

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

MD-ONCO

ОБЗОР II ЕЖЕГОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ
«ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ
В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
И ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»
(СЕРГИЕВ ПОСАД, 2024)

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕНОЗНЫХ РЕЗЕКЦИЙ И РЕКОНСТРУКЦИЙ
ПРИ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЯХ

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ,
ПРОТЕКАЮЩИЙ С БАЗОФИЛИЕЙ

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СХЕМ
ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ
ЛИЗИНАКРИДОНАЦЕТАТА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ
КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

2 TOM 4 / VOLUME 4
2024

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

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

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

2 TOM 4
2024

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов

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

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

Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Вере Борисовне
Редактор **Е.М. Печерская**
Корректор **Е.С. Самойлова**
Дизайн и верстка: **Е.В. Степанова**

Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru

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

Условия использования статей в соответствии с лицензией СС BY 4.0.

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

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

MD-Onco. 2024.
Том 4, № 2. 1–92.

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

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

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

Торакоабдоминальная онкология

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

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

Онкогинекология

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

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

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

Онкоурология

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

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

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

Онкоколопроктология

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

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

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

Онкология костных тканей и кожных покровов

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

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

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

Онкогематология

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

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

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

Анестезиология и реанимация

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

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

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

Ультразвуковая диагностика

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

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

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

Противоопухолевая терапия

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

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

Клиническая иммунология

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

Молекулярная генетика и клеточные технологии

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

Детская онкология

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

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

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

2 VOL. 4
2024

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

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

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

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

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

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

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

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

MD-Onco. 2024.
Volume 4, No. 2. 1–92.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 85727
Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd, Moscow, 127273.
3,500 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

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

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

Thoracoabdominal oncology

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

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

Oncological gynecology

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

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

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

Oncological urology

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

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

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

Oncological proctology

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

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

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

Oncology of the bones and skin

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

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

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

Oncological hematology

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

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

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

Anesthesiology and resuscitation

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

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

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

Ultrasound diagnostics

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

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

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

Antitumor therapy

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

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

Clinical immunology

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

Molecular genetics and cell technologies

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

Pediatric oncology

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

ОБЗОР КОНФЕРЕНЦИИ

В.А. Шуваев

Обзор II ежегодной научно-практической конференции в гибридном формате «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими и орфанными заболеваниями»14

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

О.В. Кательницкая, О.И. Кит, Т.В. Аушева, Н.С. Сафорян

Результаты венозных резекций и реконструкций при забрюшинных опухолях37

Е.Д. Бажанова, А.А. Козлов, А.Л. Коваленко, Ю.О. Соколова

Исследование механизма действия схем цитостатических препаратов с добавлением лизинакридонацетата при метастатическом колоректальном раке46

Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, А.Г. Жуков, Т.Т. Валиев

Полатузумаб ведотин в терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: обзор литературы и опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино»55

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

К.А. Акежева, О.А. Алешина, А.Н. Васильева, В.Н. Двирнык, А.А. Ершов, Т.Н. Обухова,

А.М. Ковригина, В.В. Троицкая

Острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией: особенности диагностики и клиническое наблюдение65

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

З.З. Иванова, С.А. Александрова, П.А. Зейналова, А.А. Ахобеков

Роль магнитно-резонансной томографии в кардиоонкологии71

В.В. Половодова, Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина, О.Е. Женило, А.Ю. Арджа,

М.А. Рогозин, Н.М. Абдуллаева, А.Н. Шевченко, С.Н. Димитриади

Картирование сигнальных лимфатических узлов у больных раком тела матки: современное состояние проблемы. Обзор литературы.78

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.В. Фролова, О.В. Дымова, К.Н. Петренко, С.А. Цацурова, А.Л. Беджанян

Модуляция кишечной микробиоты как новая стратегия профилактики и лечения коморбидных хронических сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака у одного пациента. Обзор литературы87

CONFERENCE REVIEW

Shuvaev V.A.

Review of the II Annual Scientific and Practical Conference in hybrid format “Diagnosis, treatment, and legal aspects in care for patients with oncohematological and orphan diseases”14

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

O.V. Katelnitskaya, O.I. Kit, T.V. Ausheva, N.S. Saforyan

Results of venous resections and reconstructions in retroperitoneal tumors37

E.D. Bazhanova, A.A. Kozlov, A.L. Kovalenko, Yu.O. Sokolova

Study of the mechanism of action of cytostatic drug regimens with the addition of lysine acridone acetate in metastatic colorectal cancer46

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, A.G. Zhukov, T.T. Valiev

Polatuzumab vedotin in diffuse large B-cell lymphoma therapy: Literature review and experience of the Oncohematology Division of the Lapino Clinical Hospital55

RARE CONGENITAL SURGICAL PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT SELECTION

K.A. Akezhova, O.A. Aleshina, A.N. Vasileva, V.N. Dvirnyk, A.A. Ershov, T.N. Obukhova,

A.M. Kovrigina, V.V. Troitskaya

Acute promyelocytic leukemia presenting with basophilia: diagnostic features and clinical observation65

DIAGNOSTIC CAPABILITIES

Z.Z. Ivanova, S.A. Alexandrova, P.A. Zeynalova, A.A. Akhobekov

The role of magnetic resonance imaging in cardio-oncology71

V.V. Polovodova, E.V. Verenikina, A.P. Menshenina, O.E. Zhenilo, A.Yu. Ardzhā, M.A. Rogozin,

N.M. Abdullayeva, A.N. Shevchenko, S.N. Dimitriadi

Sentinel lymph node mapping in patients with uterine cancer: Current state of the problem.

Literature review78

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

Yu.V. Frolova, O.V. Dymova, K.N. Petrenko, S.A. Tsatsurova, A.L. Bedzhanyan

Modulation of the intestinal microbiota as a new strategy for the prevention and treatment of comorbid chronic cardiovascular diseases and colorectal cancer in one patient. Review87

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-14-36>

ОБЗОР II ЕЖЕГОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ «ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»

16 декабря 2023 г., Сергиев Посад

Для цитирования: Шуваев В.А. Обзор II ежегодной научно-практической конференции в гибридном формате «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими и орфанными заболеваниями». MD-Onco 2024;4(2):14–36. DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-14-36>

For citation: Shuvaev V.A. Review of the II Annual Scientific and Practical Conference in hybrid format “Diagnosis, treatment, and legal aspects in care for patients with oncohematological and orphan diseases”. MD-Onco 2024;4(2):14–36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-14-36>

16 декабря 2023 г. в Сергиевом Посаде состоялась II ежегодная научно-практическая конференция в гибридном формате «Диагностика, лечение и правовые аспекты в ведении пациентов с онкогематологическими и орфанными заболеваниями», организованная Ассоциацией гематологов Московской области.

В ходе конференции ведущими отечественными гематологами были представлены обновленные сведения о проблемах диагностики и лечения орфанных заболеваний и злокачественных новообразований кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей с рассмотрением, обсуждением клинических случаев.

Постоянное получение новых знаний и совершенствование индивидуальных компетенций — неотъемлемая часть современной практической деятельности врача-гематолога. Одним из наиболее результативных способов повышения квалификации является участие в очных мероприятиях и общение с ведущими специалистами для имплементации последних данных клинических исследований в клиническую практику и обмена опытом между различными клиническими центрами, что и было организовано на данной конференции. Ведущими специалистами были представлены 17 докладов, посвященных различным аспектам диагностики, лечения и особенностей оказания помощи при широком круге гематологических заболеваний.

Сессия конференции, посвященная онкогематологической патологии, была открыта докладом Т.А. Митиной «Современная концепция острых миелоидных лейкозов». Терапия острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) за последние 50 лет претерпела значительные изменения. Помимо схемы «7 + 3», появились другие эффективные схемы, хотя и старые схемы сохраняются в клинических рекомендациях. ОМЛ остается большой проблемой для нашего здравоохранения, составляя 23 % всех регистрируемых случаев лейкозов; 25 % пациентов с ОМЛ, как правило, рефрактерны к лечению, а 50 % пациентов, которые достигли ремиссии, впоследствии ее теряют. Это связано с тем, что ОМЛ — гетерогенное злокачественное заболевание крови, что

обусловлено большим количеством генных мутаций. Мутации гена *FLT3* являются наиболее частыми при данном виде лейкозов. Эти мутации вызывают постоянную активацию трансмембранной рецепторной киназы *FLT3*, что приводит к активации пролиферации и блокировке дифференцировки клеток. Описаны 2 класса мутаций в этом гене — мутация *FLT3-ITD*, которая обнаруживается приблизительно у 30 % больных ОМЛ, и *FLT-TKD*, обнаруживаемая примерно у 7 % больных ОМЛ.

