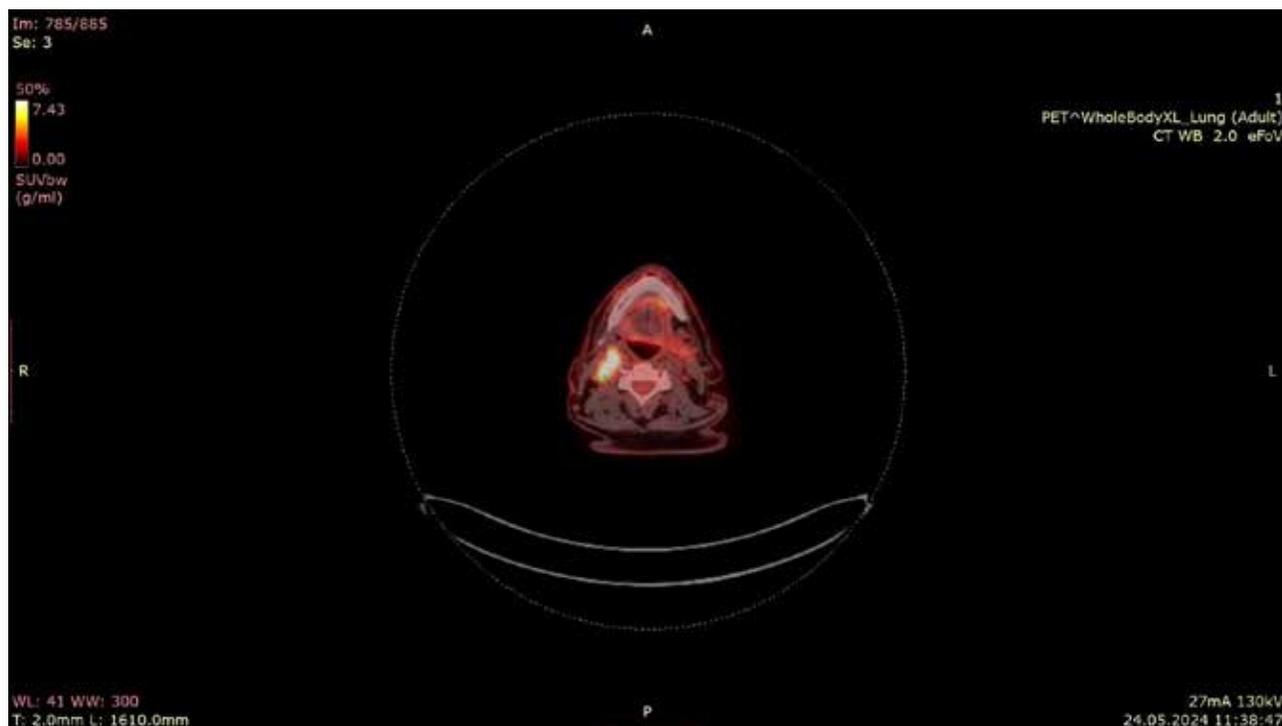


Рис. 6. Метастатическое поражение лимфатических узлов на фоне 46 курсов терапии
Fig. 6. Metastatic lesion of lymph nodes on the background of 46 courses of therapy

Пациент продолжил терапию в прежнем режиме. Также стабильную динамику заболевания показало исследование ПЭТ-КТ после 30 курса терапии в сентябре 2023 года (рис. 4) и 19 февраля 2024 года по окончании 40 курса терапии (рис. 5).

Пациент продолжил терапию в прежнем режиме пролголимабом в дозировке 1 мг/кг в 1 день, цикл 14 дней. По окончании 46 курса терапии стабильная картина течения болезни отмечена по данным ПЭТ-КТ от 24.05.2024 (рис. 6).

В настоящее время пациент продолжает принимать терапию пролголимабом в дозировке 1 мг/кг в 1 день, цикл 14 дней, нежелательных явлений, требующих коррекции дозировки или отмены препарата не отмечено.

Обсуждение

Данный случай демонстрирует комплексный подход к диагностике и лечению метастатического ракового процесса неуточненной первичной локализации на примере конкретного пациента. Начальная диагностика опухоли в области шеи с помощью УЗИ выявила образование, однако первая пункция лимфоузлов не дала достаточного количества материала для постановки диагноза. Это подчеркивает важность использования дополнительных методов диагностики в сложных случаях, таких как ПЭТ-КТ, которая выявила метаболически активную лимфаденопатию.

Тонкоигольная аспирационная биопсия в сочетании с гистологическим анализом подтвердили диагноз множественных метастазов из неопределенного первичного очага, стадия 4 группа 4 TхNхM1. Это подчеркивает необходимость многоступенчатого диагностического подхода, включающего передовые методы визуализации и гистологические исследования для точной постановки диагноза.

Использование ингибитора PD-1 пролголимаба в качестве основной терапии

показало обнадеживающие результаты. Данные исследования MIRACULUM показали, что медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатической меланомой, получавших пролголимаб, составила 26,1 месяцев, а 3-летняя ОВ достигла 43,1%. Подобные результаты подтверждают эффективность пролголимаба в лечении метастатической меланомы, особенно в первой линии терапии, где общая выживаемость достигла 55%.

На протяжении наблюдения за пациентом было отмечено некоторое увеличение размеров лимфатических узлов в течение первых шести месяцев терапии, что соответствует критериям стабильного заболевания по Recist 1.1. Однако дальнейшее лечение показало положительную динамику с уменьшением размеров лимфатических узлов, что свидетельствует о хорошей эффективности пролголимаба при длительном применении. Переносимость терапии оценивалась как удовлетворительная, частота нежелательных явлений 3-4 степени составила всего 2%, что является значимым показателем в сравнении с другими аналогичными исследованиями.

Пациент продолжал терапию пролголимабом в заявленной дозировке 1 мг/кг каждые 14 дней, что подтверждает отсутствие необходимости в корректировке дозы из-за нежелательных явлений. По окончании 46 курса терапии была отмечена стабильная картина течения болезни, что подчеркивает длительную эффективность и безопасность препарата.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к диагностике и лечению онкологических заболеваний, подтверждает эффективность и безопасность пролголимаба в долгосрочной терапии метастатической меланомы, а также необходимость регулярного мониторинга пациентов для оценки динамики заболевания и корректировки лечебной стратегии.

Заключение

Пролголимаб является перспективным и эффективным препаратом для лечения метастатической меланомы и НМРЛ. Его эффективность и безопасность подтверждены как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в условиях реальной клинической практики. Пролголимаб занимает важное место среди современных методов иммунотерапии и является значительным вкладом в отечественную онкологию.

Источник финансирования

Исследование не имело сторонних источников финансирования, выполнено за счет средств исследователей.

Конфликт интересов

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Seth R., Agarwala S.S., Messersmith H., et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update // *J. Clin. Oncol.* — 2023. — 41. — P. 4794-4820. doi: 10.1200/JCO.23.01136
2. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — 41. — P. 28-44. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015
3. Di Raimondo C., Lozzi F., Di Domenico P.P., et al. The Diagnosis and Management of Cutaneous Metastases from Melanoma // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — 24. — P. 14535. doi: 10.3390/ijms241914535
4. Rosenberg S.A. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer // *J. Immunol.* — 2014. — 192. — P. 5451-5458.
5. Atkins M.B., Lotze M.T., Dutcher J.P., et al. High-Dose Recombinant Interleukin 2 Therapy for Patients with Metastatic Melanoma: Analysis of 270 Patients Treated between 1985 and 1993 // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — 17. — P. 2105-2116.
6. Hatanishi J., Mandai M., Matsumura N., et al. PD-1/PD-L1 Blockade in Cancer Treatment: Perspectives and Issues // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2016. — 21. — P. 462-473.
7. Giubellino A.; Torres-Cabala C. Editorial for Special Issue «Molecular Mechanisms and Signaling Pathways in Melanoma» // *Cancers.* — 2023. — 15. — P. 4675. <https://doi.org/10.3390/cancers15194675>
8. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Петенко Н.Н. и др. Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три недели для пациентов с метастатической меланомой. Результаты клинического исследования фазы III FLAT // *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология.* — 2024. — Т. 20, №5. — С. 100-114. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-5-100-114.
9. Тюландин С., Демидов Л., Моисеенко В., и др. Новый ингибитор PD-1 пролголимаб: расширяющаяся неоперативная/выбор метода лечения метастатической меланомы // *Eur. J. Cancer.* — 2021. — 149. — P. 222-232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.030. Epub 2021, 17 апреля. PMID: 33872982
10. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment» // *Современная онкология.* — 2022. — №4. — С. 413-425.
11. Kuzmanovszki D., Kiss N., Toth B., et al. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma-Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study // *Biomedicines.* — 2022. — 10 (7). — P. 1737. doi: 10.3390/biomedicines10071737

© А.В. Пушкарев, А.А. Измайлова, А.А. Измайлов, М.Г. Галеев, Р.Т. Аюпов, 2024
УДК 618.19-089.844 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-94-102

МЕТОДЫ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ МАСТЭКТОМИИ С ПОМОЩЬЮ ЭНДОПРОТЕЗОВ: ОПЫТ РКВД

А.В. Пушкарев¹, А.А. Измайлова², А.А. Измайлов¹, М.Г. Галеев¹, Р.Т. Аюпов¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва

METHODS OF BREAST RECONSTRUCTION AFTER MASTECTOMY USING ENDOPROSTHESES

A.V. Pushkarev¹, A.A. Izmailova², A.A. Izmailov¹, M.G. Galeev¹, R.T. Ayupov¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Измайлова Ангелина Аделевна — студентка 6 курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. +7-985-266-35-68, e-mail: izmailovaa20@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-0328-0944

Izmailova Angelina A. — 6th-year student at the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8 Trubetskaya Str., building 2, Moscow, 119048, Russian Federation, tel. +7-985-266-35-68, e-mail: izmailovaa20@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-0328-0944

Реферат. Современная медицина предлагает два основных подхода к восстановлению молочной железы: использование имплантатов (эндопротез, тканевый экспандер) и реконструкция с применением собственных тканей пациентки. Возможна комбинация данных методов. В данной статье представлена серия клинических случаев использования эндопротезов при выполнении реконструктивных этапов хирургического лечения в объеме мастэктомии у больных раком молочной железы.

На основе собственного опыта мы приходим к выводу, что выполнение реконструктивно-пластических вмешательств позволяет существенно улучшить эстетические и функциональные результаты хирургического лечения, сохраняя при этом показатели онкологической безопасности лечения пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, реконструкция молочной железы, эндопротезы.

Abstract. Modern medicine offers two main approaches to breast reconstruction: the use of implants (endoprotheses, tissue expanders) and reconstruction using the patient's own tissues. A combination of these methods is also possible. This article presents a series of clinical cases of using endoprotheses in reconstructive stages of surgical treatment after mastectomy in patients with breast cancer.

Based on our own experience, we conclude that performing reconstructive-plastic interventions allows for significant improvement of aesthetic and functional results of surgical treatment while maintaining oncological safety indicators for patients.

Key words: breast cancer, mastectomy, breast reconstruction, endoprotheses.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женского населения России [1]. По данным GLOBOCAN, к 2045 году прогнозируется прирост количества новых случаев РМЖ примерно в 1,5 раза, смертности от данного заболевания в 1,6 раз относительно 2022 года [2]. В связи с ростом числа женщин, у которых диагностирован РМЖ, необходимо постоянно следить за новейшими тенденциями в хирургической помощи, включая органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции. В современной онкологической практике основными видами лечения рака молочной железы являются хирургический в объеме резекции молочной железы или радикальной мастэктомии, лучевая и лекарственная терапия. В случае необходимости проведения подкожной или кожесохранной мастэктомии рекомендуется выполнение одномоментной или отсроченной реконструкции (метод реконструкции определяет врач-хирург). При необходимости возможна корректирующая операция на контралатеральной молочной железе [3, 4].

По данным ретроспективного когортного исследования, в котором изучили данные более 1,2 млн взрослых женщин, проходивших лечение в центрах, аккредитованных ACS (American Cancer Society) и ACSCC (the American College of Surgeons Commission on Cancer) с 1 января 1998 года по 31 декабря 2011 года, частота выполнения реконструкции груди увеличилась с 11,6% в 1998 году до 36,4% в 2011 году ($P < 0,001$) [5].

Перед пациентками и их врачами встает важный вопрос о возможности и методах реконструкции груди.

Современная медицина предлагает два основных подхода к восстановлению молочной железы: использование имплантатов (эндопротез, тканевый экспандер) и реконструкция с применением собственных тка-

ней пациентки. Возможна комбинация данных методов [6, 7].

В данной статье мы рассмотрим основные методы реконструкции молочной железы после мастэктомии с использованием эндопротезов, применяемые в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (ГАУЗ РКОД Минздрава РБ), и их особенности.

Материал и методы

В данной статье представлена серия клинических случаев использования эндопротезов при выполнении реконструктивных этапов хирургического лечения в объеме мастэктомии у больных раком молочной железы.

Клинический случай 1

Пациентка, 57 лет, поступила в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ в июле 2022 г. с жалобами на опухоль в правой молочной железе. Обнаружила на очередной маммографии в январе 2022 г., на которой визуализировались признаки объемного образования справа, BIRADS3. УЗИ молочных желез также показало наличие образования справа, размерами 20*28 мм с кровотоком в нем. Была выполнена трепан-биопсия опухоли правой молочной железы для верификации диагноза. При гистологическом исследовании обнаружена инфильтрирующая карцинома молочной железы, протоковый тип, высокой степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль эстроген-рецептор-положительна, прогестерон-рецептор-отрицательна, Her2neu-положительна, Ki67 35%. Установлен первичный диагноз: Рак правой молочной железы стадия IIa cT2N0M0. Опухоль маркирована биопсийным маркером UltraCor Twirl, пациентке показана неоадьювантная полихимиотерапия. На первом этапе было проведено 6 курсов неоадьювантной полихимиотерапии с поло-

жительной динамикой, частичная резорбция по инструментальным обследованиям (рис. 1).

По УЗИ визуализировалась опухоль в верхненаружном квадранте правой молочной железы до 10 мм в диаметре. Вторым эта-

пом в июле 2022 г. была проведена подкожная мастэктомия справа с одномоментной препекторальной установкой полиуританового имплантата Polytech Replicon 350 мл, биопсия сторожевого (сигнального) лимфатического узла (БСЛУ) (рис. 2, 3).

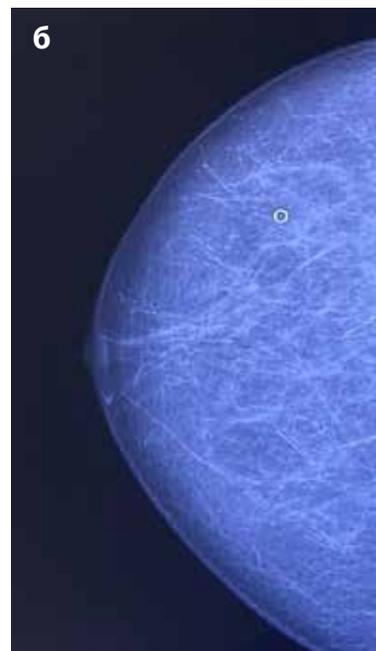
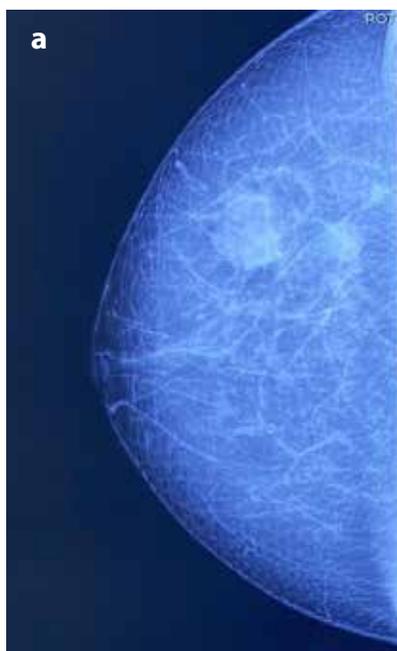


Рис. 1. а — маммография от 23.01.2022: визуализируется опухоль правой молочной железы до 22 мм в диаметре; б — маммография от 04.07.2022: визуализируется кольцевидной формы металлическая метка. Узловые образования не дифференцируются

Fig. 1. a — mammography from 23.01.2022: a tumor of the right breast up to 22 mm in diameter is visualized; b — mammography from 04.07.2022: a ring-shaped metal mark is visualized. Nodal formations are not differentiated



Рис. 2. Предоперационная разметка
Fig. 2. Preoperative marking



Рис. 3. Послеоперационный материал опухоли правой молочной железы с кольцевидной меткой на ней

Fig. 3. Postoperative material of a tumor of the right breast with a ring-shaped mark on it

Экспресс-гистологическое исследование лимфоузла показало реактивную гиперплазию. При ревизии макроскопически подозрительных в плане мтс л/у не определялось. С учетом полученных данных выполнена подкожная мастэктомия справа с одномоментной препекторальной установкой полиуританового имплантата Polytech Replicon 350 мл. При плановом гистологическом исследовании препарата опухоли молочной железы были выявлены единичные фокусы остаточной внутрипротоковой карциномы, что соответствует регрессу опухоли 3 степени по Лавниковой. По результа-

там полученного исследования установлен окончательный диагноз: Рак правой молочной железы ст. 2a cT2N0M0 ycT1bN0M0 ypT1bN0M0. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на 10 сутки под наблюдение онколога по месту жительства. По результатам иммуногистохимического исследования пациентке показана таргетная терапия, антиэстрогенная терапия. Пациентка находится под динамическим наблюдением, ежегодно выполняет инструментальные обследования и приходит на осмотры 2 раза в год (рис. 4-6).