Известно, что ОМЛ с наличием мутаций *FLT3-ITD* сопровождается более неблагоприятными исходами по сравнению с ОМЛ без таких мутаций. Таким образом, мутации *FLT3-ITD* следует рассматривать как маркер неблагоприятного прогноза — более короткой ремиссии, риска рецидивов и снижения общей выживаемости (ОВ). Наличие мутаций в гене *FLT3* будет связано со снижением ОВ как при впервые диагностированном ОМЛ, так и при рецидиве. Соответственно, перед врачами-гематологами стоит задача при постановке диагноза острого лейкоза, а также при каждом случае прогрессирования проводить тестирование на мутации в гене *FLT3*.

У 65 % пациентов, которые получали лечение ингибиторами тирозинкиназы, мутации в гене *FLT3* были выявлены при рецидиве. Кроме того, статус по мутации в гене *FLT3* вариабелен и может меняться в ходе течения ОМЛ. У 22 % пациентов с ОМЛ отмечаются изме-

нения по наличию мутации в гене *FLT3* между постановкой диагноза и в процессе прогрессирования заболевания. У четверти пациентов, у которых при первичной диагностике была обнаружена мутация *FLT3-ITD*, к моменту развития прогрессирования заболевания уже имелись как мутации *FLT3-ITD*, так и мутации *FLT3-TKD*, т. е. опухоль постоянно мутирует. С учетом этого были разработаны таргетные препараты и методы лечения в соответствии с генетическим профилем, в частности мидостаурин, который был включен в 1-ю линию терапии *FLT3*-положительного ОМЛ и одобрен для его лечения в сочетании с химиотерапией за рубежом и в России. Эффективность такого лечения была продемонстрирована в исследовании RATIFY. Было показано, что 59 % пациентов достигают полной ремиссии. Однако включение мидостаурина в 1-ю линию терапии не увеличило частоту достижения первой ремиссии по сравнению с группой, которая получала химиотерапию с плацебо, 35 % больных оказались рефрактерны к терапии мидостаурином. Полученные результаты способствовали разработке других препаратов.

Одним из таких препаратов стал гилтеритиниб, который в настоящее время зарегистрирован для применения в качестве монотерапии у пациентов с ОМЛ с наличием мутации *FLT3* с рецидивирующим или рефрактерным течением. Препарат представляет собой низкомолекулярное вещество, которое подавляет рецепторные тирозинкиназы, в том числе *FLT3*, ингибируя сигнальные пути, тем самым ингибирует про-

лиферацию клеток, экзогенно экспрессирующих такие мутации. Исследования также показали, что гилтеритиниб вызывает апоптоз в лейкозных клетках, которые экспрессируют *FLT3-ITD*.

Эффективность этого препарата была подтверждена в исследовании фазы III ADMIRAL, в которое был включен 371 пациент с рандомизацией в соотношении 2:1 на группу терапии гилтеритинибом (120 мг/сут) и группу химиотерапии. Режим терапии был выбран до рандомизации — высокоинтенсивная или низкоинтенсивная химиотерапия (цитарабин или азацитидин в низкой дозе). Затем пациенты, которые являлись кандидатами на проведение трансплантации, получали эту опцию. В группе терапии гилтеритинибом после выполнения аллогенной трансплантации проводилась поддерживающая терапия этим препаратом. Группы пациентов были сбалансированы по возрасту, цитогенетическому статусу, количеству и типам мутаций *FLT3*.

Применение гилтеритиниба показало более чем двукратное увеличение ОБ по сравнению с химиотерапией через 12 мес наблюдения, в том числе у больных с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Через год наблюдения 37 % больных из группы гилтеритиниба были живы, в группе химиотерапии аналогичный показатель составил 16,7 %. При терапии гилтеритинибом на 36 % снижался риск смерти по сравнению с химиотерапией, медиана ОБ в группе гилтеритиниба составила 9,3 мес по сравнению с 5,6 мес при применении какого-либо вида химиотерапии (рис. 1).

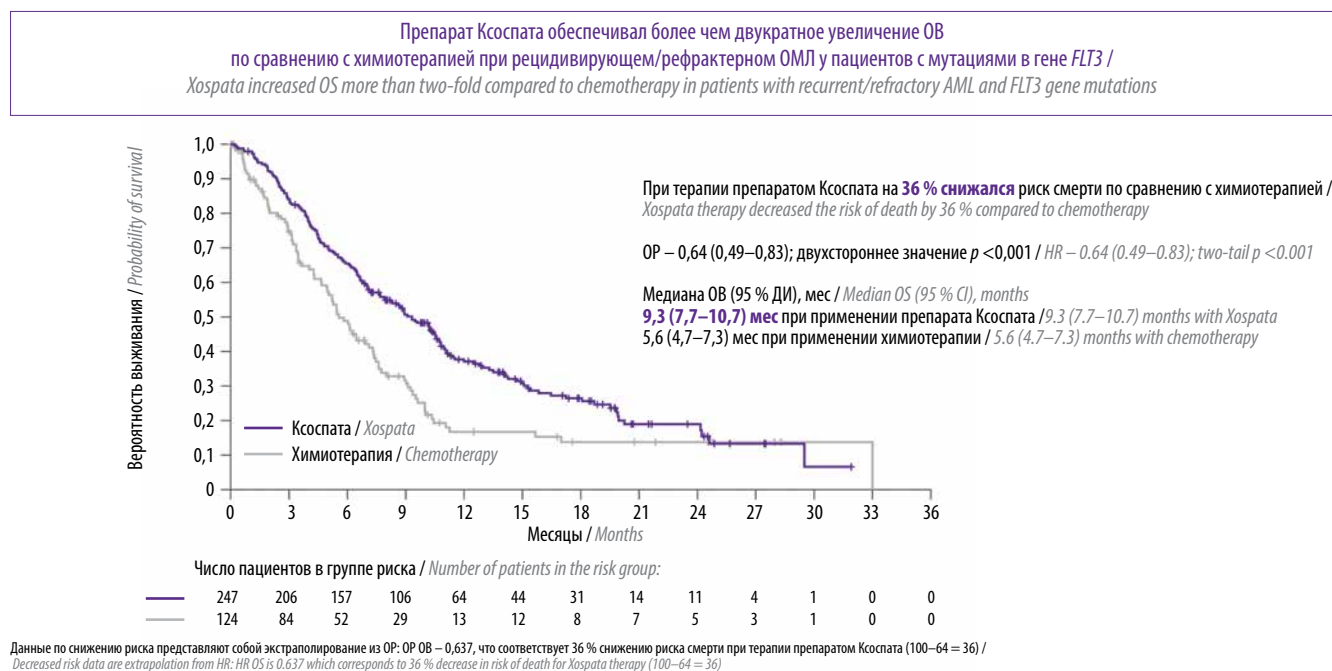


Рис. 1. Результаты исследования ADMIRAL фазы III (по материалам Perl A.E et al. *N Engl J Med* 2019;381:1728–40). ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ДИ — доверительный интервал; *FLT3* — FMS-подобная тирозинкиназа 3; ОР — отношение рисков; ОБ — общая выживаемость

Fig. 1. Results of phase III clinical trial ADMIRAL (according to Perl A.E et al. *N Engl J Med* 2019;381:1728–40). AML — acute myeloid leukemia; CI — confidence interval; *FLT3* — FMS-like tyrosine kinase 3; HR — hazard ratio; OS — overall survival

Анализ ОВ путем цензурирования пациентов, получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, через год терапии показал преимущество применения гилтеритиниба, поскольку на 42,5 % снижался риск смерти по сравнению с группой химиотерапии; ~30 % пациентов были живы после трансплантации по сравнению с 8 % из группы химиотерапии. Медиана ОВ в группе гилтеритиниба составила 8,3 мес по сравнению с 5,3 мес при химиотерапии. Частота достижения противоопухолевого ответа была выше в группе гилтеритиниба: общего ответа в этой группе достигли 67,6 % пациентов, тогда как в группе химиотерапии — 25,8 %, при этом в группе гилтеритиниба отмечалось большее количество полных ответов — 54,3 % против 21,8 % в группе стандартной химиотерапии. Кроме того, было показано, что на фоне терапии гилтеритинибом снижается зависимость пациентов от трансфузий: 34,5 % пациентов стали независимыми от трансфузий в течение 56 дней после начала лечения. В группе пациентов, получавших лечение гилтеритинибом, аллогенная трансплантация костного мозга проводилась гораздо чаще, чем в группе химиотерапии, — 25,5 % против 15,3 %, при этом более 60 % пациентов в группе гилтеритиниба возобновили терапию препаратом после проведения трансплантации. У пациентов, которым была продолжена терапия гилтеритинибом, зафиксированы лучшие результаты: медиана ОВ была больше (16,2 % против 8,4 %) со снижением риска смерти на 61 %.

Нежелательных явлений (НЯ) при терапии гилтеритинибом много, однако НЯ III степени и выше отмечались не часто. В основном регистрировались диарея и артериальная гипертензия, в небольшом числе случаев (~3 %) наблюдался синдром дифференцировки. Этот синдром сопровождается пролиферацией и дифференцировкой миелоидных клеток и при отсутствии должных мероприятий носит жизнеугрожающий характер. При подозрении на синдром дифференцировки должны применяться стандартные методы терапии (глюкокортикоиды с адаптацией дозы), при развитии тяжелых форм данного синдрома терапию гилтеритинибом следует прервать, после купирования синдрома терапия может быть возобновлена.