Рис. 4. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 2 месяца после оперативного лечения
Fig. 4. Examination of the patient by an onco-mammologist 2 months after surgical treatment



Рис. 5. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 6 месяцев после оперативного лечения
Fig. 5. Examination of the patient by an onco-mammologist 6 months after surgical treatment



Рис. 6. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 24 месяца после оперативного лечения
Fig. 6. Examination of the patient by an onco-mammologist 24 months after surgical treatment



Рис. 7. Осмотр пациентки за сутки до оперативного лечения
Fig. 7. Examination of the patient a day before surgery



Рис. 8. Укрытие нижнего склона имплантата сетчатым имплантатом TiLOOP BRA
Fig. 8. Covering the lower slope of the implant with a TiLOOP BRA mesh implant

Клинический случай 2

Пациентка, 47 лет, поступила в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ в ноябре 2022 г. с жалобами на опухоль в правой молочной железе. Образование обнаружено на маммографии в июне 2022 г., на которой визуализиро-

вались признаки объемного образования справа, BIRADS6. Выполнена пункционная биопсия опухоли правой молочной железы, результат цитограммы: подозрение на аденокарциному низкой степени злокачественности. Выполнена трепан-биопсия опухоли,

результат гистологического исследования: инфильтрирующая карцинома молочной железы, протоковый тип, умеренной степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль эстроген-рецептор-положительна, прогестерон-рецептор-положительна, Her2neu-положительна, Ki67 — 60%. Установлен первичный диагноз: Рак правой молочной железы стадия IIa cT2N0M0. Пациентке показана неоадъювантная полихимиотерапия. На первом этапе было проведено 6 курсов неоадъювантной полихимиотерапии с положительной динамикой, частичная резорбция по инструментальным обследованиям, пальпаторно сохраняется опухоль в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы без четких границ до 2,0 см в диаметре (рис. 7). В обеих подмышечных областях мягко-эластичные лимфоузлы.

Вторым этапом в ноябре 2022 г. была проведена подкожная мастэктомия справа с одномоментной преекторальной установкой полиуританового имплантата Polytech Replicon 350 мл, БСЛУ. Удаленный лимфатический узел (2 узла) расценен как сторожевой (сигнальный) — отправлен на экспресс-гистологическое исследование. Экспресс-гистологическое исследование лимфоузла показало реактивную гиперплазию. При ревизии макроскопически подозрительных в

плане мтс л/у не определяется. С учетом полученных данных был проведен консилиум у операционного стола, решено выполнить подкожную мастэктомию справа с одномоментной установкой имплантата Mentor 240 cc субпекторально и укрытием нижнего склона сетчатым имплантатом TiLOOP BRA (рис. 8).

При плановом гистологическом исследовании препарата опухоли молочной железы были выявлены единичные фокусы остаточной внутрипротоковой карциномы, что соответствует регрессу опухоли 3 степени по Лавниковой. По результатам полученного исследования установлен окончательный диагноз: Рак правой молочной железы cT2N0M0 ycT1cN0M0 ypT0isN0. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на 9 суток под наблюдение онколога по месту жительства. Пациентка получает адъювантную таргетную терапию, гормонотерапию. Находится под динамическим наблюдением, ежегодно выполняет инструментальные обследования и приходит на осмотры от 1 до 4 раз в год (рис. 9).

Клинический случай 3

Пациентка М., 33 года, поступила в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ в январе 2023 г. с жалобами на опухоль в правой молочной железе. Образование обнаружила сама в 2022 г.



Рис. 9. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 9 месяцев после оперативного лечения
Fig. 9. Examination of the patient by an onco-mammologist 9 months after surgical treatment

Выполнена пункционная биопсия опухоли правой молочной железы, результат цитогаммы: аденокарцинома высокодифференцированная. Выполнена трепан-биопсия опухоли, результат гистологического исследования: инфильтрирующая карцинома молочной железы, протоковый тип, умеренной степени злокачественности. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль эстроген-рецептор-положительна, прогестерон-рецептор-положительна, Her2neu-статус негативный, Ki67 — 15%. Установлен первичный диагноз: Рак правой молочной железы стадия IIa cT2N0M0. Пациентка была госпитализирована на оперативное лечение. При осмотре наблюдалась сглаженность нижне-внутреннего контура правой молочной железы. В нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы 2 плотных образования до 20 мм в диаметре. Лимфоузлы не увеличены. В контралатеральной молочной железе и аксиллярной области патологии не выявлено.

В январе 2023 г. пациентке была проведена мастэктомия справа с БСЛУ. Удаленный лимфатический узел расценен как сторожевой (сигнальный) — отправлен на экспресс гистологическое исследование. Экспресс-гистологическое исследование лимфо-



Рис. 10. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 1 месяц после установки эндопротеза-экспандера

Fig. 10. Examination of the patient by an onco-mammologist 1 month after the installation of an endoprosthesis expander

узла показало реактивную гиперплазию. Интраоперационно обнаружено интимное прилегание опухоли к большой грудной мышце, решено выполнить резекцию мышцы. С учетом полученных данных был проведен консилиум у операционного стола, решено выполнить мастэктомию справа с отсроченной реконструкцией в виду отсутствия покрытия для имплантата.

При плановом гистологическом исследовании операционного препарата опухоли молочной железы верифицирована инфильтрирующая карцинома молочной железы протокового типа, умеренной степени злокачественности, мультицентрический рост, с наличием внутрипротокового компонента по периферии опухоли. Лимфоваскулярная и перинервальная инвазия не определялась. По линиям резекции опухолевого роста не выявлено. В исследованных лимфоузлах метастазов карциномы не выявлено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендована гормонотерапия.

Спустя 6 месяцев в июне 2023 г. пациентке была выполнена отсроченная реконструкция правой молочной железы (1 этап): установлен эндопротез-экспандер (MENTOR 350 cc). Через 10 дней пациентка выписана в удовлетворительном состоянии (рис. 10).

В амбулаторном режиме проведена дермотензия до 400 мл (рис. 11).

Спустя 8 месяцев в феврале 2024 г. пациентка была планово госпитализирована на второй этап реконструкции после полного дообследования. Выполнена замена экспандера на имплант.

Представлены фото во время оперативного вмешательства и результат операции через 1 месяц (рис. 12, 13). Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на 9 сутки под наблюдение онколога по месту жительства. Находится под динамическим наблюдением, ежегодно выполняет инструментальные обследования и приходит на осмотры от 1 до 4 раз в год.



Рис. 11. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 7 месяцев после установки эндопротеза-экспандера
Fig. 11. Examination of the patient by an onco-mammologist 7 months after the installation of an endoprosthesis expander



Рис. 12. Вид молочной железы сразу после замены экспандера на имплантат
Fig. 12. View of the breast immediately after replacing the expander with an implant



Рис. 13. Осмотр пациентки у онко-маммолога через 1 месяц после 2 этапа реконструкции молочной железы
Fig. 13. Examination of the patient by an onco-mammologist 1 month after the 2nd stage of breast reconstruction

Обсуждение

Возросшая частота проведения реконструктивных операций объясняется негативным влиянием мастэктомий на качество жизни пациенток [8].

Каждый из методов реконструкции молочной железы после мастэктомии имеет свои преимущества и недостатки, а выбор подходящего варианта зависит от множества факторов, включая анатомические особенности, состояние здоровья пациентки, ее личные предпочтения и ожидаемые результаты. При выборе метода реконструкции молочной железы возникают различные трудности: восстановление значительных дефектов кожи и мягких тканей при отсутствии резер-

вов, создание объема и формы железы, сосково-ареолярного комплекса, формирование субмаммарной складки и обеспечение симметрии формы груди [9]. У многих пациенток при выполнении одномоментной реконструкции не хватает собственных тканей, или толщина подкожно-жировой клетчатки недостаточна для укрытия нижнего склона реконструированной молочной железы. В таких случаях дополнительно применяются синтетические и биологические имплантаты, а также аутоканы [10]. Также двухэтапная реконструкция молочной железы может быть использована почти во всех случаях при выборе в пользу имплантов для реконструкции [11].

Реконструкция с использованием алло-материалов в настоящее время является, безусловно, ведущим методом восстановления молочной железы после мастэктомии [12, 13].

Заключение

Рост количества реконструктивно-пластических операций дает возможность снизить количество инвалидизирующих мастэктомий и существенно повысить качество жизни пациентов. Применяемые методы реконструктивно-пластических операций позволяют добиться оптимального косметического эффекта, соблюдая при этом все принципы онкохирургии, а также обеспе-

чить симметрию и естественную форму молочной железы.

На основе собственного опыта мы приходим к выводу, что выполнение реконструктивно-пластических вмешательств позволяет существенно улучшить эстетические и функциональные результаты хирургического лечения, сохраняя при этом показатели онкологической безопасности лечения пациентов.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — илл. — 275 с.
2. Ferlay J., Laversanne M., Ervik M., et al. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (version 1.1). — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
3. Budach et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer — a metaanalysis of randomized trials // *Radiation Oncology*. — 2013. — 8. — 267.
4. Rusby J.E., Smith B.L., Gui G.P. Nipple sparing mastectomy // *Br. J. Surg.* — 2010. — Vol. 97, №3. — P. 305-316.
5. Kummerow K.L., Du L., Penson D.F. et al. Nationwide Trends in Mastectomy for Early-Stage Breast Cancer // *JAMA Surgery*. — 2015. — 150 (1). — P. 9-16. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2895
6. Летягин В.П., Григорьева Т.А. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных раком молочной железы // *РМЖ*. — 2013. — 1. — 6.
7. Зикиряходжаев А.Д., Волченко А.А., Ермошкова М.В., Сухотько А.С. Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы // *Поволжский онкологический вестник*. — 2015. — №3. — С. 38-44.
8. Retrouvey H., Kerrebijn I., Metcalfe K.A. et al. Psychosocial functioning in women with early breast cancer treated with breast surgery with or without immediate breast reconstruction // *Ann. Surg. Oncol.* — 2019. — 26 (8). — P. 2444-51.
9. Nahabedian M.Y. Innovations and advancements with prosthetic breast reconstruction // *Breast J.* — 2018. — 24 (4). — P. 586-591.
10. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В., и др. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры // *Вопросы онкологии*. — 2019. — 65 (3). — С. 374-385.
11. Рассказова Е.А. Современные принципы лечения рака молочной железы // *Врач*. — 2017. — №5. — С. 7-8.
12. Исмагилов А.Х., Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Ванесян А.С. Применение ацеллюлярных дермальных матриц в реконструкции молочной железы // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. — 2023. — 3. — С. 137-142. doi: 10.17116/plast.hirurgia2023031137
13. Байчоров Э.А. Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы с использованием ацеллюлярного дермального матрикса и синтетического имплантата: дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2020. — 150 с.

© Р.И. Кунафина, О.Н. Липатов, И.В. Асфандиярова, А.Х. Музафаров, А.И. Исхакова, Э.И. Канкумашева, Э.Р. Сираева, Р.К. Фазлинуров, Н.О. Юлдашева, 2024
УДК 616-006.442-08 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-103-110

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТОРНОЙ ЛИМОФМЫ ХОДЖКИНА (КЛИНИЧЕСКИ СЛУЧАЙ)

*Р.И. Кунафина¹, О.Н. Липатов^{1,2}, И.В. Асфандиярова¹, А.Х. Музафаров¹, А.И. Исхакова¹,
Э.И. Канкумашева¹, Э.Р. Сираева¹, Р.К. Фазлинуров¹, Н.О. Юлдашева¹*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

LONG-TERM THERAPY OF REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA (CLINICAL CASE)

*R.I. Kunaфина¹, O.N. Lipatov^{1,2}, I.V. Asfandiyarova¹, A.Kh. Muzafarov¹, A.I. Iskhakova¹,
E.I. Kankumasheva¹, E.R. Siraeva¹, R.K. Fazlinurov¹, N.O. Yuldasheva¹*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa
²Bashkir State Medical University, Ufa

Кунафина Регина Ириковна — заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: kunafinareg2007@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6403-5945

Kunafina Regina I. — Head of the Department of antitumor drug therapy №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: kunafinareg2007@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6403-5945

Реферат. Лимфома Ходжкина является высококурабельным заболеванием. Применение современной терапии позволяет достичь полной ремиссии от 80 до 95% пациентов с первичной ЛХ, при этом 5-летняя выживаемость превышает 80-90%. Тем не менее, у 5-30% пациентов ЛХ возникают рецидивы или первично-рефрактерное течение заболевания. Терапия ингибиторами точек контрольного ответа при отсутствии ответа на 2 линию в случае химиорезистентной формы лимфомы Ходжкина позволяет достигать длительные и стойкие ремиссии. Проведение иммунотерапии позволяет увеличить время до перехода на новую линию лечения, тем самым увеличивают общую выживаемость пациентов с резистентными формами ЛХ.

В статье описан результат успешного применения ниволумаба и пембролизумаба у пациента с рефрактерной, химиорезистентной формой ЛХ, имеющего длительный анамнез лечения (21 год).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, анти-PD1 терапия.

Abstract. Hodgkin's lymphoma (LH) is a highly treatable disease. The use of modern therapy makes it possible to achieve complete remission from 80 to 95% of patients with primary LH, while the 5-year survival rate exceeds 80-90%. Nevertheless, 5-30% of LH patients have relapses or a primary refractory course of the disease. Therapy with inhibitors of control response points in the absence of a response to line 2 in the case of a chemoresistant form of Hodgkin's lymphoma allows for long-term and persistent remission. Immunotherapy allows you to increase the time before switching to a new line of treatment, thereby increasing the overall survival of patients with resistant forms of LH.

The article describes the result of the successful use of nivolumab and pembrolizumab in a patient with a refractory, chemoresistant form of LH who has a long history of treatment (21 years).

Key words: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, anti-PD1 therapy.

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — относительно редкое заболевание, заболеваемость составляет 2,2 случая на 100 000 человек в год [1], а в структуре общей онкологической заболеваемости на ее долю приходится около 0,4% [2]. ЛХ составляет 30% среди всех диагностируемых лимфом [2]. В Республике Башкортостан в 2023 году было выявлено 63 пациента с диагнозом «Лимфома Ходжкина», стандартизированный показатель на 100 000 населения составил 1,39 случаев. В структуре заболеваемости по региону С81 (все формы) в 2023 году заняла 2-е место (24%) по выявляемости среди онкогематологических заболеваний (рис. 1).

Лимфома Ходжкина является высокоизлечимой гематологической злокачественной опухолью, и ~70% случаев можно вылечить комбинированной химиотерапией [3]. Несмотря на общий благоприятный прогноз, сохраняется риск развития рецидива или рефрактерного течения (р/р) ЛХ (10-20%) [4].

На сегодняшний день в современной онкогематологии нет молекулярно-генетических предикторов для оценки риска развития химиорезистентности и плохого течения лимфомы Ходжкина. Для стратификации пациентов в 1 линии терапии используются прогностические шкалы на этапе планирования терапии, а в процессе терапии используется ПЭТ-адаптивная терапия.

На сегодняшний день в Российской Федерации стандартом 1 линии классической лимфомы Ходжкина остается 1 линия лекарственной терапии на основе классических цитостатиков и глюкокортикоидов [5].

На клетках Ходжкина и Березовского — Рид — Штернберга наблюдается заметная активность лигандов PD-1, что связано с увеличением числа копий (амплификации) хромосомы 9p24.1 или влиянием вируса Эпштейна — Барра [6, 7]. Блокирование сигнала PD-1 реализуется посредством применения моноклонального антитела ниволумаба или пембролизумаба, которое пре-

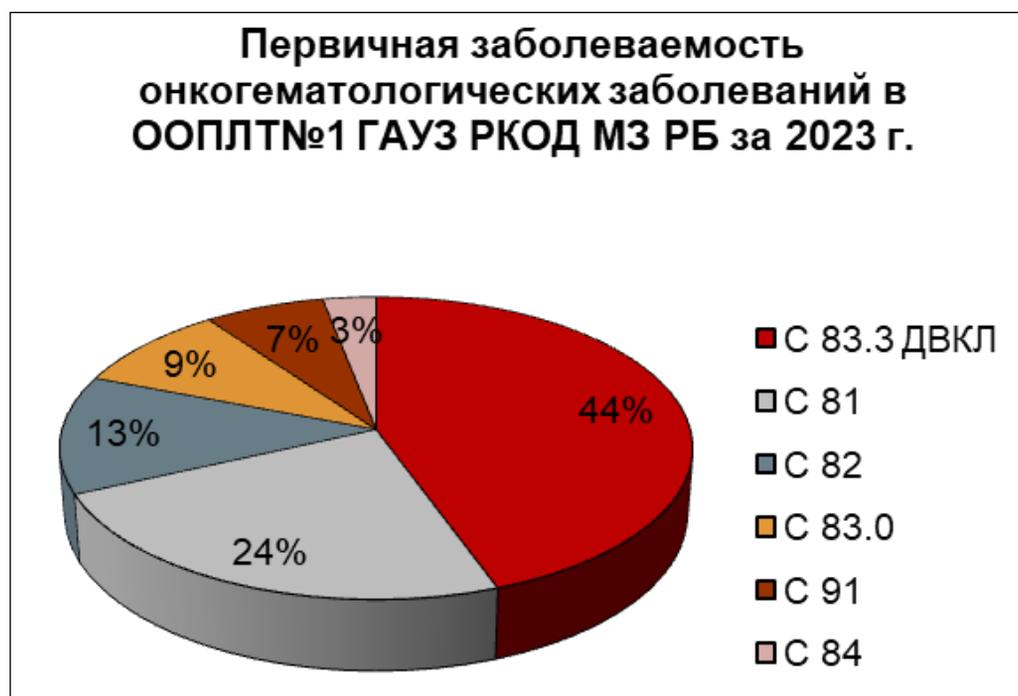


Рис. 1. Первичная заболеваемость онкогематологическими заболеваниями в ООПЛТ №1 ГАУЗ РКОД МЗ РБ за 2023 г.

Fig. 1. Primary incidence of oncohematological diseases in the Specialized Oncologic and Hematological Clinical Hospital №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary, in 2023

пятствует угнетению активности и истощению Т-клеток. Таким образом, механизм действия противоопухолевых препаратов, ингибиторов иммунных контрольных точек, заключается не в стимуляции иммунной системы, а в устранении блокировки, которую ЛХ оказывает на ее функционирование: препараты направлены на восстановление естественного иммунного ответа организма [8].

Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек, анти PD1-терапии (ниволумаб, пембразумаб) для лечения лимфомы позволило улучшить прогноз у пациентов с резистентной формой ЛХ, не кандидатов на аутоТСК [9]. Испытания фазы 2 в исследованиях KEYNOTE-087 и CheckMate 205 продемонстрировали высокую и долговременную эффективность монотерапии ниволумабом и пембролизумабом при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ [10, 11].

В статье описан результат успешного применения ниволумаба и пембролизумаба у пациента с рефрактерной, химиорезистентной формой ЛХ, имеющего длительный анамнез лечения (21 год). Введение иммунотерапии позволяет увеличить время до перехода на новую линию лечения, тем самым увеличивают общую выживаемость пациентов с резистентными формами ЛХ.

Клиническое наблюдение

В ноябре 2003 г. мужчина 36 лет обратился к онкологу по месту жительства с жалобами на увеличение подмышечных лимфоузлов слева, потливость, общую слабость. Был направлен в ГАУЗ РКОД МЗ РБ, установлен диагноз: Лимфома Ходжкина ст. 2Б, гр. II, смешанно-клеточный вариант.

Получал следующее лечение: ABVD — 6 курсов с 12.2003 г. по 07.2004 г. + ДЛТ в СОД 36 Гр на подмышечные лимфоузлы. Далее наблюдался по месту жительства.

В сентябре 2016 г. (1-й поздний рецидив) обнаружил увеличение шейных лимфоуз-

лов. Обратился в РКОД. 13.12.2016 г. — диагностическая биопсия лимфоузла, диагноз верифицирован, как анапластическая крупноклеточная лимфома.

Получал следующее лечение:

1 линия: с 21.12.2016 г. по 06.04.2017 г. — 4 курса в режиме VIGEP (винорельбин, гемцитабин, натулан, преднизолон). Эффект: по данным ПЭТ/КТ от 20.05.2017 г. — отрицательная динамика.

2 линия: с 02.06.2017 г. по 04.07.2017 г. — 2 курса ПХТ в режиме СЕМ (ломустин, этопозид, метотрексат). Эффект: по данным ПЭТ/КТ от 28.08.2017 г. — отрицательная динамика.

3 линия: с 13.09.2017 г. по 14.12.2017 г. — 4 курса ПХТ в режиме GDP (цисплатин, гемцитабин) Эффект: по данным ПЭТ/КТ от 12.01.2018 — положительная динамика (в надключичном лимфоузле 4 балла, других очагах — 2 балла, ранее 5 баллов по шкале Deauville).

С 25.01.2018 г. по 14.02.2018 г. проведен консолидирующий курс ДЛТ на лимфоузлы шеи, СОД 30 Гр. По данным ПЭТ/КТ от 16.05.2018 г. — полный метаболический ответ. Пациент был направлен на динамическое наблюдение у онколога по месту жительства.

В 2021 г. пациент стал отмечать ухудшение самочувствия, нарастание общей слабости, потливости, появились высыпания на туловище, дискомфорт за грудиной (клинически — 2-й поздний рецидив). На ПЭТ/КТ от 19.05.2021 г. (рис. 2) — метаболически активные внутригрудные, правый надключичный лимфоузлы. 08.06.2021 г. проведена биопсия надключичного лимфатического узла справа. ИГХ от 28.07.2021 г.: классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант. Ki67 — 25-30%. Установлен второй поздний рецидив.

С учетом положительной экспрессии CD30 в материале за 2021 г. было принято решение о проведении 4 линии анти-CD30 препаратом: с 26.08.2021 было проведено 10 курсов брентуксимабом ведотином.

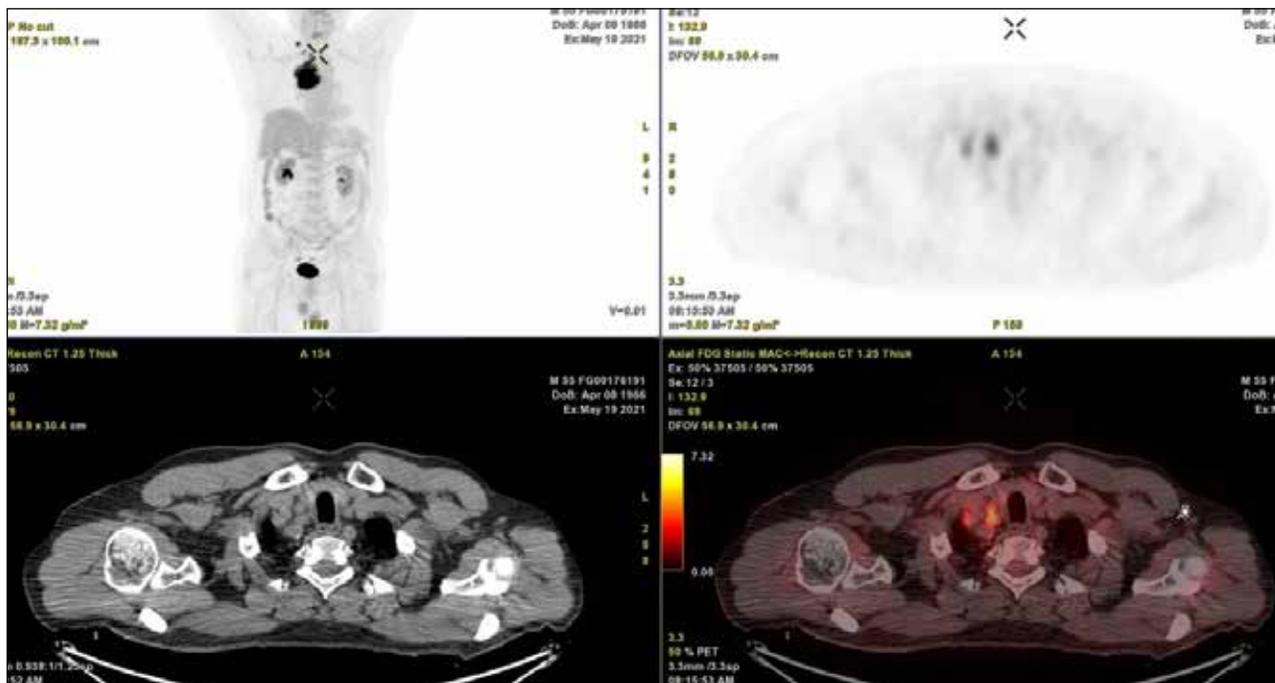


Рис. 2. Контрольная ПЭТ КТ от 19.05.2021 — зарегистрирован второй поздний рецидив
Fig. 2. Control PET CT from 19.05.2021 — a second late relapse was registered

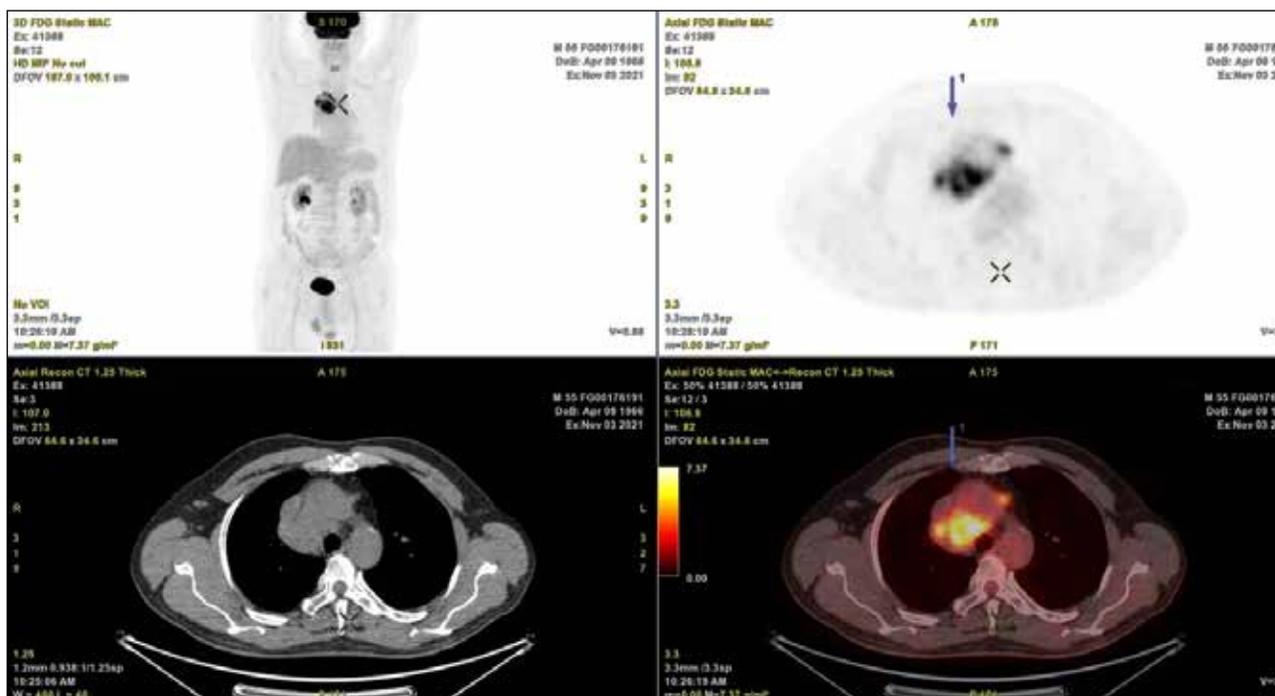


Рис. 3. Контрольная ПЭТ КТ от 11.2021 — зарегистрирована прогрессия заболевания
Fig. 3. Control PET CT from 11.2021 — disease progression was registered

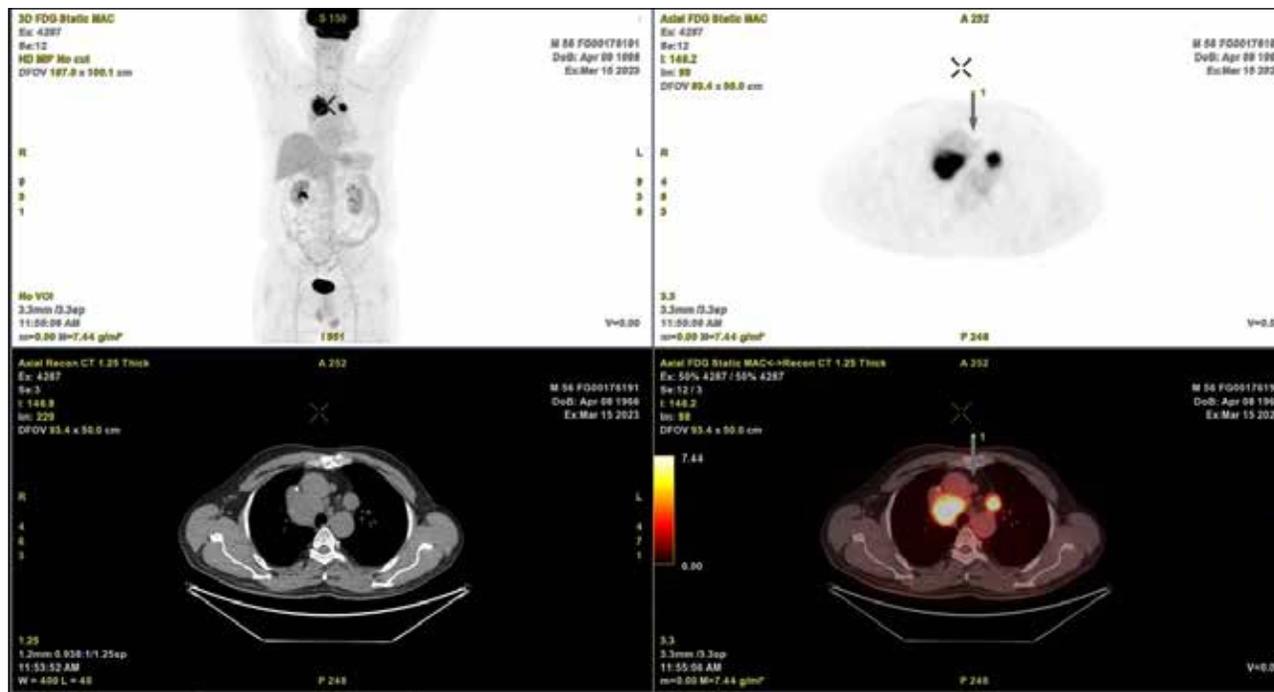


Рис. 4. Контрольная ПЭТ КТ от 15.03.2023 — разнонаправленная динамика (5 баллов по шкале Deauville)
Fig. 4. Control PET CT from 15.03.2023 — multidirectional dynamics (5 points on the Deauville scale)

После 10 курсов была установлена прогрессия (рис. 3).

В связи с рефрактерным течением был консультирован в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России г. Кирова. ИГХ от 24.05.2022 г. (пересмотр): классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.

Учитывая прогрессию на терапии брентуксимабом ведотином, пациенту начато лечение ниволумабом. 5 линия: с 15.06.2022 г. проведено 4 курса терапии ниволумабом. В связи с дефектурой препарата, далее терапия продолжена пембролизумабом (с 10.08.2022 проведен 21 курс). Эффект: по ПЭТ/КТ от 15.03.2023 (рис. 4) — разнонаправленная динамика, метаболически активная внутригрудная лимфаденопатия, 5 баллов по шкале Deauville (ранее 5 баллов) — дифференцировать псевдопрогрессию и истинную прогрессию не представляется возможным. Стабилен конгломерат паратрахеальных л/узлов; увеличение размеров и метаболической активности внутригрудного лимфо-

узла 5-го уровня; л/узел 6-го уровня уменьшился в размерах и уровне фиксации ФДГ; новых очагов патологической гиперфиксации РФП не выявлено.

По ПЭТ/КТ от 17.10.2023 (рис. 5) — явная прогрессия, метаболически активная внутригрудная лимфаденопатия, 5 баллов по шкале Deauville (ранее 5 баллов).

Консилиумом принято решение о проведении ПХТ в режиме ICE. Проведено 4 курса, по контрольному ПЭТ/КТ от 27.01.2024 (рис. 6) — 4 балла по шкале Deauville (ранее 5 баллов). По сравнению с прошлым ПЭТ — снижение активности, уменьшение размера конгломерата паратрахеальных л/у. Учитывая отсутствие лучевой терапии на зону рецидивного поражения, было принято решение о проведении ДЛТ на область конгломерата/средостения. СОД — 30 Гр (за два этапа) на область остаточных внутригрудных лимфоузлов. Ожидает оценки эффективности лечения контрольным ПЭТ/КТ, в настоящее время лечение не получает.

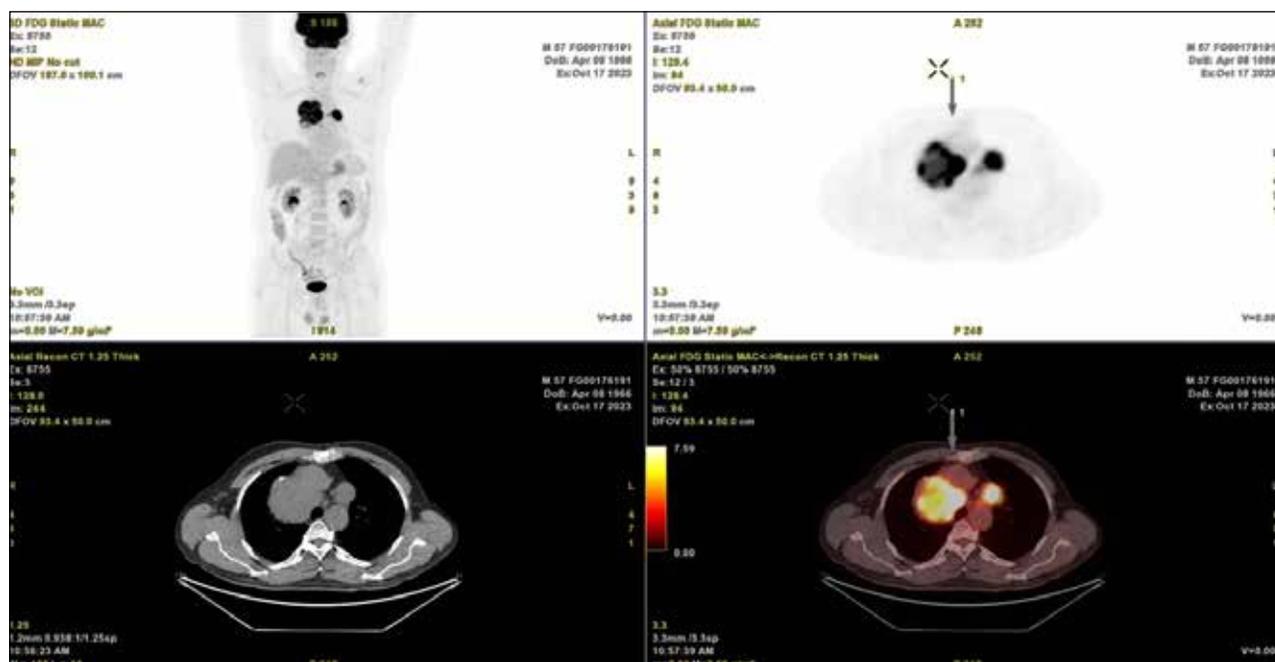


Рис. 5. Контрольная ПЭТ КТ от 17.10.2023 — зарегистрирована прогрессия
Fig. 5. Control PET CT from 17.10.2023 — progression was registered