Гилтеритиниб — таблетированный препарат, который принимают 1 раз в сутки в дозе 120 мг (3 таблетки) независимо от приема пищи. Терапия может проводиться в амбулаторных условиях. В нашей стране данный препарат применяли в основном в клинических исследованиях и в рамках программы раннего клинического доступа, в настоящее время он постепенно входит в обычную клиническую практику.

Следующим был доклад «Опыт применения ибрутиниба у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в Московской области». Ингибиторы тирозинкиназы Брутона вошли в рутинную клиническую практику достаточно давно (в 2016 г.). Согласно рос-

сийским клиническим рекомендациям, эти препараты включаются в схемы лечения, при этом рекомендуется использование ибрутиниба в 1-й линии при высоком цитогенетическом риске и свободное использование этих препаратов при 1-м и 2-м рецидивах. В Московской области достаточно препаратов ибрутиниба, акалабрутиниба и венетоклакса, и большое число пациентов уже получают такую терапию. Эффективность ибрутиниба при рефрактерности или рецидивирующем течении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) была доказана в клинических исследованиях.

В исследовании HELIOS были включены пациенты с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов, ранее получавшие лечение, которые были рандомизированы на 2 группы — терапии ибрутинибом в сочетании с бендамустином и ритуксимабом и плацебо с бендамустином и ритуксимабом. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. Пациентов из группы плацебо в случае прогрессирования переводили на лечение ибрутинибом. Добавление ибрутиниба к бендамустину и ритуксимабу показало лучшие результаты по выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ у больных ХЛЛ. Медиана ВБП в группе ибрутиниба составила 65 мес против 14 мес в группе плацебо. Обе группы лечения не достигли медианы ОВ, но кривые выживаемости были лучше в группе ибрутиниба. Частота достижения противоопухолевого ответа составила 87 % против 66 % в группе бендамустина и ритуксимаба. Частота полных ответов увеличивалась со временем в группе ибрутиниба с 21,5 до 38,1 % — при промежуточном анализе и 40,8 % — при заключительном анализе. Доля пациентов с неопределяемой минимальной остаточной болезнью (МОБ) в крови и костном мозге составила 28,7 %, этот результат был сопоставим с результатами 3-летнего анализа, где данный показатель составил 26,3 %, т. е. пациенты не теряли достигнутого МОБ-отрицательного статуса.

Исследование RESONATE также включало пациентов с рецидивирующим/резистентным ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: в одной группе пациенты получали ибрутиниб, в другой — моноклональное антитело офатумумаб в стандартных дозах. Первичной конечной точкой была ВБП, вторичными конечными точками — частота объективного ответа и безопасность. Частота наступления ремиссии при лечении ибрутинибом составила 91 %, при этом доля больных с наилучшим ответом (полным) составила 11 %. Ибрутиниб продемонстрировал значимое преимущество в ВБП над моноклональным антителом — медиана 44 мес против 8 мес в группе офатумумаба. Медиана ВБП в группе пациентов с наличием неблагоприятных цитогенетических рисков, например с del17p, была такой же, как в общей группе лечения

ибрутинибом, — 44 мес, тогда как в группе офатумумаба этот показатель составил 8 мес. Использование ибрутиниба показало преимущество при назначении его пациентам, которые имеют комплексный кариотип, и пациентам с немутированным статусом тяжелых цепей иммуноглобулинов. Графики ОВ пациентов с мутированным и немутированным статусом иммуноглобулинов при лечении ибрутинибом практически совпадают. Медианы ОВ в группах исследования были схожи: 67,7 мес — в группе ибрутиниба, 65,1 мес — в группе офатумумаба.

При оценке безопасности применения ибрутиниба было зафиксировано, что на фоне лечения у больных развивались фибрилляция предсердий (12 %, при этом большинство пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска) и артериальная гипертензия (21 % при медиане возникновения 13,8 мес).

Следует отметить, что существует зависимость эффективности ибрутиниба от сроков назначения. При назначении препарата в 1-й линии терапии результаты наилучшие (практически с параллельной кривой выживаемости). Количество линий предшествующей терапии закономерно прогрессивно снижает показатели выживаемости.

Опыт применения ибрутиниба в реальной клинической практике был изучен в глобальной программе адресной помощи, при этом были показаны схожие результаты с исследованием REASONATE. Медиана

ВБП в общей когорте составила 35 мес и не зависела от условий лечения (клиническое исследование или общая практика).

Ибрутиниб демонстрирует более высокую эффективность в любой линии терапии ХЛЛ по сравнению с любыми другими видами лечения.

Проведена оценка влияния наличия сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость при лечении ибрутинибом. Среди пациентов, ранее не получавших лечения, и больных с резистентной/рецидивирующей формой ХЛЛ у 80,0 и 74,1 % имелись ранее диагностированные сердечно-сосудистые заболевания. Наличие данной патологии по результатам анализа никак не влияло на исходы лечения ибрутинибом (рис. 2). Частота наступления НЯ не имела значимой разницы между первичными и предлеченными пациентами. У 30 % больных в течение года наблюдался хотя бы 1 эпизод инфекции средней степени тяжести. Новых «сигналов» в отношении безопасности не выявлено.

В настоящее время в Московской области ибрутиниб получают не только больные ХЛЛ, но и пациенты с мантийноклеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема, лимфомой из малых лимфоцитов, лимфомой маргинальной зоны. Большую часть ($n = 64$) составляют пациенты с ХЛЛ. У всех пациентов фоне на терапии ибрутинибом получен ответ. Наиболее часто ибрутиниб назначался в качестве 3-й линии терапии, но использовался и в других линиях —

Среди пациентов, ранее не получавших лечения, и пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой заболевания у 80,0 и 74,1 % соответственно имелись ранее диагностированные ССЗ, сохраняющиеся на момент начала терапии ибрутинибом / Among treatment-naïve patients and patients with recurrent/refractory disease, 80.0 and 74.1 % respectively had previously diagnosed CVDs persisting at the start of ibrutinib therapy

Наличие или отсутствие ранее диагностированных ССЗ не влияет на клинический исход / Presence or absence of previously diagnosed CVDs does not affect clinical outcome

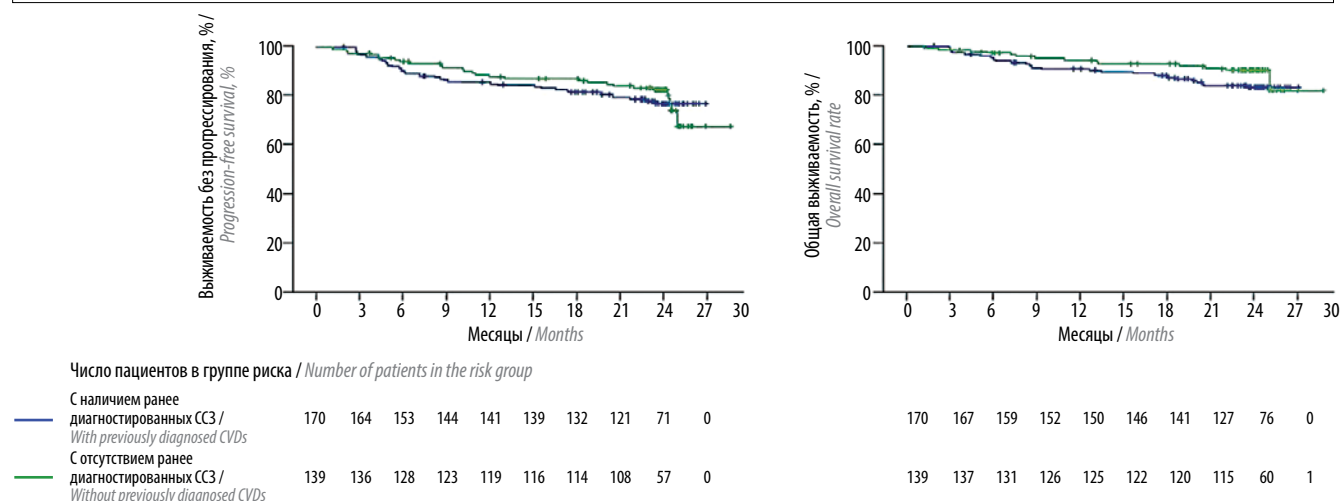


Рис. 2. Влияние наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом при лечении ибрутинибом (данные из итальянского исследования EVIDENCE)

Fig. 2. Impact of cardiovascular disease (CVD) on survival in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib (data from an Italian trial EVIDENCE)

от 1-й до 5-й. В настоящее время имеется тренд на как можно более раннее включение ибрутиниба в терапию ХЛЛ. Сейчас существует возможность проводить всем пациентам скрининг цитогенетических факторов риска; из представленной когорты 11 (17 %) пациентов имеют признаки высокого генетического риска. Ответы на терапию почти у всех пациентов даже в этой подгруппе достаточно хорошие (у 2 пациентов ответ не оценен). НЯ, требующие оказания медицинской помощи, в том числе с госпитализацией, возникли у 11 (8 %) из 130 пациентов, фибрилляция предсердий — у 5 (3,8 %), при этом у большей части этих пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, 2 пациента перенесли геморрагический синдром, кровотечение и инфекцию.

Доклад «Возможности применения таблетированных форм лекарственных препаратов для терапии миелопролиферативных заболеваний в условиях стационара» был представлен **Ю.П. Мартыновой**. Система лекарственного обеспечения состоит из 2 сегментов: стационарный и амбулаторный. Амбулаторный сегмент обеспечивается лекарственными препаратами за счет средств федерального бюджета, бюджета субъекта Российской Федерации. Стационарный сегмент обеспечивается и контролируется фондами обязательного медицинского страхования. Динамика изменений количества тарифов онкологических клинико-статистических групп (КСГ) с 2020 по 2023 г. демонстрирует достаточно значимый прирост от 3 в 2020 г. до 13 — в круглосуточном стационаре и до 16 — в дневном стационаре, также прирост произошел за счет диагностических КСГ.

Докладчик сообщила об основных изменениях в программе государственных гарантий в терапии злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной ткани в 2023 г.:

- 1) количество онкогематологических КСГ в круглосуточном и дневном стационарах не изменилось;
- 2) нормативы объемов в круглосуточном стационаре снизились, в дневном стационаре увеличились;
- 3) увеличилась стоимость случаев для дневного и круглосуточного стационаров;
- 4) увеличилась стоимость КСГ со злокачественными новообразованиями без специального противоопухолевого лечения;
- 5) сохранены сроки диагностики и сроки оказания медицинской помощи.

Программа государственных гарантий устанавливает порядок обеспечения препаратами в рамках обязательного медицинского страхования и сроки оказания медицинской помощи: при подозрении на онкологический процесс пациент должен попасть к специалисту в течение 3 рабочих дней; на проведение диагностических, лабораторных и инструментальных исследований выделяется 7 рабочих дней; сроки установления диспан-

серно-динамического наблюдения при подтверждении онкологического диагноза — 3 рабочих дня; пациенту должна быть начата терапия в течение 7 рабочих дней с момента установления онкологического диагноза. С учетом этого следует продумывать маршрутизацию пациента и определять каналы, по которым он будет получать терапию.

Существуют определенные тарифы, и классификация критериев для онкогематологических КСГ строится по определенному принципу: в зависимости от количества дней пребывания пациента (для круглосуточного стационара — 3 уровня, для дневного стационара — 4 уровня) и в зависимости от применяемого препарата — вне перечня международных непатентованных наименований (МНН) и по перечням «24 МНН» (для круглосуточного стационара), а также «21 МНН» (для дневного стационара). Таким образом, при определении маршрутизации пациента после подтверждения диагноза необходимо сразу понимать, будет ли препарат для лечения из отдельного перечня, или нет. Соответственно, тарифы КСГ будут формироваться исходя из этих критериев.

Миелофиброз — тяжелое жизнеугрожающее заболевание, 5-летняя выживаемость при котором ниже, чем при ОЛЛ и ХЛЛ, миеломе и неходжкинской лимфоме. Раннее начало применения руксолитиниба приводит к более раннему достижению контроля гематокрита и снижению бремени аллеля *JAK2V617F*, меньшему количеству флеботомий. Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями. В настоящее время существуют Клинические рекомендации «Ph-негативные миелопролиферативные заболевания» от 2020 г., согласно которым показанием к плановой госпитализации является обследование пациента с высоким риском геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций, но это зависит от того, на каком этапе осуществляется обследование пациента (если диагноз заболевания подтвержден, то пациента госпитализируют в стационар и проводят дополнительную гемотрансфузионную терапию и необходимые дополнительные инвазивные манипуляции). Частыми причинами госпитализации являются анемический синдром при тяжелой анемии, хирургическое лечение, осложнения проводимой терапии, коррекция проводимой терапии и смена проводимого медикаментозного лечения. Показания к экстренной госпитализации — инфаркт селезенки, анемический синдром, гемолитические анемии, геморрагический синдром III–IV степени, тромбоцитопения, острые тромбозы и бластный криз. Также следует учитывать, что в некоторых случаях необходим подбор индивидуальных доз препаратов. Что касается руксолитиниба, согласно инструкции по применению препарата необходимо дозирование в зависимости от уровня тромбоцитов.

Приведен пример возмещения затрат на терапию руксолитинибом в системе обязательного медицинского страхования (см. таблицу). КСГ оплачиваются в зависимости от количества дней пребывания пациента в круглосуточном или дневном стационаре. Размер тарифа КСГ полностью покрывает стоимость случая для круглосуточного стационара с учетом стоимости лекарственного препарата и затрат медицинской организации, что приводит к экономии бюджета. Это экономически выгодно для круглосуточного стационара, для дневного стационара стоимость случая не столь «привлекательна», есть варианты рентабельности для низких дозировок и непродолжительных сроков лечения — до 10 дней (см. таблицу).

Докладчик представила данные о работе гематологической службы КОД № 1 Минздрава Краснодарского края. Гематологическая служба включает 2 отделения, количество коек в стационаре — 90, в дневном стационаре — 20 (работает в 2 смены). Число пациентов, пролечившихся в дневном стационаре в 2023 г., составило 14 чело-

век, число пациентов, получающих руксолитиниб, — 5. Самым частым показанием для госпитализации является анемический синдром. Важно предоставить пациенту возможность лечения в случае, если в системе льготного лекарственного обеспечения возник дефицит, в таких случаях осуществляется госпитализация пациентов, чтобы обеспечить непрерывность лечения и избежать синдрома «отмены». Используемый номер КСГ — ds19.074, средняя продолжительность лечения — 25 дней, стоимость лечения является дефицитной, среднее количество госпитализаций на 1 пациента в данном учреждении — 1. Таким образом, наличие тарифов позволяет проводить терапию нуждающимся пациентам в условиях стационара необходимыми таблетированными препаратами. Лечение в условиях дневного и круглосуточного стационаров дает возможность динамического наблюдения и коррекции/смены терапии при необходимости. В условиях ограниченного бюджета наличие нескольких каналов финансирования позволяет обеспечить непрерывную терапию пациентов.

*Возмещение затрат на терапию руксолитинибом в системе обязательного медицинского страхования в 2023 г.**

*Reimbursement ruxolitinib therapy costs in the compulsory medical insurance system in 2023**

Клинико-статистическая группа Clinical statistical group		Длительность госпитализации, дней Hospital stay, days	Коэффициент затрато- емкости Input intensity ratio	Доля зарботной платы, % Percentage of salary, %	Стоимость случая, руб. Case cost, rubles
Круглосуточный стационар (руксолитиниб входит в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов «24 МНН») Day and night hospitalization (ruxolitinib is included in the list of expensive pharmaceuticals "24 INN")					
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 4) MN DT per the list (l. 4)	st19.100	0—10	13,88	0,0634	360 442
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 5) MN DT per the list (l. 4)	st19.101	11—20	16,87	0,1939	438 088
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 6) MN DT per the list (l. 4)	st19.102	21—30	20,32	0,2964	527 679
Дневной стационар (руксолитиниб входит в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов «21 МНН») Day patient facility (ruxolitinib is included in the list of expensive pharmaceuticals "21 INN")					
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 1) MN DT per the list (l. 4)	ds19.071	0—3	4,04	6,02	60 718
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 2) MN DT per the list (l. 4)	ds19.072	3—10	5,28	19,12	79 354
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 3) MN DT per the list (l. 4)	ds19.073	11—20	7,46	31,71	112 117
ЗНО ЛКТ по перечню (ур. 4) MN DT per the list (l. 4)	ds19.074	21—30	11	41,49	165 320

*Согласно Постановлению Правительства России от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов».

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования; ЛКТ — лекарственная терапия; ур. — уровень; МНН — международное непатентованное наименование.

*According to the Decree of the Government of the Russian Federation from 29.12.2022 No. 2497 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2023 and the planned period of 2024 and 2025".

Note. MN — malignant neoplasms; DT — drug therapy; l. — level; INN — international non-proprietary name.

Д.И. Шихбабаева представила доклад «Истинная полицитемия: диагностика и современные подходы к терапии. Опыт терапии руксолитинибом в Московском городском гематологическом центре ГКБ им. С.П. Боткина».

Впервые истинную полицитемию (ИП) описал французский терапевт Луи Анри Вакез, и впоследствии она длительное время называлась болезнью Вакеза. В 1903 г. несколько случаев были описаны Уильямом Ослером. В 1951 г. Уильям Дамешек включил ИП в свою концептуальную классификацию миелопролиферативных заболеваний наряду с миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией. В 1967 г. была создана группа PVSG (Polycythemia Vera Study Group), а в 1970 г. в практику лечения ИП были внедрены гидроксимочевина и мелфалан. Прорыв в диагностике миелопролиферативных новообразований произошел в 2005 г., когда была открыта мутация *JAK2V617F*, а чуть позже были открыты мутации в экзоне 12 гена *JAK2*, характерные для ИП. В 2014 г. для лечения ИП был зарегистрирован руксолитиниб.