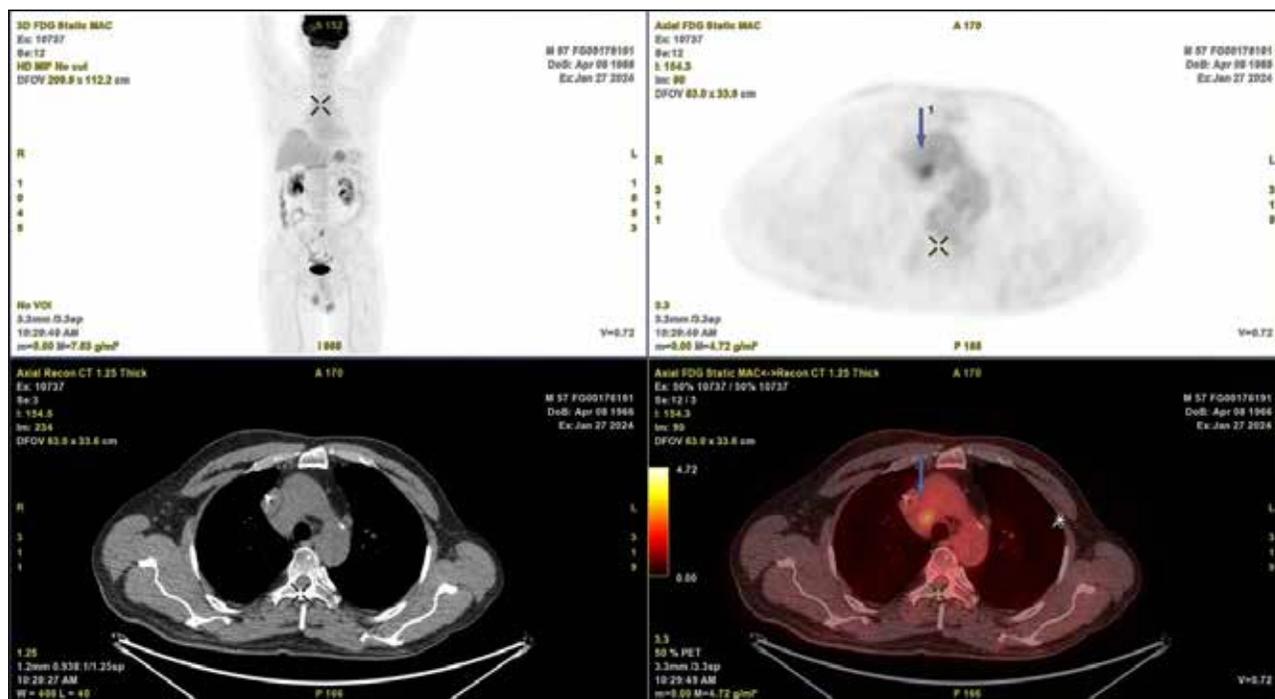


Рис. 6. Контрольная ПЭТ КТ от 27.01.2024 — метаболический ответ 4 балла по шкале Deauville
Fig. 6. Control PET CT from 27.01.2024 — metabolic response 4 points on the Deauville scale

Результаты

Таким образом, длительность заболевания составила более 20 лет. Лечение начато в 2003 г., в 2016 г. был отмечен 1-й поздний рецидив после терапии 1 линии (6 курсов ABVD+ДЛТ). Далее после 3-х линий терапии (VIGEP, СЕМ, GPD+ДЛТ) отмечен полный метаболический ответ, а в 2021 г. зарегистрирован 2-й поздний рецидив, проведена ХТ 4, 5 и 6 линии (брентуксимаб ветодин, ниволумаб/пембролизумаб, ICE), после которых в результате контрольного ПЭТ/КТ подтверждена положительная динамика. В декабре 2023 г. при контрольном исследовании в ранее пораженных лимфатических узлах и мягких тканях выявлена низкая фиксация ФДГ. По ПЭТ/КТ от 27.01.2024 — снижение активности, уменьшение размеров конгломерата паратрахеальных л/узлов справа с активной фиксацией ФДГ, внутригрудных л/узлов 5 уровня низкой фиксации ФДГ, бифуркационных, бронхопульмональных л/узлов справа фоновой фиксации. 4 балла по шкале Deauville (ранее 5 баллов).

Заключение

Данное клиническое наблюдение подтверждает обоснованность применения иммунотерапии при рефрактерных формах ЛХ после 3-х и более линий ПХТ, в том числе и у больных группы плохого прогноза и длительным анамнезом заболевания. Терапия пембролизумабом была эффективным, переносимым и наиболее безопасным средством для этого пациента с высокорезистентным течением ХЛ, заболевание которого прогрессировало после 4 линий терапии.

В настоящее время пембролизумаб включен в клинические рекомендации по лимфоме Ходжкина в РФ: пациентам с КЛХ с рецидивом или рефрактерностью после трех и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии пембролизумабом до

прогрессирования или непереносимой токсичности [1]. Также одобрен FDA управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), в том числе и детского возраста, с рефрактерным течением или при возникновении рецидива лимфомы Ходжкина после трех и более линий химиотерапии [12].

В исследовании ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, где представлен первый обобщенный российский опыт иммунотерапии КЛХ с использованием пембролизумаба, доказана эффективность и безопасность данного подхода к лечению. Показатели общей выживаемости на 12, 24 и 36 мес. составили 92,9, 85,7 и 85,7% соответственно, а показатели выживаемости без прогрессирования — 76,9, 59,3 и 37,1% соответственно. Иммунотерапия PD-1-ингибиторами открыла новую страницу в современной истории лечения рецидивов и резистентной КЛХ. Превосходная эффективность препаратов данного класса позволила значительно улучшить результаты лечения этой сложной категории больных [13, 14].

Длительный отказ от цитостатиков в пользу антиPD-1 и антиPD-L1 препаратов позволяет восстановить чувствительность к классической химиотерапии, улучшить состояние после токсического лечения, тем самым, увеличивая общую продолжительность жизни у пациентов с резистентными формами ЛХ.

Лимфома Ходжкина, особенно в случаях химиорезистентности, требует комплексного подхода к лечению. Иммунотерапия представляет собой многообещающую альтернативу для пациентов, у которых стандартные химиотерапевтические режимы оказываются неэффективными. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для оптимизации лечебных стратегий и улучшения результатов.

Финансирование

Данная работа не спонсировалась.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература

1. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — May. — 71 (3). — P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.-klassicheskoy-limfomoy-hodzhkina-k
3. Xu P., Wang F., Guan C., et al. A case report and literature review of primary resistant Hodgkin lymphoma: a response to anti-PD-1 after failure of autologous stem cell transplantation and brentuximab vedotin // *Oncotargets Ther.* — 2016. — Sep 21. — 9. — P. 5781-5789. doi: 10.2147/OTT.S112472. PMID: 27703376; PMCID: PMC5036553
4. Утешева К.И., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Таргетная терапия и клеточные технологии в лечении лимфомы Ходжкина у детей // *Поволжский онкологический вестник.* — 2023. — №2 (54). — С. 22-29. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-i-kletochnye-tehnologii-v-lechenii-limfomy-hodzhkina-u-detey>
5. Поддубная И.В., Барях Е.А., Воробьев В.И., и др. Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция // *Современная онкология.* — 2020. — №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-limfomy-hodzhkina-v-rossii-v-period-pandemii-covid-19-rezolyutsiya> (дата обращения: 13.08.2024)
6. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma // *Nat. Rev. Cancer.* — 2009. — 9 (1). — P. 15-27. doi: 10.1038/nrc2542
7. Yamamoto R., Nishikori M., Kitawaki T., et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma // *Blood.* — 2008. — 111 (6). — P. 3220-4. doi: 10.1182/blood-2007-05-085159
8. Bousiotis V.A. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — 375 (18). — P. 1767-78. doi: 10.1056/NEJMra15 14296
9. Vardhana S., Cicero K., Velez M.J., Moskowitz C.H. Strategies for Recognizing and Managing Immune-Mediated Adverse Events in the Treatment of Hodgkin Lymphoma with Checkpoint Inhibitors // *Oncologist.* — 2019 Jan; — 24 (1). — P. 86-95. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0045. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30082490; PMCID: PMC6324643
10. 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. — Oct 3. — 134 (14). — P. 1144-1153. doi: 10.1182/blood.2019000324. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31409671; PMCID: PMC6776792
11. Armand P. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — 36. — P. 1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793
12. Pembrolizumab (KEYTRUDA) for classical Hodgkin lymphoma. Источник: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda-classical-hodgkin-lymphoma>
13. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е., и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) // *Клиническая онкогематология.* — 2021. — №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-kontrolnyh-tochek-i-klassicheskaya-limfoma-hodzhkina-effektivnost-i-bezopasnost-pembrolizumaba-pri-rezidivah-i>
14. Shindiapina P., Alinari L. Pembrolizumab and its role in relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: evidence to date and clinical utility // *Ther. Adv. Hematol.* — 2018. — 9 (4). — P. 89-105. doi: 10.1177/2040620718761777. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29623180; PMCID: PMC5881987

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Р.Б. Валиахмедов, В.С. Чалов, М.М. Замилов, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, И.И. Абдуллин, Р.Ф. Закирова, 2024
УДК 616-006.81-08-035:615.277.3 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-111-121

ПРОЛГОЛИМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, Р.Б. Валиахмедов¹, В.С. Чалов³, М.М. Замилов¹,
И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, И.И. Абдуллин¹, Р.Ф. Закирова¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

³ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи» ОП «Центр ядерной медицины г. Уфа», г. Уфа

PROLGOLIMAB IN THE FIRST LINE OF TREATMENT OF METASTATIC MELANOMA. LITERATURE REVIEW. CLINICAL OBSERVATION

K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev^{1,2}, Sh.I. Musin¹, R.B. Valiakhmedov¹, V.S. Chalov³, M.M. Zamilov¹,
I.A. Menshikova², N.I. Sultanbaeva¹, I.I. Abdullin¹, R.F. Zakirova¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

³LLC «PET-Technology Center» OP «Center for Nuclear Medicine in Ufa», Ufa

Меньшиков Константин Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ;

врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Menshikov Konstantin V. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Clinical Morphology of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат. Меланома кожи в Российской Федерации составила 1,82% всех злокачественных новообразований взрослого населения в 2018 г. и 12,65% всех опухолей кожи, но на ее долю приходится 70,3% смертей от всех кожных онкологических заболеваний. В Республике Башкортостан в 2022 году выявлено всего 161 пациент с меланомой кожи, из них 8,7% с метастатической болезнью. До 2011 года химиотерапия была основным методом лечения метастатической меланомы; однако этот подход обеспечивает только 6-месячную медиану общей выживаемости и 25% одногодичную общую выживаемость. Ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб были первыми препаратами, продемонстрировавшие улучшение общей выживаемости у пациентов с метастатической меланомой. В настоящее время еще один ингибитор PD-1 пролголимаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы. В приведенном клиническом наблюдении продемонстрированы возможности пролголимаба. Пациент получил 59 курсов терапии препаратом пролголимаб с зарегистрированным полным ответом.

Ключевые слова: меланома, ингибиторы контрольных точек, пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, общая выживаемость, частота объективных ответов.

Abstract. Skin melanoma in the Russian Federation accounted for 1.82% of all malignant neoplasms of the adult population in 2018 and 12.65% of all skin tumors, but it accounts for 70.3% of deaths from all skin cancers. In the Republic of Bashkortostan in 2022, only 161 patients with skin melanoma were identified, of which 8.7% had metastatic disease. Until 2011, chemotherapy was the mainstay of treatment for metastatic melanoma; however, this approach provides only a 6-month median overall survival and 25% one-year overall survival. Ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab were the first drugs to demonstrate improved overall survival in patients with metastatic melanoma. Currently, another PD-1 inhibitor, prolgolimab, is registered in the Russian Federation for the treatment of metastatic and unresectable melanoma. The presented clinical observation demonstrates the capabilities of prolgolimab. The patient received 59 courses of prolgolimab therapy with a complete response recorded.

Key words: melanoma, checkpoint inhibitors, prolgolimab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, overall survival, objective response rate.

Обзор литературы

Меланома кожи (МК) — это злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов (пигментных клеток) кожи [1]. МК в Российской Федерации составила 1,82% всех злокачественных новообразований взрослого населения в 2018 г. и 12,65% всех опухолей кожи, но на ее долю приходится 70,3% смертей от всех кожных онкологических заболеваний [2]. В Республике Башкортостан в 2022 году выявлен всего 161 пациент с МК, из них 8,7% с метастатической болезнью [3]. С развитием молекулярной биологии, генетики иммунологии и, соответственно, с появлением в рутинной онкологической практике новых высокоэффективных лекарственных препаратов произошло не только существенное увеличение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, но и улучшение качества жизни пациентов с метастатическими формами МК [4].

До 2011 года химиотерапия была основным методом лечения метастатической МК; однако этот подход обеспечивает только 6-месячную медиану общей выживаемости (ОВ) и 25% годовичную ОВ. Высокие дозы интерлейкина-2 были единственной доступной опцией иммунотерапии, но данная терапия сопровождалась выраженной токсич-

ностью и была эффективна у ограниченной группы пациентов [5].

В настоящее время достижения в области иммунотерапии и исследования молекул, регулирующих клеточный цикл, способствовали созданию ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), группы моноклональных антител, которые блокируют коингибирующие молекулы, такие как цитотоксический антиген-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток (PD-1) и его лиганд PD-L1 [6-8]. Ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб были первыми препаратами, которые продемонстрировали улучшение ОВ у пациентов с метастатической меланомой [5].

Поверхность иммунных клеток, таких как Т-клетки, помогает регулировать иммунный ответ через различные рецепторы. При активации определенными лигандами эти рецепторы препятствуют атаке иммунных клеток на собственные клетки организма. Однако при злокачественных новообразованиях, опухолевые клетки могут воспользоваться преимуществом, связываясь с этими рецепторами, ингибирующими контрольные точки, через свои собственные лиганды и подавлять иммунный ответ, как показано на рисунке 1.

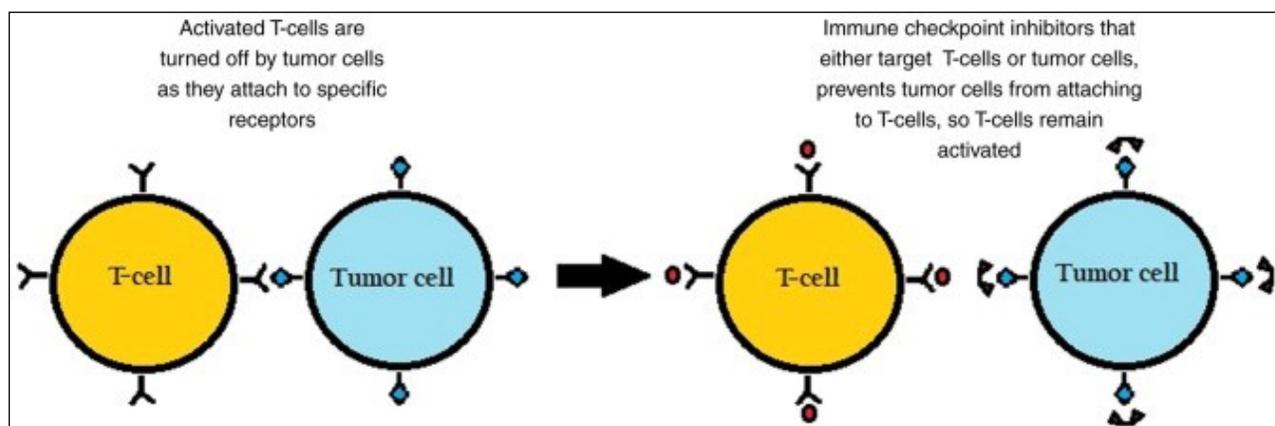


Рис. 1. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в подавлении активации Т-клеток или предотвращении высвобождения цитокинов из опухолевых клеток [9]

Fig. 1. The role of immune checkpoint inhibitors in suppressing T-cell activation or preventing cytokine release from tumor cells [9]

Ипилимумаб был одним из первых препаратов ИКТ, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения метастатической меланомы, который действует путем блокирования CTLA-4 [10]. Два препарата анти CTLA-4 были изучены у пациентов с меланомой: ипилимумаб, представляет собой полностью человеческое моноклональное иммуноглобулиновое антитело против CTLA-4 [11, 12]; тремелимуаб, полностью человеческое моноклональное антитело анти CTLA-4, которое все еще находится на стадии исследования [13].

PD-1 и/или PD-L1 также экспрессируются на клетках, таких как NK-клетки, моноциты и дендритные клетки [14, 15]. Путь PD-1 действует посредством различных механизмов, таких как снижение активности Т-клеток во время воспалительной реакции, увеличение пролиферации и супрессорной активности Treg, а также снижение литической активности В-клеток и NK-клеток [16]. Сродство между PD-1 и PD-L1 в 3 раза сильнее, чем сродство между PD-1 и PD-L2. Когда PD-L1 связывается с PD-1 на Т-клетках, это приводит к истощению Т-клеток, их дисфункции, нейтрализации и выработке IL-10 в опухолевой массе. Этот процесс позволяет опухолям, которые сверхэкспрессируют PD-L1, защитить себя от нападения и уничтожения цитотоксическими CD8+ Т-клетками [17]. Прозефторные цитокины, а именно IL-12 и IFN- γ , могут усиливать экспрессию PD-1 и PD-L1/L2, что помогает предотвратить чрезмерную активность Т-эффекторных клеток. Стоит отметить, что также было показано, что PD-L1 ингибирует CD80, что указывает на существование сложных взаимодействий между CTLA-4, PD-1 и другими сигнальными путями [18, 19].

Основываясь на многообещающих результатах клинических исследований, антитела, ингибирующие PD-1 (такие как пембролизумаб, ниволумаб и достарлимаб), а также ингибиторы PD-L1 (такие как авелумаб, атезо-

лизумаб и дурвалумаб), исследованы при метастатической меланоме. Однако пока неизвестно, какой ингибитор, PD-1 или PD-L1, более эффективен [20]. Из них ниволумаб и пембролизумаб являются двумя основными моноклональными антителами к PD-1, одобренными FDA и доступными для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы.

В настоящее время еще один ингибитор PD-1 пролголимаб зарегистрирован в РФ для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы. Пролголимаб — иммуноглобулин изотипа IgG1, гибрид лямбда-каппа с молекулярной массой примерно 149 кДа. Fc-фрагмент пролголимаба модифицирован с целью предотвращения цитотоксического действия на клетки-мишени, экспрессирующие PD-1. Пролголимаб является высокоаффинным антителом к PD-1-рецептору, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках. В результате связывания рецептора PD-1 с его лигандами, пролголимаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет [21-23].