Эпидемиологических данных о заболеваемости миелопролиферативными новообразованиями и ИП немного, доверие вызывают данные из шведских регистров. Заболеваемость ИП, по результатам популяционного исследования в Швеции (6281 пациент с миелопролиферативными новообразованиями, 2000–2014 гг.), составила 1,48 на 100 тыс. населения в год. Также есть данные о 10-летней динамике заболеваемости ИП по Санкт-Петербургу: ежегодная первичная заболеваемость варьировала от 0,5 до 1,15 и в среднем составила 0,83 случая на 100 тыс. населения в год.

Действующие диагностические критерии были обновлены Всемирной организацией здравоохранения в 2022 г. и существенно не изменились по сравнению с редакцией 2016 г. Большие критерии:

- уровень гемоглобина >165 г/л у мужчин и >160 г/л у женщин или гематокрит >49 г/л у мужчин и >48 г/л у женщин;
- при биопсии — трехростковая гиперплазия (панмиелоз), увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза;
- мутации *JAK2V617F* или в экзоне 12 гена *JAK2*.

Малый критерий: концентрация эритропоэтина сыворотки ниже референсных значений.

Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех 3 больших критериев или первых 2 больших и малого критерия. Возможны сложности с постановкой диагноза в случае маскированной ИП, дебютирующей с портальных тромбозов, когда уровень гемоглобина может быть немного меньше диагностического критерия, однако данные трепанобиопсии, показатели эритропоэтина и обнаружение мутации *JAK2* помогают в верной постановке диагноза.

Практически у всех пациентов с ИП выявляется мутация гена *JAK2* в экзоне 14 либо 12. Клиническое течение заболевания у пациентов с мутацией в экзоне 12 не отличается от такового у больных с мутацией в экзоне 14, однако есть некоторые особенности — доминирующий эритроидный миелопоэз, субнормальный уровень эритропоэтина, а также более молодой возраст на момент постановки диагноза. Прогноз у пациентов с мутацией в экзоне 12 не отличается от такового при мутации *JAK2V617F* в экзоне 14. Клиническая симптоматика при ИП представлена микро-сосудистыми нарушениями, которые могут проявляться в виде головных болей, аквагенного кожного зуда, типичного для ИП, зрительных нарушений, загрудинных болей, эритроцитарных нарушений. К более значимым проявлениям относятся тромботические осложнения — инсульты, инфаркты, тромбофлебиты, портальные тромбозы, с которых ИП может дебютировать. Спленомегалия встречается в дебюте заболевания у 36 % пациентов, опухолевая интоксикация — у 14 %, тромботические события — у 25 %, значимые кровотечения — у 4 %. Тромбозы при ИП имеют некоторые особенности: в целом с тромбозами сталкивается треть пациентов, у 3/4 из них наблюдаются артериальные тромбозы, у 1/4 — венозные. Пациенты, у которых ИП диагностирована в молодом возрасте, имеют повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (которые служат причиной 45 % всех смертей при ИП) по сравнению с общей популяцией.

Основная задача при лечении ИП — предупреждение тромботических событий. Патогенез тромбозов при ИП определяется прежде всего наличием мутации в гене *JAK2*. В основе патогенеза этих тромбозов лежат повышенная агрегация лейкоцитов/тромбоцитов, эндотелиальная активация, гиперэкспрессия молекул активации и адгезии неопластическими клетками. Большинство этих факторов объясняют локализацию тромбозов при ИП, особенно в портальной системе. Основные факторы, влияющие на развитие тромботических событий, — возраст, наличие тромбозов в анамнезе. Используемая в клинической практике шкала R. Marchioli включает такие факторы риска, как возраст >60 лет и/или тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые события, а также курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия. Кроме того, отдельные авторы выделяют лейкоцитоз как фактор риска развития тромботических событий. Факторы риска повторного тромбоза — возраст >60 лет, а для пациентов моложе 60 лет — лейкоцитоз в период первого тромбоза. Также известно, что гематокрит >45 % — значимый маркер развития тромботических событий, и нормализация его уровня является целью лечения.

В одной из последних публикаций А. Tefferi и соавт. (Leukemia 2021;35(12):3339–51) представили достаточно

ясный и простой алгоритм диагностики ИП в клинической практике. Авторы рекомендуют исследовать сразу экзоны 12 и 14 гена *JAK2*. Как отметила докладчик, в собственной практике сначала оценивается экзон 14, и если мутация не обнаружена, то экзон 12. Кроме того, для диагностики важна оценка уровня эндогенного эритропоэтина. Если мутация в гене *JAK2* не обнаружена и уровень эритропоэтина нормальный, диагноз ИП маловероятен, но не следует забывать о возможных случаях вторичного эритроцитоза. Если мутации отсутствуют и уровень эритропоэтина низкий, то желательно исследовать мутации генов эритропоэтина, однако это возможно далеко не во всех генетических лабораториях. При выявлении мутации в гене эритропоэтина и отсутствии мутаций в гене *JAK2* и значимых причин вторичного эритроцитоза рекомендуется выполнение секвенирования следующего поколения. В том случае, если выявлена мутация гена *JAK2* и уровень эритропоэтина нормальный, а уровень аллельной нагрузки мутации $<1\%$, диагноз ИП вероятен, но не настолько, как если бы уровень аллельной нагрузки был $>1\%$. Тем не менее, как и в случае сниженного уровня эритропоэтина, выполняется гистологическое исследование костного мозга, также рекомендуется проведение цитогенетического исследования клеток костного мозга.

Принято считать, что ОВ пациентов с ИП не отличается от показателей в общей популяции, однако это вероятно только при отсутствии тромботических событий. По данным одного из американских регистров с большим количеством пациентов (>10 тыс.), 5-летняя ОВ составила 88% , а медиана ОВ — 11,9 года. По данным шведского исследования, ОВ пациентов с ИП была ниже в сравнении с общей популяцией. При этом важным фактором является возраст, а независимыми от возраста факторами, влияющими на ОВ, — лейкоцитоз, венозные тромбозы и аномальный кариотип. Кроме того, есть факторы, которые влияют на лейкоэмическую трансформацию ИП, которая происходит в небольшом числе случаев ($2,3\%$ к 10 годам, $5,5\%$ — к 15 годам), — пожилой возраст, аномальный кариотип, лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$, предшествующее лечение пипоброманом и хлорамбуцилом, но не гидроксикарбамидом или бусульфаном. Также шкала прогноза MIPSS-PV включает такой фактор, как мутация *SRSF2*, который оценивается в 2 балла, и другие факторы: возраст >67 лет — 3 балла, лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ — 2 балла, аномальный кариотип — 1 балл; комбинация факторов определяет ОВ при ИП. При наличии большого количества факторов (≥ 5) медиана ОВ составляет от 4 до 6 лет.

В исследовании N. Gangat и соавт. (Blood Cancer J 2022;12:44) оценивали влияние цитогенетических изменений на выживаемость у более 1000 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, в том числе у 196 больных с ИП. Было доказано значимое

влияние аномального кариотипа на общую, безлейкозную и безфиброзную выживаемость. Таким образом, у пациентов с ИП следует проводить цитогенетическое исследование. На развитие фиброза влияет наличие лейкоцитоза $>15 \times 10^9/\text{л}$, кроме того, есть данные о том, что уровень аллельной нагрузки *JAK2V617F* $>50\%$ также может быть значим для развития фиброза.

По вопросу выбора тактики лечения пациентов с ИП представлен алгоритм, рекомендуемый A. Tefferi и соавт., а также опыт Московского городского гематологического центра. При низком риске тромбозов (возраст <60 лет и отсутствие тромбозов в анамнезе) данные авторы рекомендуют рассмотреть двукратный прием аспирина. Докладчик отметила, что, если у пациента есть сердечно-сосудистые риски, лейкоцитоз, персистирующие микрососудистые нарушения, в обычной практике используется аспирин в однократной дозировке. Также для таких пациентов рекомендуется рассмотреть терапию пегилированными интерферонами в следующих случаях: потребность в частых гемоэкспузиях (чаще 1 раза в 3 мес), кожный зуд, симптоматическая спленомегалия, персистирующие микрососудистые нарушения. При высоком риске, если пациент старше 60 лет или имеет тромбозы в анамнезе, предпочтительно использовать гидроксикарбамид в стартовой дозе 500 мг 2 раза в сутки. При наличии артериальных тромбозов в анамнезе необходимо рассмотреть двукратный прием аспирина, а в случае венозных тромбозов добавить антикоагулянты. В случае, если констатирована резистентность или непереносимость терапии гидроксикарбамидом, рассматривается терапия интерфероном либо в этом алгоритме терапия бусульфаном или руксолитинибом.