В исследовании MIRACULUM было продемонстрирована эффективность пролголимаба у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой. Исследование проводилось в 21 исследовательском центре с августа 2017 по февраль 2019. Всего 126 пациентов (63 в каждой группе) получили, по крайней мере, один курс пролголимаба: 1 мг/кг каждые две недели (группа 1) или 3 мг/кг каждые три недели (группа 2). Исходно 69,8% пациентов в группе 1 и 74,6% пациентов в группе 2 были с IV-M1c стадией заболевания, 33,3% и 34,9% имели повышенный уровень ЛДГ, 27,0% и 14,3% имели стабильные метастазы в головной мозг, 6,4% и 7,9% — меланому с не кожной локализацией (увеальная или слизистой оболочки), у 33,3% и 38,1% была выявлена мутация в гене BRAF

V600 E/K, 52,4% и 49,2% имели PD-L1 положительный статус (CPS более или равно 1) [24].

В группе пролголимаба 1 мг/кг каждые две недели было зарегистрировано 5 полных и 19 частичных ответов, с частотой объективных ответов (ЧОО) 38% и частотой контроля за заболеванием (ЧКЗ) 63,5%. В группе пролголимаба 3 мг/кг каждые три недели 2 полных ответа и 16 частичных ответов, при этом ЧОО 28,6% и ЧКЗ 46%. Оба режима дозирования превышали заранее установленную ЧОО на 28%; следовательно, исследование достигло своей основной конечной точки [24].

Через 2 года наблюдения медиана ОВ не была достигнута в группе, получавшей пролголимаб в дозе 1 мг/кг раз в две недели, и составила 15,0 месяцев (95% ДИ, от 10,2 до NR) в группе получавших по 3 мг/кг. ОВ при 2-летнем наблюдении была 57,1% и 46,0% в группах 1 и 2 соответственно (рис. 2).

Медиана ВБП составила 6,6 месяцев (95% ДИ от 3,9 до 13,9) в группе 1 и 3,7 месяцев (95% ДИ, 2,1 до 8,5) в группе 2.

Также результаты исследования MIRACULUM были подтверждены данными реальной клинической практики (исследование FORA). С октября 2020 г. по октябрь 2022 г. проведено исследование 700 пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики в РФ. Включались пациенты с любым типом меланомы (слизистая, увеальная меланома или МК), разным статусом ECOG, сопутствующими заболеваниями, включая аутоиммунные болезни, вне зависимости от наличия метастатического поражения головного мозга, уровня ЛДГ, мутации в гене BRAF [25].

В анализ включены 693 пациента. Срез базы данных проводили 28 октября 2023 г. Средний возраст составил 62 года (95% ДИ 18-93). По полу пациенты распределились следующим образом: 54,4% (n=377) — женщины, 45,6% (n=316) — мужчины. Пациенты с МК (n=529) и меланомой без выявленно-го первичного очага (n=99) составили 90,6%

(n=628), с меланомой слизистой локализации — 4,8% (n=33), с увеальной меланомой — 4,6% (n=32). Важный прогностический фактор — уровень ЛДГ в сыворотке крови, который определяли более чем у 1/2 пациентов — 67,8% (n=469). Больные получали пролголимаб как в рамках 1-й линии терапии — 65,9% (n=457), так и во 2-й [25].

При медиане наблюдения 12 месяцев (0–36) ВБП для всех пациентов (ITT-популяция) вне зависимости от линии терапии составила 8 месяцев (95% ДИ 6,537–9,463), 6-месячная ВБП — 55%, 12-месячная ВБП — 41% (рис. 3). Медиана ВБП в зависимости от линии терапии статистически значимо не различались: 1-я — 8 месяцев (95% ДИ 6,002-9,998), 2-я — 10 месяцев (95% ДИ 6,604-13,396), 3-я и последующие — 7 месяцев (95% ДИ 6,537-9,463), логранк-тест p=0,486 [25].

Расчетная медиана ОВ для всех включенных пациентов составила 32 месяца, 6-месячная ОВ — 82%, 12-месячная ОВ — 69%. В зависимости от линии терапии получена следующая медиана ОВ: 1-я — НД, 2-я — 30 месяцев (95% ДИ 16,007-43,993), 3-я и последующие — 22 месяца (95% ДИ 14,264-29,736); p=0,736 [25].

Всего зарегистрировано 155 нежелательных явлений, из которых 136 — различной степени, врачи-исследователи связывали с лечением пролголимабом. Всего зарегистрировано 136/693 (19,6%) нежелательных явлений различной степени по СТCAE 5.0: 1–2-й — 105/693 (15,2%), 3–4-й — 25/693 (3,6%), без указания степени — 5/693 (0,7%) [25].

Таким образом, данные наблюдательного исследования реальной клинической практики FORA соответствуют данным рандомизированного исследования MIRACULUM. Ниже мы приводим клиническое наблюдение случая лечения пациента с метастатической меланомой препаратом пролголимаб.

Клиническое наблюдение

Пациент Б. в возрасте 50 лет впервые обратился по м/ж с жалобами на наличие уве-

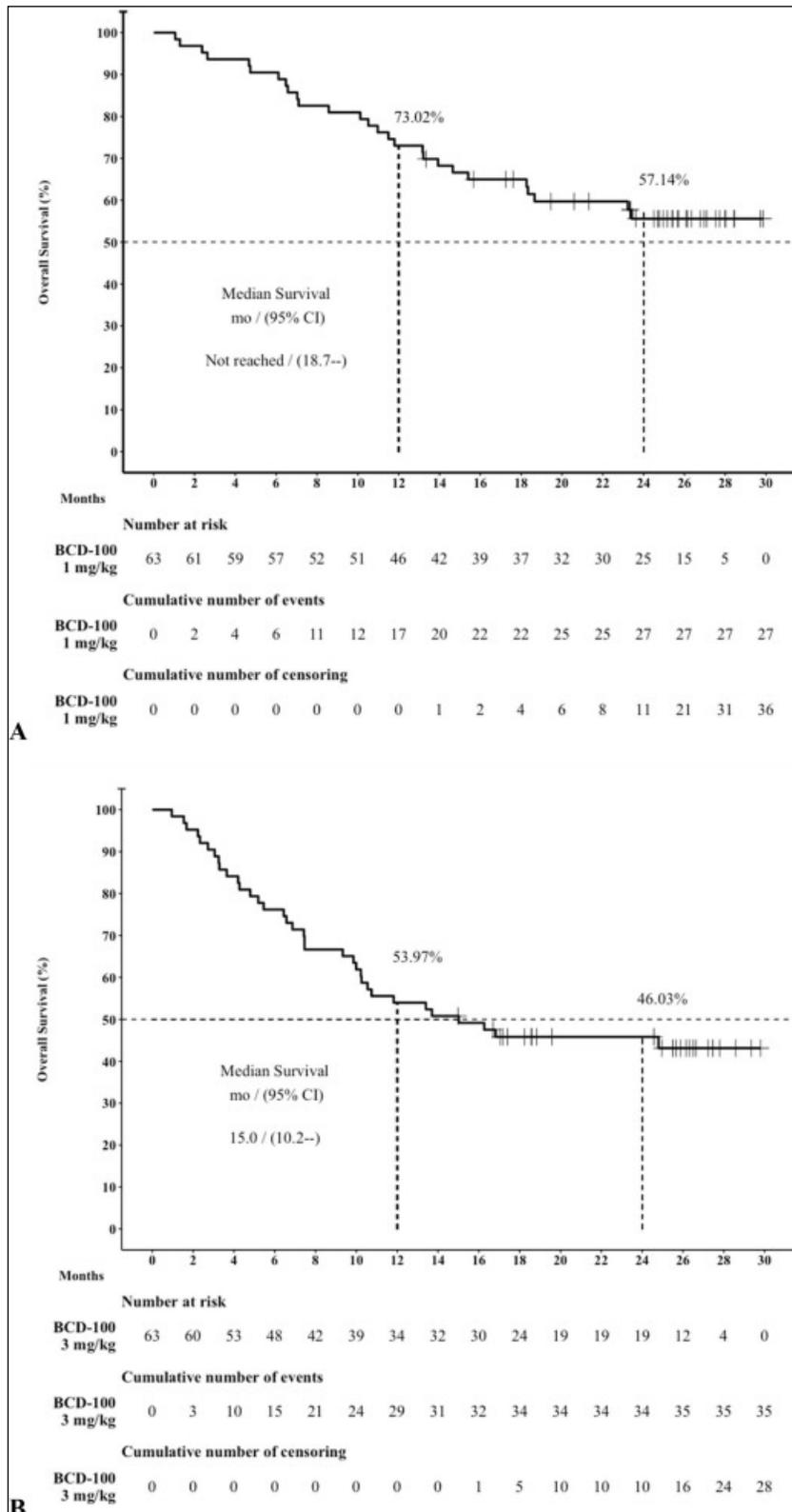


Рис. 2. (А-В) Графики Каплана — Мейера ОБ. (А) Пролголимаб, 1 мг/кг каждые 2 недели; (Б) пролголимаб, 3 мг/кг каждые 3 недели. CI = доверительный интервал [24]

Fig. 2. (A-B) Kaplan — Meyer's graphs overall survival rate. (A) Prolgolimab, 1 mg/kg every 2 weeks; (B) prolgolimab, 3 mg/kg every 3 weeks. CI = confidence interval [24]

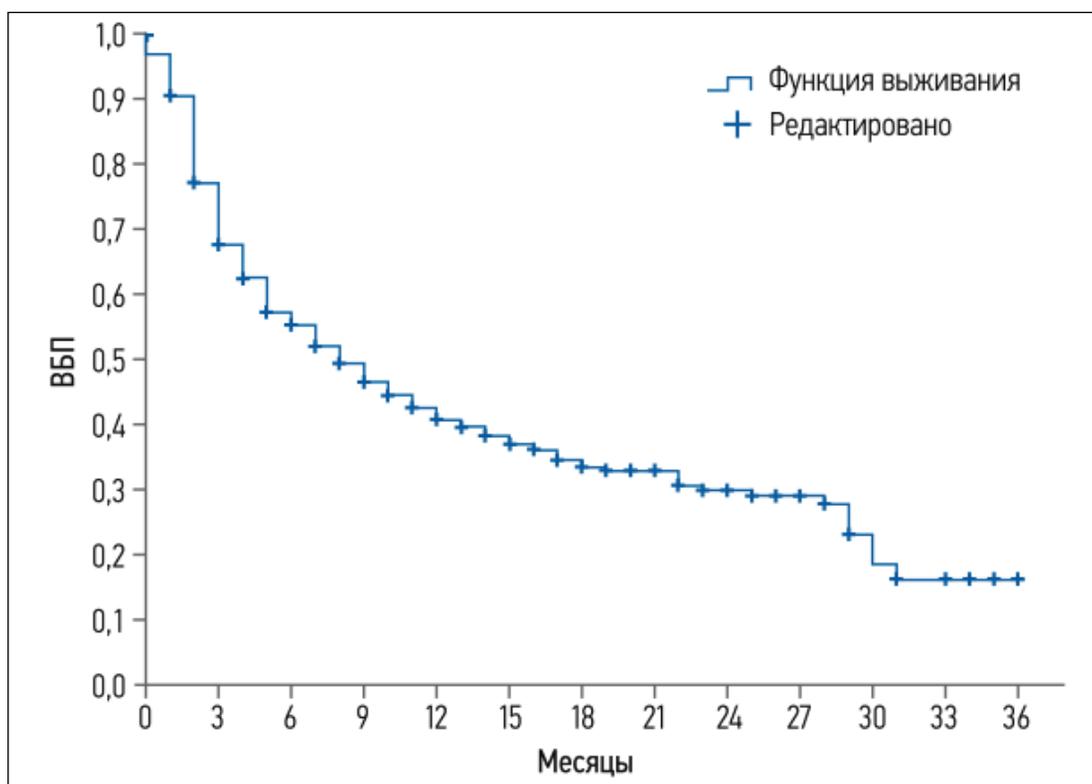


Рис. 3. ВБП для всех включенных пациентов вне зависимости от линии терапии [25]

Fig. 3. Progression-free survival for all included patients, regardless of the line of therapy [25]

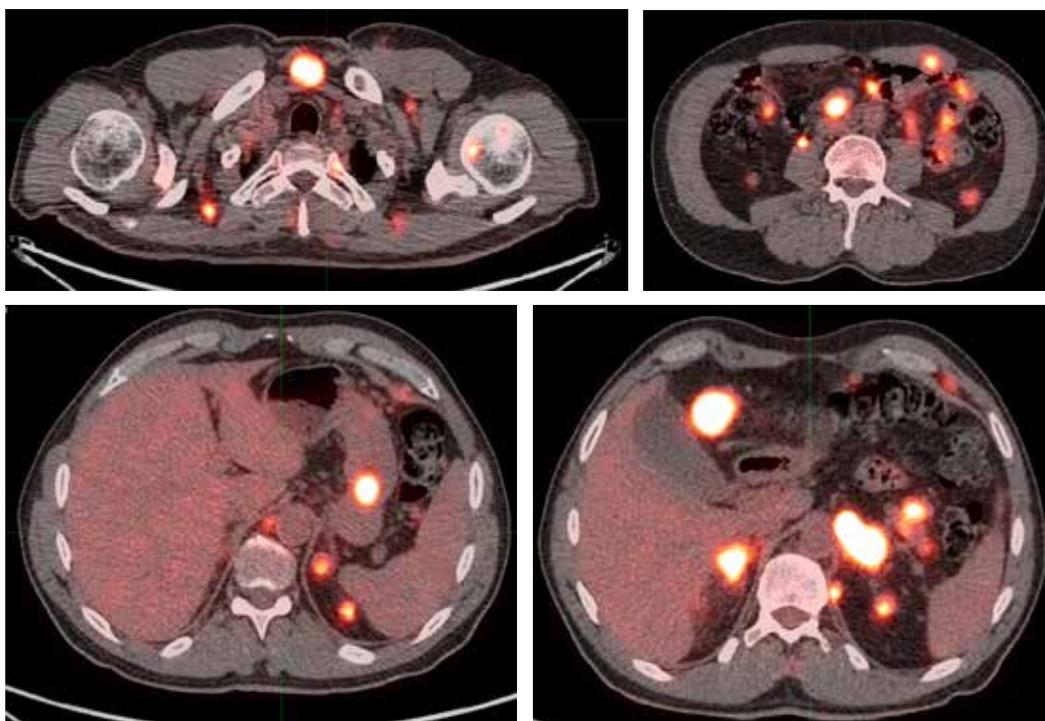


Рис. 4А-Г. Данные ПЭТ КТ до начала терапии. Множественные метастазы меланомы

Fig. 4A-G. PET CT data before the start of therapy. Multiple melanoma metastases

личенных шейных лимфузлов, в подмышечной области справа, чувство сдавления в грудной клетке, дискомфорт в эпигастральной области. В условиях Республиканского онкологического клинического диспансера диагноз верифицирован морфологически — метастаз меланомы в лимфоузел. По данным ПЭТ КТ картина диссеминированного метаболически активного злокачественного процесса с поражением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, легких, костей, печени, почек, желудка, 12-перстной кишки, абдоминальной, тазовой, паранефральной клетчатки, мягких тканей туловища и шеи (рис. 4А-Г). Сумма размеров целевых очагов составила на момент установления диагноза 214 мм.

На момент обращения статус по ECOG 1 балл, уровень ЛДГ 344 Ед/л (выше верхней границы нормы), в анализах анемия I ст. (гемоглобин 104 г/л). Других клинически значимых отклонений не отмечено. По данным МРТ головного мозга метастатического поражения не выявлено. По данным ЭХО КГ фракция выброса левого желудочка 61%.

Таким образом, установлен диагноз: метастазы меланомы из невыявленного первичного очага ст. IV ТХNХM1. Из сопутствующей патологии следует отметить наличие хронической обструктивной болезни легких, пациент курильщик со стажем более 20 лет. Аутоиммунных заболеваний в анамнезе не отмечено.

Проведено молекулярно генетическое тестирование, мутаций в генах BRAF V600E и C-kit не выявлено.

20.04.2022 года пациент начал иммунотерапию в режиме пролголимаб 1 мг/кг в/в в 1-й день; цикл 14 дней.

На контрольном ПЭТ КТ от 07.07.2022 года отмечен значительный регресс множественных очагов гиперфиксации ФДГ в мягких тканях туловища, внутренних органах, множественных очагов повышенной метаболической активности в костях скелета. Сумма размеров целевых очагов 87 мм. Констатирован частичный ответ после 6 курсов иммунотерапии пролголимабом (рис. 5А-Г).