Для оценки эффективности гидроксикарбамида или интерферона в Московском городском гематологическом центре используются критерии клинкогематологического ответа на терапию. Полный ответ — снижение гематокрита $<45\%$, нормализация уровней тромбоцитов и лейкоцитов, нормальные размеры селезенки, отсутствие симптомов заболевания. Частичный ответ — если есть соответствие одному или более, но не всем критериям полного ответа. Остальные варианты — это отсутствие ответа.

Представляет интерес исследование генетических характеристик у пациентов с ИП и резистентностью к гидроксикарбамиду, проведенное A. Alvarez-Larrán и соавт. (Leukemia 2021;35(2):623–7). Сейчас все большее значение придается изучению дополнительных генетических характеристик. В данном исследовании пациентов разделили на несколько групп в зависимости от видов мутаций: гомозиготные и гетерозиготные мутации *JAK2*, мутации гена *TP53*, группа с более чем 1 мутацией в генах эпигенетической регуляции. По результатам исследования не получено существен-

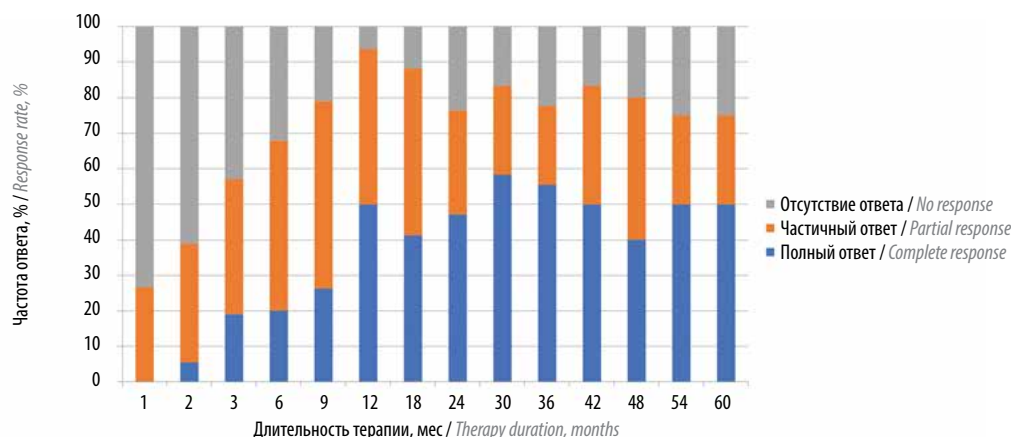


Рис. 3. Частота ответа при терапии руксолитинибом у пациентов с истинной полицитемией ($n = 31$). Данные Московского городского гематологического центра

Fig. 3. Response rate on Ruxolitinib therapy in patients with polycythemia vera ($n = 31$). Data from the Moscow City Hematology Center

ных различий, за исключением пациентов с гомозиготными и гетерозиготными мутациями гена *JAK2*. Вероятность развития миелофиброза оставалась низкой только у пациентов с гетерозиготной мутацией гена *JAK2*. У 27 % пациентов молекулярные группы, выделенные при постановке диагноза, изменились во время констатирования резистентности, что подчеркивает важность проведения исследования у пациентов, получающих циторедуктивное лечение.

Основные исследования таргетной терапии при ИП — RESPONSE и MAJIC-PV. В исследовании RESPONSE у 77 % пациентов получен ответ на терапию руксолитинибом, контроль гематокрита достигнут у 60 % пациентов при терапии руксолитинибом против 20 % на наилучшей доступной терапии, уменьшение размеров селезенки достигнуто соответственно у 38 % против 1 %, а улучшение симптомов наблюдалось у 49 % пациентов против 5 %.

В Московском городском гематологическом центре терапию руксолитинибом получает 31 пациент, медиана возраста на момент верификации диагноза — 56 лет. Длительность заболевания составила 74 мес, у 16 % пациентов в анамнезе были тромботические события. Медиана возраста на момент начала терапии руксолитинибом составляла 64 года. Наличие симптомов опухолевой интоксикации имелось у 19 % пациентов, спленомегалия наблюдалась у 50 %, в том числе массивная (>10 см) — у 16 %. Медиана длительности терапии составила 23 мес. Есть пациенты, которые получают терапию руксолитинибом >5 лет. Частота ответа нарастает в процессе терапии и достигает максимума к 6 мес терапии (рис. 4).

Полный клинико-гематологический ответ был достигнут у 32 % пациентов, частичный ответ — у 36 %, отсутствие ответа наблюдалось у 26 % пациентов,

которым назначался либо гидроксикарбамид, либо интерферон. Одной пациентке терапия была отменена в связи с отсутствием ответа, у 1 пациентки наступила смерть от другого заболевания. ОВ к 5 годам наблюдения составила 96 %, ВВП — 86 % к 1 году наблюдения и 61 % — к 5 годам.

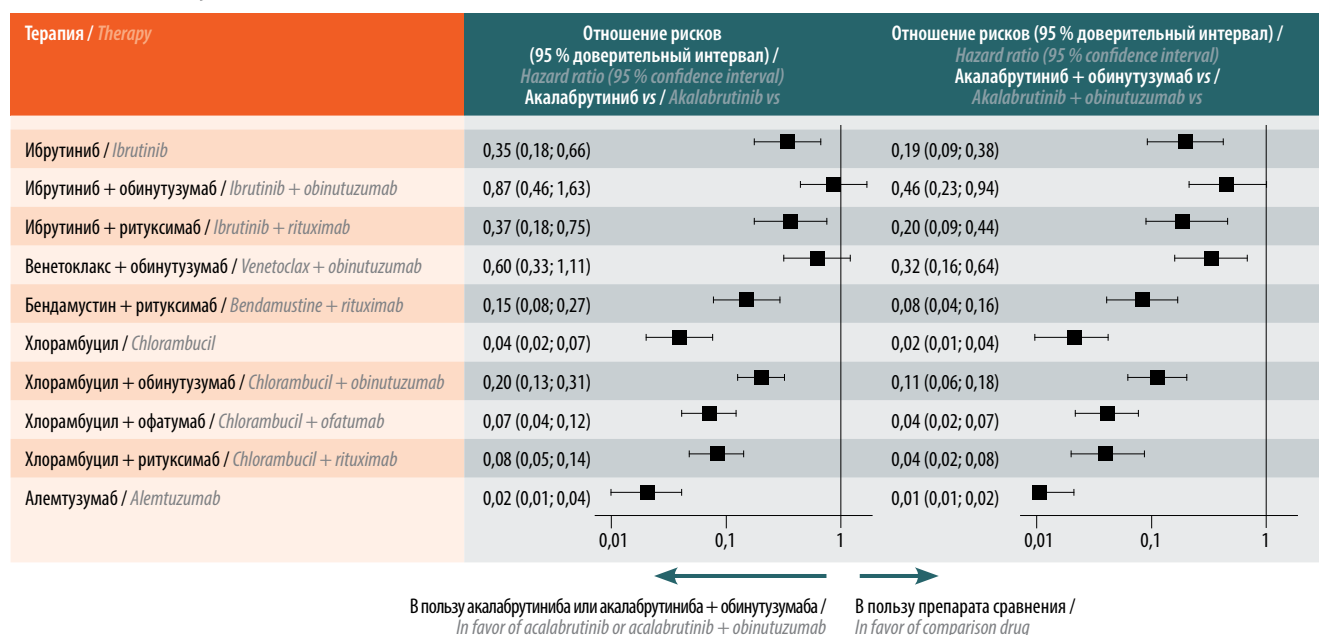
Представлен клинический случай пациентки 62 лет с выраженным кожным зудом. Диагноз ИП был подтвержден при гистологическом исследовании, установлена высокая группа риска. Пациентке был назначен гидроксикарбамид, достигнут частичный клинико-гематологический ответ, однако сохранялся выраженный кожный зуд без эффекта от применения различных препаратов (атаракс, тералиджен, амитриптилин). На фоне терапии руксолитинибом в дозе 20 мг/сут у пациентки достигнут полный гематологический ответ и купирован кожный зуд. Данный случай показывает, что достижение гематологических показателей не всегда определяет эффективность терапии, не менее важным является качество жизни.