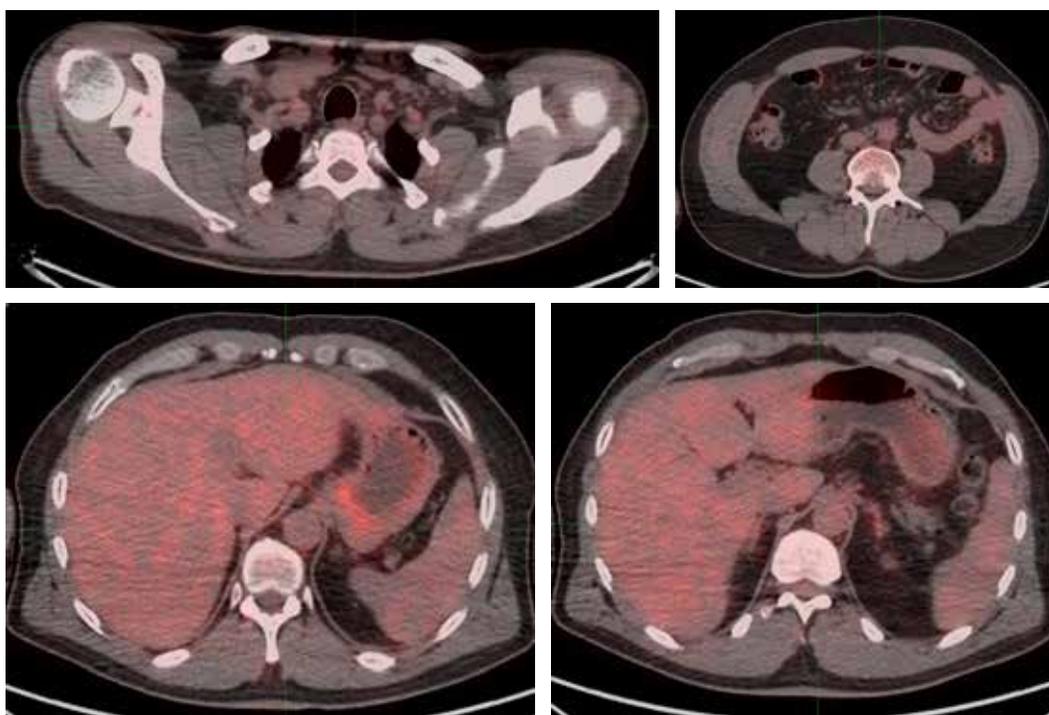


Рис. 5А-Г. Данные ПЭТ КТ после 6 курсов иммунотерапии. Частичный ответ
Fig. 5A-G. PET CT data after 6 courses of immunotherapy. Partial response

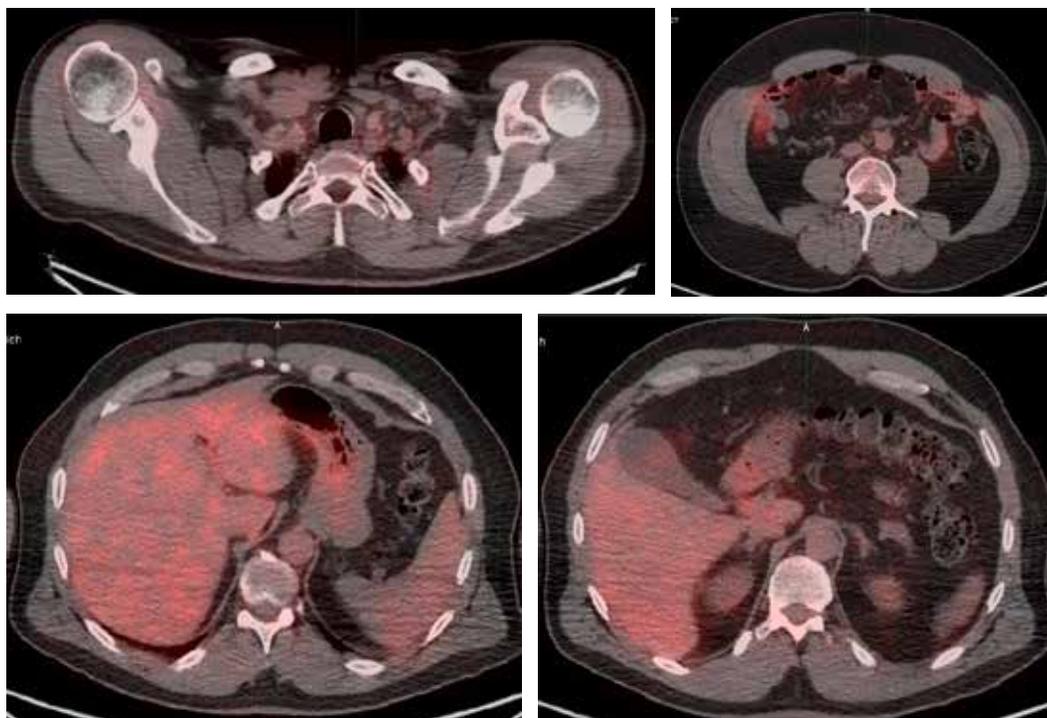


Рис. 6А-Г. Данные ПЭТ КТ после 2 лет иммунотерапии. Полный ответ
Fig. 6A-G. PET CT data after 2 years of immunotherapy. The full answer

Пациент продолжил иммунотерапию пролголимабом. На фоне терапии отмечен гипотиреоз I ст., клинически не выражен. Купирован приемом L-тироксина.

В настоящее время проведено 59 курсов иммунотерапии пролголимабом. По данным контрольного ПЭТ КТ от 12.06.2024 года констатирован полный ответ (рис. 6А-Г).

Таким образом, пациент в настоящее время продолжает терапию пролголимабом.

Обсуждение

Возможности терапии метастатической меланомы в настоящее время перетерпели значительные изменения. Введение в клиническую практику ИКТ и таргетной терапии позволили существенно улучшить результаты лечения данной группы пациентов.

Пациенту с большой опухолевой нагрузкой (сумма таргетных очагов более 200 мм), без мутаций в генах BRAF и C-kit в первой линии рассмотрены различные виды как моно, так и комбинированной иммунотерапии.

В мета-анализ, опубликованный в 2022 г., были включены девять рандомизированных исследований с 2015 по 2021 гг. [26]. В этих девяти исследованиях приняли участие в общей сложности 4150 пациентов. Проводилось сравнение ниволумаба и ипилимумаба, а также монотерапии этими препаратами.

Данные по ОВ были представлены в шести включенных исследованиях. В двух исследованиях получены данные по ОВ в комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом в сравнении с монотерапией ниволумабом и в четырех исследованиях опубликованы результаты сравнения комбинированного режима и ипилимумаба [27-30]. Результаты по ОВ при комбинированной иммунотерапии были лучше, чем при монотерапии с HR 0,65, 95% ДИ [0,53, 0,79] и были статистически значимы ($p < 0,0001$). Результаты по ВБП были опубликованы в семи исследованиях. ВБП на комбинированной терапии оказалось лучше, чем при моно-

терапии с HR 0,48, 95% ДИ [0,38, 0,60] и были статистически значимы ($p < 0,0001$). ЧОО при комбинированной терапии отмечена в большем количестве случаев, чем при монотерапии с HR 2,15, 95% ДИ [1,63, 2,84] и было статистически значимым ($p = < 0,00001$).

Таким образом, было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии над монотерапией ИКТ. Но сдерживающим фактором для назначения комбинации ниволумаба и ипилимумаба является безопасность. В приведенном мета-анализе любые нежелательные явления, связанные с лечением, были описаны в восьми исследованиях. Нежелательные явления высокой степени были описаны во всех девяти исследованиях.

Частота всех типов нежелательных явлений была выше в группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. Нежелательные явления тяжелой степени в группе комбинированной терапии были описаны в семи исследованиях [28-31] и частота нежелательных явлений высокой степени тяжести оказалась выше при терапии ипилимумабом с ниволумабом.

В исследовании MIRACULUM большинство нежелательных явлений (63,9%) в течение 1-летнего наблюдения были зарегистрированы в первые 3 месяца лечения. Частота возникновения нежелательных явлений любой степени, связанных с лечением, была схожей в группах 1 мг/кг раз в две недели и 3 мг/кг раз в три недели, 55,6% и 54,0% соответственно. Нежелательные явления, связанные с лечением, III или выше степени были зарегистрированы у 12,7% и 3,2% па-

циентов в группах 1 мг/кг раз в две недели и 3 мг/кг раз в три недели соответственно [23].

Пациенту была назначена монотерапия пролголимабом так же с учетом профиля безопасности. На фоне терапии не было зарегистрировано тяжелых нежелательных явлений. Субклинический гипотиреоз I ст., купирован приемом L-тироксина и не потребовал отмены пролголимаба.

Ожидаемый эффект на терапии пролголимабом был получен в ближайшие три месяца терапии. В исследовании MIRACULUM в группе 1 мг/кг раз в две недели полные ответы были зарегистрированы в 7,9% случаев [23]. В приведенном клиническом наблюдении также подтвержден полный ответ.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует достаточно быстрый, стойкий полный ответ на иммунотерапию пролголимабом у пациента с метастатической меланомой без драйверных мутаций.

Отмечен минимум нежелательных явлений, включая серьезные. Удовлетворительная переносимость, отсутствие значимой токсичности позволяют применять терапию пролголимабом во всех возрастных подгруппах пациентов, включая пожилой контингент с соматической патологией.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Clark W.H., Jr., Elder D.E., Guerry D., et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma // Hum. Pathol. — 1984. — 15 (12). — P. 1147-1165.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ

- им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. — 236 с.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.

4. Потекаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008-2018 гг.) // Клиническая дерматология и венерология. — 2020. — 19 (6). — С. 810-816.
5. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 1993. — 85. — P. 622-632.
6. Bronte V. and Mocellin S. Suppressive influences in the immune response to cancer // J. Immunother. — 2009. — 32. — P. 1-11.
7. Mellman I., Coukos G. and Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age // Nature. — 2001. — 480. — P. 480-489.
8. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. — 2012. — 12. — P. 252-264.
9. Shah V., Panchal V., Shah A., et al. Immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma therapy (Review) // Med. Int. (Lond). — 2024. — Feb 9. — 4 (2). — 13. doi: 10.3892/mi.2024.137. PMID: 38410760; PMCID: PMC10895472
10. Hanaizi Z., van Zwieten-Boot B., Calvo G., et al. The European medicines agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: Summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use // Eur. J. Cancer. — 2012. — 48. — P. 237-242.
11. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. — 2010. — 363. — P. 711-723.
12. Phan G.Q., Yang J.C., Sherry R.M., et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2003. — 100. — P. 8372-8377.
13. Tarhini A.A. Tremelimumab: A review of development to date in solid tumors // Immunotherapy. — 2013. — 5. — P. 215-229.
14. Amarnath S., Mangus C.W., Wang J.C.M., et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T-cells // Sci Transl. Med. — 2011. — 3. — 111ra120.
15. Spranger S., Spaapen R.M., Zha Y., et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells // Sci Transl. Med. — 2013. — 5. — 200ra116.
16. Sun Z., Fourcade J., Pagliano O., et al. IL10 and PD-1 cooperate to limit the activity of tumor-specific CD8+ T cells // Cancer Res. — 2015. — 75. — P. 1635-1644.
17. Zou W. and Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment // Nat. Rev. Immunol. — 2008. — 8. — P. 467-477.
18. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P., et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands // J. Immunol. — 2008. — 181. — P. 6738-6746.
19. Yang J., Riella L.V., Chock S., et al. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo // J. Immunol. — 2011. — 187. — P. 1113-1119.
20. Wang D., Wang T., Liu J., et al. Acid-activatable versatile micelleplexes for PD-L1 blockade-enhanced cancer photodynamic immunotherapy // Nano Lett. — 2016. — 16. — P. 5503-5513.
21. Оганесян Л.В., Карнаухов Н.С., Феоктистова П.С. Новое в иммунотерапии метастатической меланомы: пролголимаб в клинической практике (собственный опыт) // Современная онкология. — 2023. — 25 (3). — С. 325-328. doi: 10.26442/18151434.2023.3.202382
22. Строяковский Д.Л. Клиническое исследование MIRACULUM: результаты эффективности пролголимаба при метастатической меланоме на протяжении 3 лет наблюдения // Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». — 2021.
23. Tjulandin S.A., Fedyanin M., Demidov L.V., et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma // Annals of Oncology. — 2019. — 30. — xi44. doi: 10.1093/annonc/mdz451.027
24. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // Eur. J. Cancer. — 2021. — May. — 149. — P. 222-232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.030. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33872982
25. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э. и соавт. Финальные данные по эффективности исследования FORA «FORteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России // Современная онкология. — 2024. — 26 (1). — С. 20-34. doi: 10.26442/18151434.2024.1.202617
26. Pradeep J., Win T.T., Aye S.N., Sreeramareddy C.T. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Malignant Melanoma: A Meta-Analysis on Monotherapy Vs Combination Therapy // J. Cancer. — 2022. — Aug 8. — 13 (10). — P. 3091-3102. doi: 10.7150/jca.72210. PMID: 36046644; PMCID: PMC9414012

27. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma // *Nat. Med.* — 2018. — 24. — P. 1649-1654.
28. Hodi F.S., Chesney J., Pavlick A.C., et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — 17. — P. 1558-1568.
29. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — 381. — P. 1535-1546.
30. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — 377. — P. 1345-1356.
31. NCT02731729. Ipilimumab vs Ipilimumab plus Nivolumab in patients with stage III-IV melanoma who have progressed or relapsed on PD-1 inhibitor therapy. Accessed June 2, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02731729>.

© А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскарров, Л.К. Закирова, Н.И. Султанбаева, А.А. Измайлов, 2024
УДК 616.24-006.6-033.2-08 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-3-122-132

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ROS1-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ROS1 ТРАНСЛОКАЦИЕЙ

А.Ф. Насретдинов¹, А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Р.Т. Аюпов¹, Г.А. Серебренников¹,
В.Е. Аскарров¹, Л.К. Закирова¹, Н.И. Султанбаева¹, А.А. Измайлов¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH ROS1 TRANSLOCATION

A.F. Nasretdinov¹, A.V. Sultanbaev^{1,2}, Sh.I. Musin¹, K.V. Menshikov^{1,2}, R.T. Ayupov¹, G.A. Serebrennikov¹,
V.E. Askarov¹, L.K. Zakirova¹, N.I. Sultanbaeva¹, A.A. Izmailov¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Султанбаев Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Sultanbaev Aleksandr V. — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of anticancer drug therapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Реферат. В терапии EGFR и ALK позитивных случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) существует значительное число вариантов таргетных опций. С ROS1 позитивным раком легкого ситуация с таргетной терапией гораздо скромнее. В большинстве регионов России доступен лишь один кризотиниб, и после прогрессии на нем вариантов таргетной терапии практически не остается. Известными ROS1 ингибиторами являются кризотиниб, энтректиниб и не встречающийся в России репотрентиниб. Препарат лорлатиниб не имеет регистрации по лечению ROS1 позитивных опухолей, однако в зарубежных рекомендациях он встречается как вариант последующей линии терапии после прогрессии на уже ранее названных ИТК. В данной статье мы рассматриваем эффективность известных ROS1 ингибиторов, а также приводим клинический случай лечения ROS1 позитивного пациента с применением лорлатиниба в качестве одной из последующих после кризотиниба линий терапии. Пациент прошел последовательно 6 линий терапии, в настоящее время, на сентябрь 2024 г., эффективной остается 6 линия терапии. Лорлатиниб в 5 линии показал частичный противоопухолевый ответ, однако всего 5-месячную беспрогрессивную выживаемость (ВБП). Токсичность лорлатиниба проявилась в виде гиперхолестеринемии и набора веса, что было ожидаемым спектром побочных явлений. Явлений токсичности в отношении центральной нервной системы зарегистрировано не было.

Ключевые слова: НМРЛ, рак легкого, драйверные мутации, ROS1, кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб.

Abstract. There are a significant number of targeted options in the treatment of EGFR and ALK positive cases of non-small cell lung cancer (NSCLC). The situation with targeted therapy for ROS1 positive lung cancer is much more modest. In most regions of Russia, only crizotinib is available, and after progression on it, there are practically no targeted therapy options left. Known ROS1 inhibitors are crizotinib, entrectinib and repotrectinib, which is not available in Russia. The drug lorlatinib is not registered for the treatment of ROS1 positive tumors, but in foreign recommendations it is found as an option for the next line of therapy after progression on the previously mentioned TKIs. In this article, we consider the effectiveness of known ROS1 inhibitors, and also present a clinical case of treating a ROS1 positive patient with lorlatinib as one of the next lines of therapy after crizotinib. The patient underwent 6 lines of therapy sequentially, currently, as of September 2024, the 6th line of therapy remains effective.

Lorlatinib in the 5th line showed a partial antitumor response, but only a 5-month progression-free survival (PFS). Lorlatinib toxicity manifested itself in the form of hypercholesterolemia and weight gain, which was an expected spectrum of side effects. No toxicity events in relation to the central nervous system were registered.

Key words: NSCLC, lung cancer, driver mutations, ROS1, crizotinib, entrectinib, lorlatinib.

Рearанжировка ROS1, встречаемая примерно в 1-2% случаев среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого и является одной из часто определяемых генетических aberrаций в мире наряду с EGFR и ALK [1]. ROS1 слияния чаще всего включают в себя CD74 варианты (CD74-ROS1), реже встречаются варианты: SDC, EZR, SLC34A2, ZCCH и др. [2]. Чаще всего портрет пациента с ROS1 позитивным раком легкого складывается из следующих характеристик: относительно молодой возраст, отсутствие курения в анамнезе, TTF позитивная аденокарцинома высокой степени дифференцировки, часто с внеклеточным слизееобразованием [3]. Существующие таргетные препараты позволяют успешно контролировать ROS1-позитивную опухоль, что нашло отражение во всех известных клинических рекомендациях.

Самым распространенным в Российской Федерации антиROS1 таргетным препаратом является кризотиниб. 11 марта 2016 года FDA (US Food and Drug Administration) одобрило кризотиниб для лечения c-ros oncogene 1 (ROS1)-позитивного НМРЛ [4]. В исследовании PROFILE1001 53 пациента с НМРЛ и известной ROS1 транслокацией получили кризотиниб с медианой длительности терапии в 22,4 месяца. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 72% (95% доверительный интервал (ДИ)), 58% по 83%, включая 6 полных ответов, 32 случая частичного ответа и 10 пациентов со стабилизацией заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 19,3 месяца, а медиана общей выживаемости (ОВ) была зарегистрирована на уровне 51,4 месяца [5]. При этом, несмотря на то, что кризотиниб также является антиALK агентом, эффект кризотиниба в ROS1 мутированных линиях почти в

5 раз сильнее, нежели при ALK транслокациях, особенно при CD74-ROS1 мутациях [2, 6]. Безопасность применения кризотиниба также делает его более предпочтительной терапией, нежели стандартная цитостатическая терапия. Среди побочных эффектов кризотиниба самым частым оказалось повышение ферментов печени (69,2%), расстройства зрения (61,5%), отеки конечностей (30,8%), запоры (23,1%), а самым частым нежелательным явлением 3 степени токсичности оказалось увеличение интервала QTc — 15,4% [7]. Долгое время кризотиниб оставался единственной таргетной опцией при ROS1-позитивном НМРЛ.