Доклад «Непрерывная терапия против фиксированной у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ» представлен **С.Г. Захаровым**. ХЛЛ — В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. Медиана возраста на момент установления диагноза — 62 года, у 89 % пациентов на момент установления диагноза имеется какое-либо сопутствующее заболевание. В настоящее время проводится эффективное лечение ХЛЛ, но полное излечение пока невозможно. Факторы риска, которые следует учитывать при назначении терапии ХЛЛ: гипертензия, заболевания коронарных сосудов, заболевания сердца, ревматологические заболевания. Согласно новым рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (версия 1.2024) для пациентов с ХЛЛ без делеции 17p, мутации *TP53* пред-

Значительное преимущество применения комбинации акалабрутиниб + обинутузумаб по показателю **выживаемости без прогрессирования** по сравнению со всеми схемами сравнения / **Significant benefit** of using *acalabrutinib + obinutuzumab* combination for **progression-free survival** compared to all comparison schemes

Анализ продемонстрировал значительное улучшение выживаемости без прогрессирования при применении акалабрутиниба в монорежиме по сравнению с большинством схем сравнения / Analysis showed significant improvement in progression-free survival for *acalabrutinib* monotherapy compared to the majority of comparison schemes

Анализ А / Analysis A



Анализ В / Analysis B

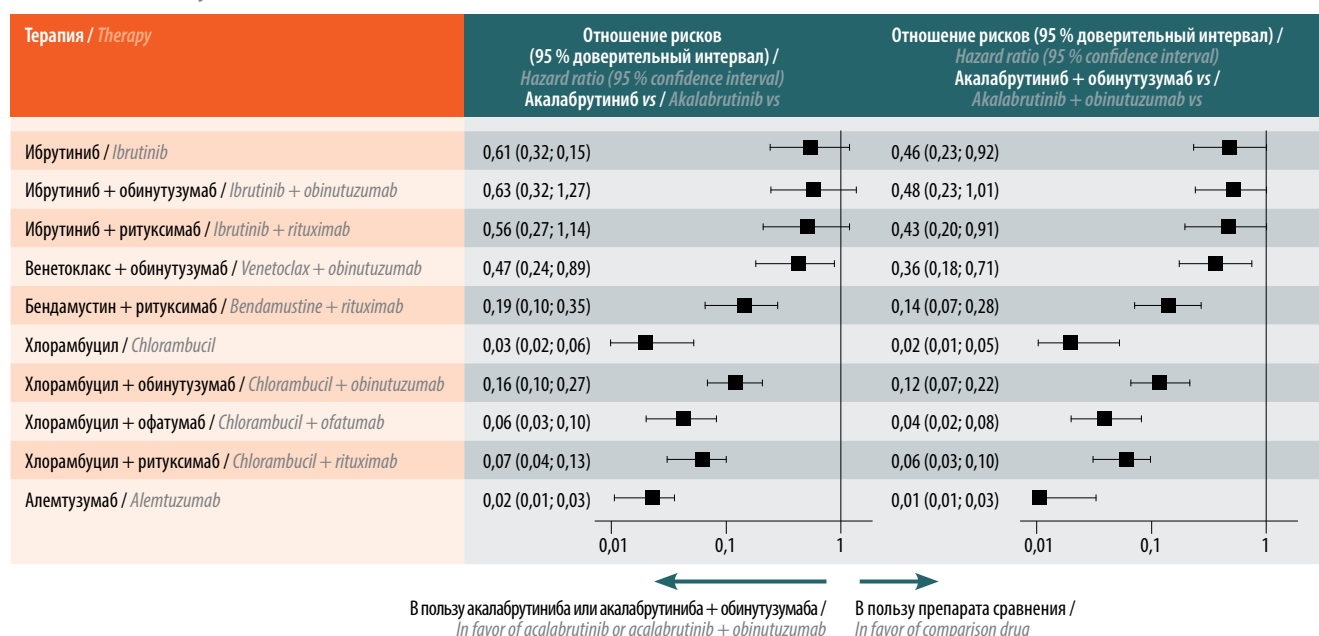


Рис. 4. Данные сетевого метаанализа: сравнение эффективности лекарственных средств в 1-й линии терапии хронического лимфолейкоза (Davids M.S. et al. Clin Ther 2020;42(10):1955–74.e15)

Fig. 4. Data from a network meta-analysis: comparison of the effectiveness of drugs in the first line of chronic lymphocytic leukemia treatment (Davids M.S. et al. Clin Ther 2020;42(10):1955–74.e15)

почтительными режимами категории 1 являются акалабрутиниб ± обинутузумаб, венетоклак с обинутузумабом либо занубрутиниб. Остальные схемы рассматриваются во 2-ю очередь или для отдельных случаев. В 2024 г. для лечения ХЛЛ с делецией 17p, мутацией *TP53* также назначаются вышеуказанные схемы.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями при наличии показаний к лечению по критериям IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) (2018) в случае обнаружения делеции 17p либо мутации *TP53* при комплексном кариотипе пациент получает венетоклак с ибрутинибом, без комплексного кариотипа — акалабрутиниб ± обинутузумаб. При немутированном статусе пациентам рекомендовано назначать акалабрутиниб ± обинутузумаб, при мутированном статусе и возрасте пациента <55 лет — программы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) либо BR (бендамустин, ритуксимаб), при возрасте >55 лет возможна таргетная терапия акалабрутинибом в комбинации с обинутузумабом.

В Московской области на данный момент 54 пациента получают акалабрутиниб, в том числе 8 пациентов — в 1-й линии терапии ХЛЛ; 12 пациентов переведены с терапии ибрутинибом из-за НЯ, связанных с данным препаратом (чаще всего фибрилляция предсердий, а также геморрагический синдром, диарея, выраженная головная боль, одышка, нарушение функции почек и др.); 34 пациента — с рецидивами ХЛЛ, развившимися после полихимиотерапии (RFC, RB и др.).

Выбор акалабрутиниба для 1-й линии терапии основан на результатах исследования ELEVATE-TN. В данное исследование включали пациентов с ХЛЛ, получающих акалабрутиниб и обинутузумаб, либо акалабрутиниб в виде монотерапии, либо обинутузумаб с хлорамбуцилом. Пятилетняя ВБП при использовании комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба составила 84 %, акалабрутиниба в монорежиме — 72 %, ВБП для комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом составила 21 % с медианой 27,8 мес. ОВ при медиане продолжительности наблюдения 60 мес для комбинированной терапии акалабрутинибом и обинутузумабом составила 90 %, для монотерапии акалабрутинибом — 84 %, для комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом — 82 % с общей частотой ответа 96, 90 и 83 % соответственно. При анализе результатов в группах с делецией 17p и/или мутацией гена *TP53* 5-летняя ВБП при терапии комбинацией акалабрутиниба и обинутузумаба составила 71 %, ВБП при монотерапии акалабрутинибом была аналогична (71 %), т. е. добавление обинутузумаба к акалабрутинибу у больных с делецией 17p и/или мутацией гена *TP53* не влияло на показатель ВБП. Профиль безопасности был сравним в группах исследования.

Изменения в современных подходах к 1-й линии терапии ХЛЛ в настоящее время связаны с токсичностью терапии и коморбидностью пациентов. Режим FCR является терапией выбора для молодых пациентов и связан с высокой частотой нейтропении (84 %) и инфекций (39 %), режим BR чаще используется у пациентов старше 65 лет, но также имеет эти побочные эффекты — нейтропения (59 %) и инфекции (25 %). У 46 % пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ определяется сопутствующая патология, кроме того, у пациентов из группы высокого риска часто отсутствует ответ на иммунохимиотерапию. Примерно у половины пациентов с ХЛЛ отсутствует эффект от ранее стандартного лечения, и им показан тот или иной вид таргетной терапии.

Преимущество таргетной терапии перед иммунохимиотерапией было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях (E1912, MURANO, ELEVATE-TN). Применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона позволяет получить ВБП 79–93 % на 24-м месяце наблюдения, т. е. более эффективно в сравнении с иммунохимиотерапией (31–74 %) (исследования REASONATE-2, ALLIANCE, ILLUMINATE, ELEVATE-TN).

Почему не фиксированная терапия? Пятилетняя ВБП в исследовании ELEVATE-TN составила 84 % в общей группе и 71 % — в группе высокого цитогенетического риска. При терапии венетоклаксом и обинутузумабом в исследовании CLL14 5-летняя ВБП составила 63 %. Аналогичны результаты по частоте НЯ. Комбинация венетоклакса и обинутузумаба токсична в связи с высокой частотой встречаемости нейтропении III степени и более и синдрома лизиса опухолей.

Представлены данные сетевого метаанализа по сравнению эффективности лекарственных средств в 1-й линии терапии ХЛЛ, показавшего лучшие результаты для терапии акалабрутинибом и комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба (рис. 4).

У пациентов с наличием или высоким риском развития фибрилляции предсердий предпочтительно применять акалабрутиниб. В собственной практике, если у пациентов с ХЛЛ на фоне приема ибрутиниба возникает фибрилляция предсердий, мы отменяем ибрутиниб и назначаем акалабрутиниб. Однако, по результатам международных исследований, было показано, что при длительном применении акалабрутиниба у пациентов также может развиваться фибрилляция предсердий, но срок терапии акалабрутинибом до возникновения нарушения сердечного ритма в 2 раза больше, чем при лечении ибрутинибом.

Акалабрутиниб — новый современный препарат для лечения ХЛЛ. В комбинации с обинутузумабом или в монотерапии он рассматривается как высокоэффективная терапия для лечения всех групп пациен-

тов с ХЛЛ: с низким и высоким цитогенетическим риском.