К сожалению, любая терапевтическая линия в онкологии заканчивается формированием резистентных к лечению опухолевых клонов. В кризотиниб-резистентных ROS1-позитивных опухолях чаще всего встречается мутация резистентности G2032R, и намного реже S1986Y/F, L2026 M, D2033N и S1986F [8, 9].

Относительно недавно в клинических рекомендациях появился новый терапевтический агент энтректиниб. Энтректиниб является мультикиназным ингибитором с активностью против ROS1 [10]. Однако в отношении ROS1 опухолевых линий в эксперименте энтректиниб оказался в 40 раз более активным, чем кризотиниб [11]. В корзиночных исследованиях STARTRK-2, STARTRK-1 и ALKA-372-001 энтректиниб получали 32 ROS1-позитивных пациента: ЧОО составила 78% (25/32), интракраниальная ЧОО — 83,3% (5/6), медиана длительности ответа составила 28,6 месяцев (95% ДИ, 6,8-34,8), а медиана ВБП составила 29,6 месяцев (95% ДИ: 7,7-36,6) [12]. Несмотря на рекомендации по применению энтректиниба в слу-

чае неудачи лечения на кризотинибе, до сих пор его роль во второй линии таргетной терапии остается неясной — энтректиниб не показывал эффективности против большинства распространенных кризотиниб-резистентных мутаций, включая привратниковую мутацию (the gatekeeper mutation) L2026M и мутации растворяющего фронта G2032R и D2033N [11, 13, 14]. При этом самым распространенным механизмом резистентности к энтректинибу является активация обходных сигнальных путей, например с появлением KRAS G12C мутации [15].

В зарубежных рекомендациях в качестве возможной таргетной терапии, имеющей активность в отношении ROS1, также указывается мало известный нам ROS1/TRK/ALK ингибитор репотректениб — в клинических исследованиях он даже показал определенную эффективность у пациентов с ROS1 G2032R мутацией [16]. Однако ввиду отсутствия регистрации на территории Российской Федерации более интересной становится опция применения относительно нового тирозинкиназного ингибитора лорлатиниба.

Лорлатиниб — пероральный обратимый, АТФ-конкурентный ИТК при ALK и ROS1 транслокациях [17]. В доклинических моделях лорлатиниб продемонстрировал эффективность в отношении ROS1 позитивных клеточных линий, в том числе с резистентной ко многим уже существующим ингибиторам мутации G2032R [18]. Рекомендации, указывающие на возможность применения лорлатиниба в качестве следующей линии терапии после прогрессии на кризотинибе или энтректинибе, основываются на результатах нескольких исследований 1-2 фазы [19, 20]. Средняя продолжительность наблюдения противоопухолевого ответа составила 21,1 месяца, у 13 из 21 пациентов ранее не получавших ИТК и у 14 из 40 пациентов после прогрессии на ИТК наблюдался объективных ответ. Интракраниальный ответ был зарегистрирован у 7 из 11 ИТК-не получавших па-

циентов и у 12 из 24 пациентов, получивших ИТК [20]. Оценка безопасности лорлатиниба была продемонстрирована в проведенных крупных исследованиях — лорлатиниб несколько отличается по профилю токсичности от привычных нежелательных явлений, наблюдаемых при таких ингибиторах как кризотиниб, алектиниб, церитиниб, часто применяемых при ALK мутациях. Самыми частыми нежелательными явлениями оказались гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, отеки, набор веса и периферические нейропатии [21]. Однако одним из самых интересных побочных эффектов препарата является воздействия на центральную нервную систему. Встречаемость таких явлений варьируется в 35-39% случаев и включает в себя: когнитивные нарушения (17,8-23,7%), изменение настроения (14,9-21%), нарушение речи (4,7-9,5%), а также психотические эффекты (1,8-6,4%) такие как визуальные и звуковые галлюцинации и паранойя [22]. Несмотря на необычный спектр нежелательных явлений, большинство из них не превышало 1-2 степень токсичности и хорошо управлялись. Таким образом, лорлатиниб потенциально может использоваться для лечения ROS1 позитивных пациентов, спродигрессировавших на терапии ИТК, применяемых в первой линии.

Материал и методы

Приводится описание клинического случая лечения пациента в Республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Уфы. Пациент получал лечение в рамках ОМС и региональной льготы в нескольких медицинских учреждениях. Все исследования динамики выполнены в рамках рутинной практики с помощью компьютерной томографии со стандартным внутривенным контрастированием.

Клинический случай

Пациент К., 1961 г.р., обратился за медицинской помощью в частную клинику весной 2020 года в связи с жалобами на нара-

стающую одышку, боли в грудной клетке справа, постоянный кашель в положении лежа. Пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки 20.04.2020, по результатам которой отмечено наличие правостороннего субтотального гидроторакса, внутригрудной лимфоаденопатии, субплевральных очагов в верхней доле правого легкого. По результатам КТ пациент направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер. В онкологическом диспансере проведен торакоцентез справа — цитологически в плевральной жидкости обнаружены опухолевые клетки.

07.05.2020 — проведена бронхоскопия: диффузный двусторонний хронический бронхит. Умеренное сдавление просвета В4 справа без нарушения проходимости.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 07.05.2020 метастатическое поражение головного мозга исключено.

08.05.2020 проведена позитронно-эмиссионная КТ (ПЭТ/КТ): данные метаболически активного объемного образования в корне правого легкого (неопластический процесс). Множественные очаги в правом легком с повышенной метаболической активностью ФДГ (Mts). Неравномерное утолщение, множественные узелки по плевре справа с патологической гиперфиксацией РФП (вторичного генеза — Mts). Внутригрудная, аксиллярная лимфаденопатия справа с гиперфиксацией РФП (Mts). Правосторонний гидропневмоторакс. Метаболически активный Mts в передний отрезок 9 ребра справа.

22.05.2020 проведена видеоторакоскопия справа с биопсией опухоли.

Гистологическое заключение: аденокарцинома легкого высокой степени злокачественности (преобладает солидный компонент).

По результатами дообследования выставлен окончательный диагноз: рак средней доли правого легкого, ст. IV T2bN1M1b гр. II. МТС в легкое, плевру, 9 ребро.

С 05.2020 по 09.2020 проведено 6 курсов по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АUC 5 + Бевацизумаб 15 мг/кг 1 р./3 недели.

По данным динамического КТ 22.07.2023 — положительная динамика. КТ картина центрального ВI. верхней доли правого легкого с множественными mts по плевре правого легкого, вероятным mts в правый бронхопульмональный лимфоузел, в динамике частичный регресс, уменьшение размеров центрального ВI. Внутригрудная, правосторонняя подмышечная лимфоаденопатии. Правосторонний гидропневмоторакс, в динамике увеличение количества выпота.

Следующий КТ контроль 21.09.2020: динамика от 22.07.2020 — стабилизация, уменьшение плеврита справа, незначительное уменьшение размера участка уплотнения в верхней доле правого легкого.

С 09.2020 по 05.2021 пациенту проводилась поддерживающая терапия в режиме пеметрексед.

По результатам контрольного КТ 01.06.2021 отмечается: Пневмофиброз. Аденопатия бронхопульмональных лимфоузлов справа. Правосторонний плеврит. В сравнении с исследованием от 03.03.2021 визуально стабильно.

Далее пациент наблюдался по сентябрь 2021, когда по результатам очередной КТ была выставлена прогрессия заболевания: в корне правого легкого тяжистые уплотнения с неровными контурами, широко выстилающиеся по междолевой плевре, толщиной в сагиттальной плоскости до 12 мм, тянущиеся к передней и задней костальной плевре (без динамики). В левой доле печени определяется гиподенсивное образование плотностью 47 ед. НУ, размером 22x27 мм, с четкими неровными контурами, накапливает КВ до 71 ед. НУ преимущественно по периферии.

По результатам молекулярно-генетического тестирования в материале опухоли пациента выявлена транслокация ROS1.

С сентября 2021 г. пациент начал терапию кризотинибом в дозе 250 мг 2 р./сутки. Контроль по КТ 01.11.2021 указал на положительную динамику в виде уменьшения размеров метастаза в печени 19x17 мм (ранее 22x27 мм). Пациент продолжал лечение кризотинибом. КТ контроль 25.01.2022 и 05.05.2022 указал на постепенное уменьшение размеров очага в левой доли печени 19x17 мм -> 15x16 мм -> 14x15 мм. Согласно критериям RECIST 1.1 наилучший ответ соответствовал частичному ответу.

Однако 06.10.2022 по данным КТ была зарегистрирована прогрессия в виде увеличения размеров опухоли в левой доли печени 14x15 мм -> 57x72 мм и появления очага по брюшине на уровне гипогастрия справа 12x10 мм.

Исходя из анамнеза лечения пациента была предложена следующая линия квартет Атезолизумаб 1200 мг + Бевацизумаб 15 мг/кг + Карбоплатин АУС 6 + Паклитаксел 200 мг/м² 1 р./3 недели. С 10.2022 по 12.2022 проведено 4 курса химиотерапии в реко-

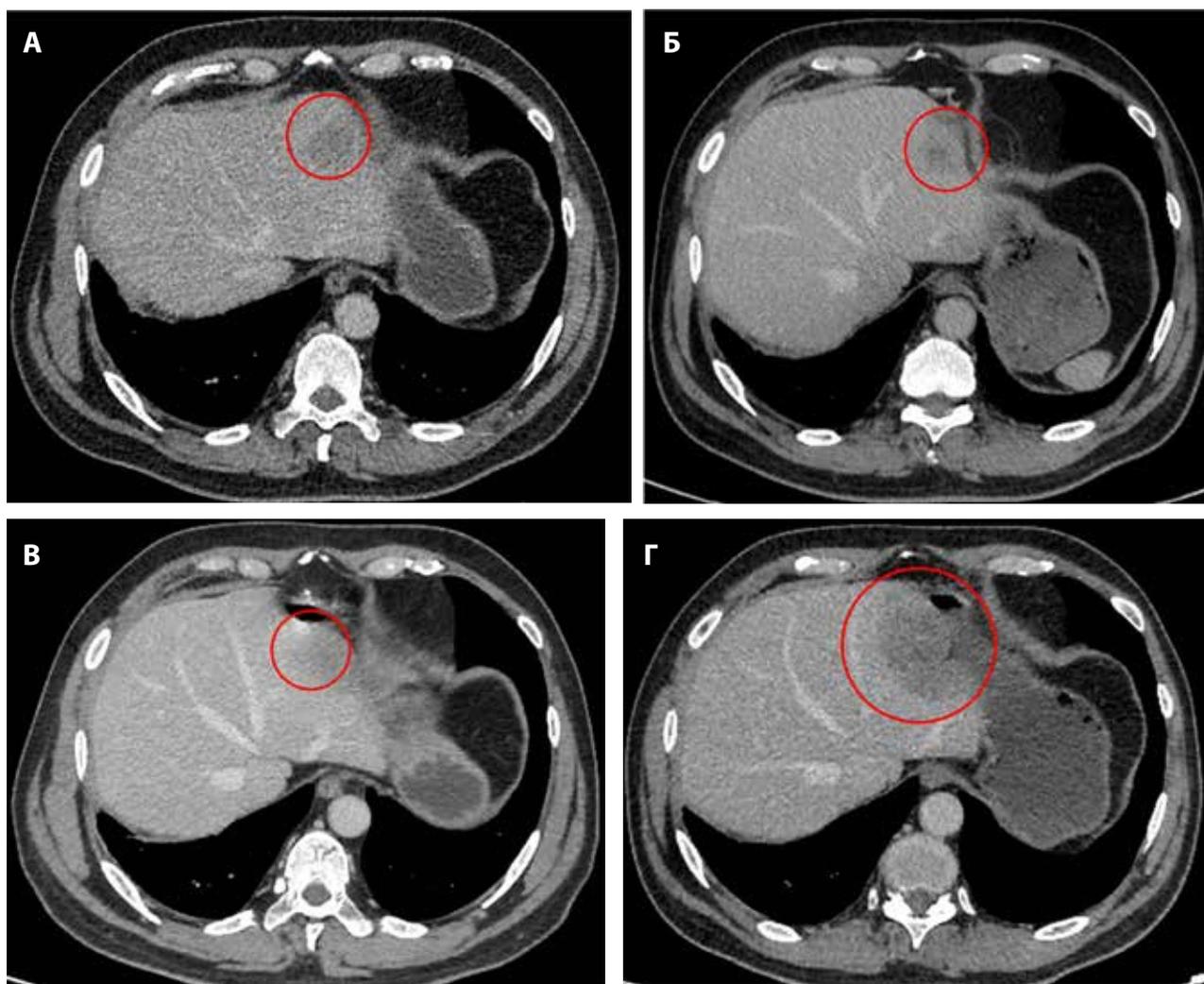


Рис. 1. Изменения метастатического очага в печени на фоне терапии кризотинибом: А — до терапии, Б — через 3 месяца терапии, В — через 6 месяцев терапии, Г — через год терапии

Fig. 1. Changes in the metastatic focus in the liver during therapy with crizotinib: A — before therapy, B — after 3 months of therapy, C — after 6 months of therapy, D — after a year of therapy

мендованном режиме. С 01.2023 продолжил терапию в поддерживающем режиме Атезолизумаб 1200 мг + Бевацизумаб 15 мг/кг 1 р./3 недели. Контроль динамики 16.11.2022 указал на уменьшение размеров ранее регистрируемых образований в печени 72x57 мм -> 71x40 мм и образования по брюшине 12x10 мм -> 7x7 мм.

25.01.2023 Выполнено следующее контрольное КТ: отмечается изменение формы и размеров образования в печени 71x40 мм -> 24x90 мм, а также дальнейшее уменьшение размеров образования по брюшине 7x7 мм -> 5x5 мм.

Оценивая изменения по RECIST 1.1 увеличение размеров целевых очагов соответствовало 21%, что соответствует прогрессии. Однако, после обсуждения, учитывая отсутствие клинического ухудшения, а также учитывая, что общий объем опухоли по КТ ска-

нам не изменился, динамика оценена как стабильная и пациенту рекомендовано продолжение терапии в прежнем режиме.

05.05.2023 проведен очередной КТ контроль: по брюшине очаг не визуализируется, в печени образование с незначительным увеличением 24x90 мм -> 30x98 мм. Заключение рентгенолога в сравнении с предыдущими данными — КТ картина стабильная.

Пациент продолжил терапию в прежнем режиме Атезолизумаб + Бевацизумаб.

10.08.2023 КТ контроль указал на прогрессию болезни в виде появления множественных очагов в правой доле печени от 4-6 мм до 7-12 мм местами сливного характера. Ранее регистрируемый очаг в левой доле печени сохраняет свои размеры 30x98 -> 31x98 мм.

После консультации в федеральном центре пациенту предложена таргетная терапия

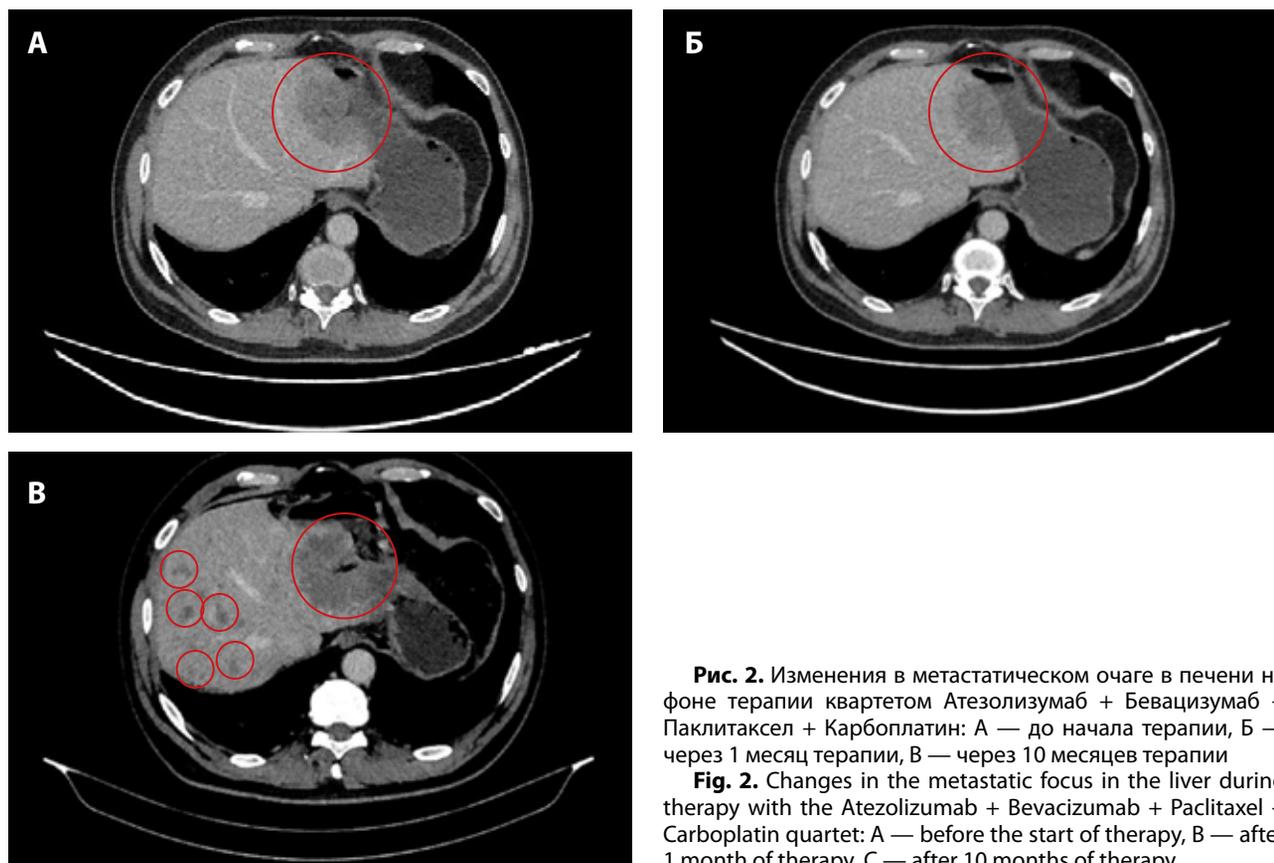


Рис. 2. Изменения в метастатическом очаге в печени на фоне терапии кваттетом Атезолизумаб + Бевацизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин: А — до начала терапии, Б — через 1 месяц терапии, В — через 10 месяцев терапии

Fig. 2. Changes in the metastatic focus in the liver during therapy with the Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin quartet: A — before the start of therapy, B — after 1 month of therapy, C — after 10 months of therapy

в режиме лорлатиниб 100 мг в сутки, которую пациент начал с сентября 2024 года в рамках региональной льготы.

Для оценки эффективности 15.10.2023 проведена очередная КТ: очаг в левой доле печени уменьшился в размерах 31x98 мм -> 21x69 мм, множественные очаги в правой доле печени с уменьшением размеров таргетно 12x12 мм -> 9x9 мм. Общий ответ оценен как частичный ответ.

Пациент продолжил терапию лорлатинибом до января 2024 г., когда по данным КТ от 11.01.2024 была зарегистрирована прогрессия, согласно критериям RECIST1.1, в виде увеличения всех таргетных очагов в печени более 20%: в левой доле таргетно 21x69 мм -> 52x102x81 мм, в правой доле таргетно 9x9 мм -> 38x30 мм.

В связи с прогрессией, с января 2024 года пациент переведен на терапию карбоплатин

AUC 5 + пеметрексед 500 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг 1 р./3 недели. Третий цикл химиотерапии осложнился реакцией на введение карбоплатина в виде кратковременной потери сознания, падения давления. После того как все проявления реакции были купированы, пациент продолжил терапию в режиме цисплатин 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг. По завершении 6 циклов пациент переведен на терапию пеметрекседом 500 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг 1 р./3 недели в качестве поддерживающей терапии.

14.03.2024 — терапия показала свою эффективность по данным КТ — отмечался регресс всех ранее регистрируемых очагов: в левой доле таргетно 52x102x81 мм -> 50x95x80 мм, в правой доле таргетно 38x30 мм -> 35x30 мм. Изменения размеров составило 8%, по RECIST 1.1 соответствует стабилизации болезни.

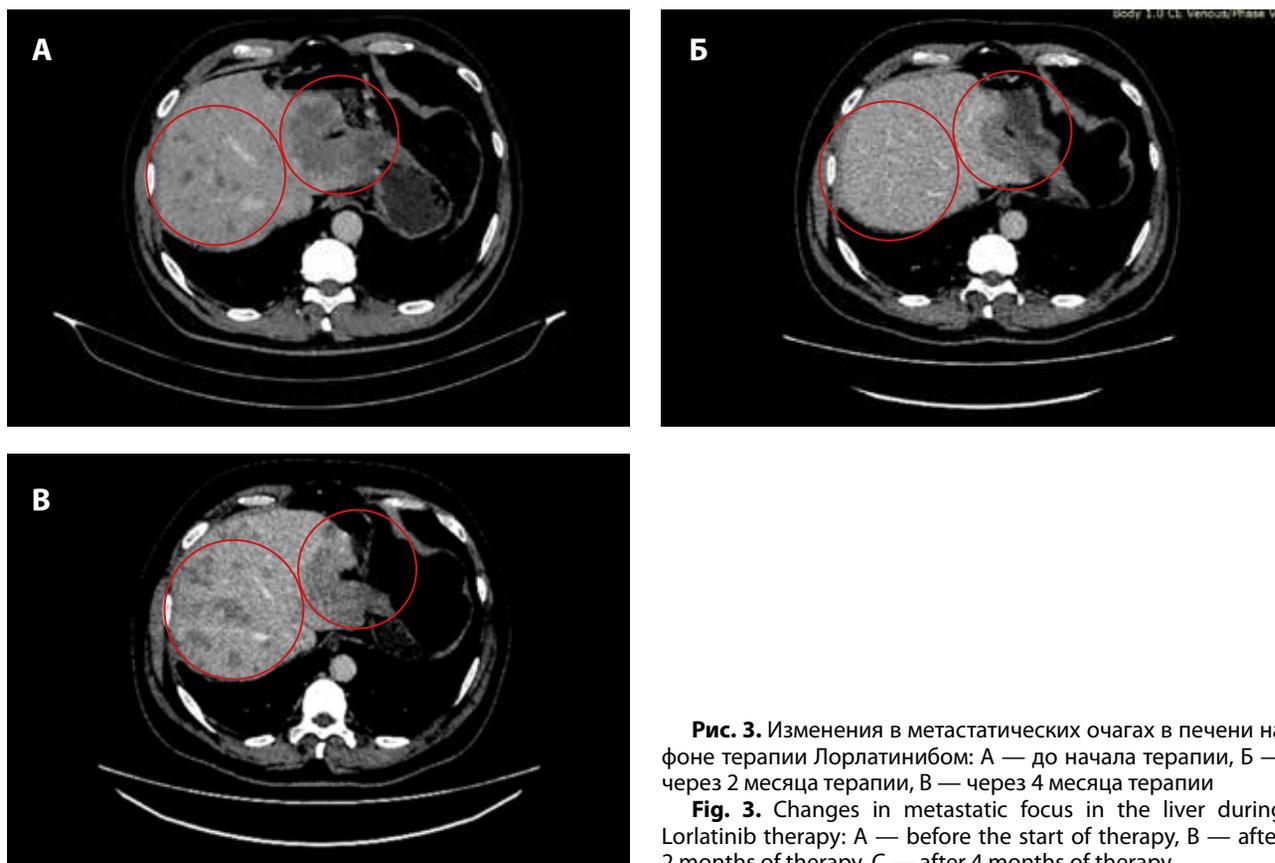


Рис. 3. Изменения в метастатических очагах в печени на фоне терапии Лорлатинибом: А — до начала терапии, Б — через 2 месяца терапии, В — через 4 месяца терапии

Fig. 3. Changes in metastatic focus in the liver during Lorlatinib therapy: A — before the start of therapy, B — after 2 months of therapy, C — after 4 months of therapy

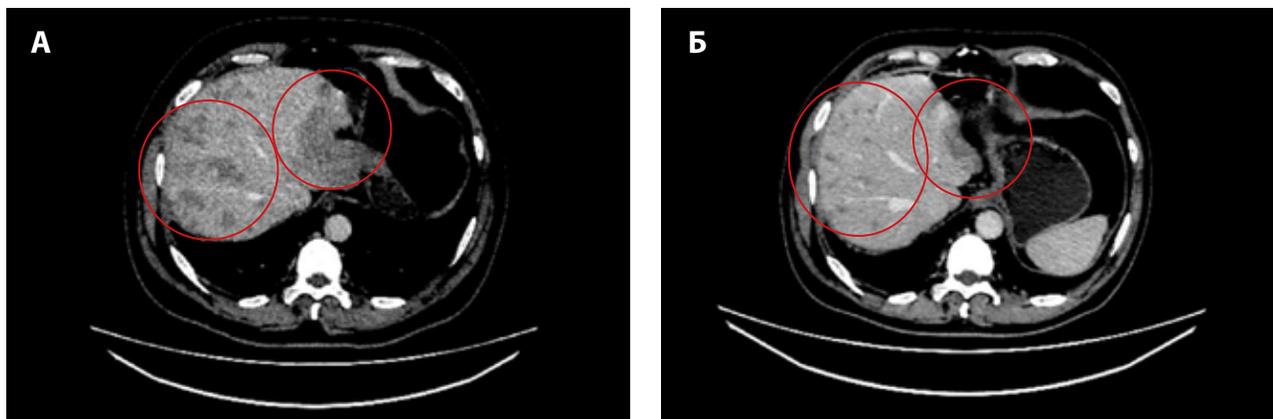


Рис. 4. Изменения в метастатических очагах в печени на фоне терапии платиновой комбинацией с пеметрекседом и бевацизумабом: А — до терапии, Б — через 8 месяцев терапии

Fig. 4. Changes in metastatic focus in the liver during platinum combination therapy with pemetrexed and bevacizumab: А — before therapy, В — after 8 months of therapy

По данным контрольного КТ в 10.06.2024 — отмечен дальнейший регресс очагов — в левой доле таргетно 52x102x81 мм -> 50x95x80 мм -> 21x56x25 мм, в правой доле таргетно 38x30 мм -> 35x30 мм -> 34x13 мм. Уменьшение размеров таргетных очагов на 36% от начального уровня данной линии, что соответствует частичному ответу по RECIST 1.1.

Пациент продолжил поддерживающую противоопухолевую терапию до сентября 2024.

КТ контроль 29.08.2024 — в левой доле таргетно 52x102x81 мм -> 50x95x80 мм -> 21x56x25 мм -> 22x58x26 мм, в правой доле таргетно 38x30 мм -> 35x30 мм -> 34x13 мм -> 32x11 мм. Уменьшение размеров таргетных очагов на 36% от начального уровня данной линии — сохраняется частичный ответ по RECIST 1.1.

Во время лечения были отмечены следующие побочные эффекты — во время лечения кризотинибом отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ до 2 раз выше верхней границы нормы. Было купировано введением адemetионина в дозе 400 мг внутримышечно в течение 10 дней.

Во время терапии лорлатинибом отмечалось увеличение уровня холестерина крови до 2 степени токсичности. За время терапии

пациент набрал вес около 8% от изначальной массы тела.

По время терапии пеметрекседом и бевацизумабом была отмечена продолжительная тромбоцитопения 2 степени токсичности длительностью 2 недели.

Обсуждение

Ассоциация использования таргетной терапии при драйверных мутациях с высокой эффективностью и малой токсичностью делает применения тирозинкиназных ингибиторов предпочтительной опцией при НМРЛ. При ROS1 транслокациях стандартной и на данный момент самой доступной опцией является кризотиниб, в данном клиническом случае его эффективность показательна как в плане объективного ответа, так и по продолжительности терапии — 13 месяцев без признаков прогрессии болезни, при этом уже в последующей за стандартной химиотерапией линии. Терапия оказалась высокоэффективной и малотоксичной — за время наблюдался однократный подъем печеночных трансаминаз, который был достаточно легко купирован доступными гепатопротекторами. Эффект кризотиниба показателен, но вместе с тем вполне ожидаем у пациента с драйверной мутацией. Однако в связи

с прогрессией встал вопрос смены линии терапии, а учитывая длительность бесплатинового периода было решено вернуться к платиновым комбинациям. При EGFR мутации после прогрессии на осимертинибе предпочтительной опцией является квартет, включающий атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин [23]. Попытка достичь похожего успеха при ROS1 транслокации в данном клиническом случае, на наш взгляд, оказалась успешна — снижение опухолевой нагрузки наряду с 11-месячной беспрогрессивной выживаемостью — достаточно весомый вклад в лечении пациента уже в 4 линии терапии. В ситуации новой прогрессии интересной опцией оказалось применение лорлатиниба, хотя в российских рекомендациях он не упоминается в ROS1 позитивных опухолей, но упоминается в рекомендациях NCCN. В данном случае лорлатиниб оказался эффективной опцией с частичным ответом на лечение, однако продолжительность ответа оказалась не столь высока — прогрессия была зарегистрирована на 5 месяце терапии. На фоне терапии наблюдались явления токсичности, ранее указанной в клинических исследованиях — гиперхолестеринемия, набор веса. Побочные эффекты были контролируемы и, к счастью, влияния на центральную нервную систему отмечено не было. С прогрессией на лорлатинибе возможных опций стало меньше, однако, помня о том, что прямой прогрессии на платиновых комбинациях не было, оптимальным казалось предложение вернуться к платиновой комбинации с пеметрекседом и бевацизумабом. После первой линии терапии платиновым триплетом с паклитакселом и бевацизумабом при отсутствии прогрессии не совсем была понятна необходимость переключения на монорежим пеметрекседом

и нет данных о причине его отмены в мае 2021 г. Однако отсутствие прогрессии на этом варианте терапии сделали ретритмент с пеметрекседом эффективной опцией. Замена карбоплатина на цисплатин, в связи с развившейся аллергической реакцией, прошла удачно, и пациент успешно завершил 6 запланированных циклов с дальнейшей поддерживающей терапией — очередная линия дала пациенту еще 8 месяцев без прогрессии. Возможной следующей линией может стать противоопухолевый агент, ранее не использовавшийся в схеме, интересным также представляется попытка вернуться к терапии кризотинибом.

Заключение

ROS1 позитивные опухоли являются высокочувствительными к терапии специфическими таргетными препаратами и в первую очередь кризотинибом. Эта опция обязательна к рассмотрению в случае, если пациент ранее не получал подобного лечения. Энтректиниб — одна из новых зарегистрированных опций также может быть применена в случае доступности, однако ввиду данных о малой эффективности энтректиниба после кризотиниба, в случае прогрессии на последнем предпочтительным является рассмотрение других вариантов терапии. Лорлатиниб оказался эффективным в лечении ROS1 позитивной опухоли даже в 5 линии терапии, он имеет теоретическую доказательную базу и, несмотря на отсутствие данной опции в российских клинических рекомендациях, мы считаем, что препарат может рассматриваться при прогрессии на первой линии ставшего классическим ИТК типа кризотиниба или нового агента энтректиниба.

Литература

1. Bergethon K., Shaw A.T., Ou S. H., et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers // *Journal of Clinical Oncology*. — 2012. — 30 (8). — P. 863-870. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345>
2. Xu H., Zhang Q., Liang L., et al. Crizotinib vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer with different ROS1 fusion variants // *Cancer Medicine*. — 2020. — 9 (10). — P. 3328-3336. <https://doi.org/10.1002/cam4.2984>
3. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С. и др. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого при реаранжировке ROS1 // *Медицинский совет*. — 2017. — №6. — С. 51-55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-6-51-55>
4. Waterhouse D., Iadella L., Sura S., et al. Real-World Outcomes Among Crizotinib-Treated Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Community Oncology-Based Observational Study // *Targeted Oncology*. — 2022. — 17 (1). — P. 25-33. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00860-z>
5. Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.J., et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001 // *Annals of Oncology*. — 2019. — 30 (7). — P. 1121-1126. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>
6. Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J., et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer // *The New England Journal of Medicine*. — 2014. — 371 (21). — P. 1963-1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766>
7. Masuda K., Fujiwara Y., Shinno Y., et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with ROS1 rearranged non-small cell lung cancer: a retrospective analysis // *Journal of Thoracic Disease*. — 2019. — 11 (7). — P. 2965-2972. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.44>
8. Gainor J.F., Tseng D., Yoda S., et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // *JCO precision oncology*. — 2017. — PO.17.00063. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00063>
9. Facchinetti F., Lorient Y., Kuo M.S., et al. Crizotinib-Resistant ROS1 Mutations Reveal a Predictive Kinase Inhibitor Sensitivity Model for ROS1- and ALK-Rearranged Lung Cancers // *Clinical Cancer Research*. — 2016. — 22 (24). — P. 5983-5991. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0917>
10. Drilon A., Siena S., Ou S.I., et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1) // *Cancer Discovery*. — 2017. — 7 (4). — P. 400-409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>
11. Ardini E., Menichincheri M., Banfi P., et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications // *Molecular Cancer Therapeutics*. — 2016. — 15 (4). — P. 628-639. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0758>
12. Liu D., Offin M., Harnicar S., et al. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. — 2018. — 14. — P. 1247-1252. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147381>
13. Menichincheri M., Ardini E., Magnaghi P., et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ras Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2016. — 59 (7). — P. 3392-3408. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00064>
14. Ku B.M., Bae Y.H., Lee K.Y., et al. Entrectinib resistance mechanisms in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer // *Investigational New Drugs*. — 2020. — 38 (2). — P. 360-368. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00795-3>
15. Cargnelutti M., Corso S., Pergolizzi M., et al. Activation of RAS family members confers resistance to ROS1 targeting drugs // *Oncotarget*. — 2015. — 6 (7). — P. 5182-5194. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3311>
16. Drilon A., Camidge D.R., Lin J.J., et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // *The New England Journal of Medicine*. — 2024. — 390 (2). — P. 118-131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302299>
17. Zou H.Y., Li Q., Engstrom L.D., et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2015. — 112 (11). — P. 3493-3498. <https://doi.org/10.1073/pnas.1420785112>
18. Zou H.Y., Friboulet L., Kodack D.P., et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models // *Cancer Cell*. — 2015. — 28 (1). — P. 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.05.010>
19. Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial // *The Lancet. Oncology*. — 2017. — 18 (12). — P. 1590-1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)

20. Shaw A.T., Solomon B.J., Chiari R., et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial // *The Lancet. Oncology*. — 2019. — 20 (12). — P. 1691-1701.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
21. Solomon B.J., Bauer T.M., Mok T.S.K., et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study // *The Lancet. Respiratory medicine*. — 2023. — 11 (4). — P. 354-366.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00437-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00437-4)
22. Kilickap S., Ak S., Dursun O.U., et al. Safety of lorlatinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer and management of central nervous system adverse events // *Future Oncology (London, England)*. — 2023. — 19 (29). — P. 2003-2012.
<https://doi.org/10.2217/fon-2023-0014>
23. Reck M., Shankar G., Lee A., et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations // *Expert Review of Respiratory Medicine*. — 2020. — 14 (2). — P. 125-136.
<https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1701439>

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по следующим специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +7 987 290 23 36.

В печатном виде — по адресу: 4200126, г. Казань, ул. Бултерова, 36, а/я 27.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала.

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо указать, что

в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, записанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуется следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyrnal.ru),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

– сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

– информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

– подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие под-разделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляется в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи.

Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено.

При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translation-services/> (ресурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимального эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст

пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, процентах), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Пристатейный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы. Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью:

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Опубл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ. В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Приставительный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год. Месяц. Дата; Том (Номер журнала): Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85–94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2015 Nov 11;33(31):3675–6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к ри-

сунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel.

В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубликованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии

подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки/с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке/снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»

Карпенко Луизе Гайнутдиновне

e-mail: klg5@mail.ru

Тел. +7-987-290-23-36

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).