Доклад «Значение иммунофенотипирования при множественной миеломе» был представлен **И.В. Гальцевой**. Диагноз множественной миеломы (ММ) требует комплексного подхода и проведения необходимых клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Одним из главных критериев постановки диагноза ММ является присутствие в костном мозге $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток. Это рестрикции κ -, λ -легких цепей иммуноглобулинов в плазматических клетках, выявляемые с помощью методов иммуногистохимии в трепанобиоптате или многоцветной проточной цитометрии в аспирате костного мозга и/или плазмноклеточной опухоли в биопсийном материале пораженной ткани. Если при морфологическом анализе пунктата костного мозга обнаружено большое количество плазмочитов, это может говорить о реактивных плазмочитозах. Они могут наблюдаться при злокачественных заболеваниях, инфицировании вирусом иммунодефицита человека, аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, таких как сифилис и туберкулез, хроническом гепатите, болезни Кастлемана, анемии (железодефицитной, витамин B_{12} - и фолиеводефицитной, гемолитической), циррозе печени, сахарном диабете, терапии стрептокиназой, восстановлении костного мозга после агранулоцитоза. Чтобы понять, как определять аберрантные клетки, необходимо знать процесс созревания нормальных плазматических клеток.

Созревание плазматической клетки начинается в костном мозге, она переходит в стадию «наивной» В-клетки, которая затем переходит в лимфатический узел, в стадию плазмобласта, поступает в кровь, снова возвращается в костный мозг и приобретает фенотип зрелой плазматической клетки $CD19^+CD38^{bright}CD138^{bright}CD20^-CD27^+$. Знание нормы позволяет выявить патологию. Рекомендуются антигены для определения опухолевых клеток — $CD19$, $CD20$, $CD27$, $CD28$, $CD33$, $CD38$, $CD54$, $CD56$, $CD81$, $CD117$, $CD200$, $CD307$. Экспрессия на здоровых плазматических клетках таких антигенов, как $CD19$, $CD27$, $CD38$, $CD56$, $CD81$, $CD117$, $CD200$, достаточно часто оценивается как аномальная (по данным собственных исследований, которые полностью совпадают с результатами международных исследований, известно, как часто эти маркеры должны экспрессироваться на здоровых плазматических клетках и на опухолевых клетках).

Общие рекомендации по определению миеломных клеток следующие. Материалом для мониторинга МОБ является аспират костного мозга, обязательно 1-я порция 0,5–1 мл, так как доля плазматических клеток будет больше из-за отсутствия разведения образца периферической кровью и меньше вероятность ложноотрицательного результата. Проводить исследование МОБ рекоменду-

ется в состоянии полной ремиссии заболевания, при восстановлении показателей периферической крови. Диагностика должна выполняться до использования какой-либо терапии, глюкокортикостероидных препаратов, поскольку это связано с изменением конформации антигенной структуры. В качестве антикоагулянта следует использовать ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту), так как гепарин приводит к снижению экспрессии $CD138$ на плазматических клетках. Не рекомендуется хранение аспирата костного мозга в холодильнике в связи с тем, что происходит слущивание антигена $CD138$ с поверхности плазматических клеток. Допускается хранение образцов при комнатной температуре — до 24°C . В случае длительной транспортировки или хранения материала следует определять количество жизнеспособных клеток, предварительно окрашивая образец красителя 7-AAD (7-аминоактиномицин-D). Если количество жизнеспособных клеток $<85\%$, материал считается непригодным. Согласно международным рекомендациям, необходимым порогом чувствительности метода проточной цитометрии является 10^{-4} – 10^{-6} , и чтобы достигнуть требуемой чувствительности, необходимо анализировать не менее 2–5 млн клеток. Поэтому важны вышеописанные преаналитические этапы, которым не всегда уделяют внимание (материал должен быть правильно собран и доставлен).

Критерии установления аберрантности плазматических клеток следующие:

- аберрантная экспрессия ≥ 2 антигенов, помимо отсутствия экспрессии $CD19$ и отсутствия или снижения экспрессии $CD45$;
- в спорных случаях — подтверждение клональности плазматических клеток по соотношению κ и λ .

В 2016 г. были разработаны международные рекомендации, в которых в качестве ключевых базовых антигенов для выделения всех плазматических клеток были предложены антитела к антигенам $CD38$, $CD138$, $CD45$, следующие антитела, которые должны быть включены в панель и исследованы, — $CD19$, $CD56$, $CD117$, $CD81$, $CD27$. Впоследствии панель модифицировали, и чтобы исключить какие-либо ложные, неясные ситуации, следует обязательно исследовать внутриклеточные κ и λ . Таким образом, с 2017 г. была установлена панель, включающая антитела к 10 антигенам в 1 пробирке, чтобы сохранять высокие клеточность, чувствительность и адекватность анализа. В НИИЦ гематологии используется 11-цветная панель моноклональных антител, учитывающая все международные рекомендации, и при исследовании обязательно оценивается жизнеспособность клеток (рис. 5). Во 2-й пробирке определяются κ и λ — в сложных случаях, например при пересмотре диагноза. Стратегия выделения нормальных и миеломных плазматических клеток одинакова: сначала выделяется вся популяция плазматических кле-

Пробирка / Test tube	Флуорохром / Fluorochrome	FITC	PE	PE-Dazzle 594	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-R700	APC-Fire750	BV421	BV605	BV650
1	Антиген / Antigen	CD38	CD19	CD319	7-AAD	CD56	CD117	CD27	CD45	CD138	CD81	CD20
	Клон антитела / Antibody clone	HIT1	SJ25C1	162.1	—	NCAM16.2	104D2	M-T271	HI30	MI15	JS-81	2H7
2	Антиген / Antigen	λ	κ	—	CD38	CD56	CD19	CD27	CD45	CD138	—	—
	Клон антитела / Antibody clone	Поликлональные кроличьи / Polyclonal rabbit	—	—	HIT2	NCAM16.2	SJ25C1	M-T271	HI30	MI15	—	—

Рис. 5. Панель моноклональных антител, используемая для диагностики множественной миеломы в НМИЦ гематологии

Fig. 5. Panel of monoclonal antibodies used for the diagnosis of multiple myeloma at the National Medical Research Center of Hematology

ток, затем согласно определенному алгоритму гейтирования идет выделение как нормальных, так и миеломных плазматических клеток.

Представлен клинический случай комплексной диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения с использованием иммунофенотипирования клеток костного мозга с помощью проточной цитометрии. Подчеркнуто значение доли aberrантных плазматических клеток с иммунофенотипом миеломы для постановки диагноза. Если методом иммунофенотипирования среди плазматических клеток выявлено $\geq 95\%$ клеток с иммунофенотипом миеломы, наиболее вероятен диагноз миеломы, если обнаружено $< 95\%$ aberrантных клеток, устанавливается диагноз несимптоматической миеломы.

Метод проточной цитометрии не является основным диагностическим методом при ММ, однако позволяет конкретизировать диагноз в сложных случаях, требующих дифференциальной диагностики, в совокупности со всеми методами исследования. К достоинствам метода проточной цитометрии относятся возможность одновременной идентификации всех плазматических клеток, характеристики именно миеломных клеток, иммунофенотипа (который может отличаться у каждого конкретного больного), анализа большого количества клеток в 1 образце и получения количественного результата исследования. Этот метод может быть применим практически в 100 % случаев диагностики и мониторинга МОБ. Для корректной диагностики и определения МОБ необходимы правильная стратегия гейтирования, знания иммунофенотипа нормальных и aberrантных плазматических клеток, корректные пробоподготовка и весь преаналитический этап, полная панель моноклональных антител как на этапе диагностики, так и в сложных случаях и на этапе мониторинга МОБ. Грамотная работа на каждом этапе анализа является гарантией точного и достоверного результата.

Доклад «Современные возможности в терапии рецидивов множественной миеломы» представлен П.А. Зейналовой. Освещены основные аспекты выбора терапии, существующие возможности для обследо-

вания пациентов и определения программы лечения. За последние 50 лет лечение ММ существенно изменилось, появились новые возможности, включая использование новых известных программных препаратов, выполнение трансплантаций, применение таких препаратов, как бортезомиб, леналидомид, помалидомид, CAR-T-терапии, использование активаторов Т-лимфоцитов. Несмотря на значительные успехи в терапии, рецидивы заболевания неизбежны, поскольку полностью излечить ММ на данном этапе невозможно, при этом терапия каждого последующего рецидива будет все менее успешной, соответственно, медианы ОБ и ВВП при лечении рецидивов не будут демонстрировать такие же результаты, как при терапии 1-й линии. Безусловно, в терапии 1-й линии необходимо максимально использовать все возможности индукционных схем с применением моноклональных антител, выполнением трансплантации костного мозга, проведением поддерживающей терапии, которая входит в основу всей программной терапии пациентов с ММ. Конечно, и при рецидивах использование препаратов на более ранних этапах оправдано.

Увеличение выживаемости при ММ в динамике сейчас происходит благодаря применению иммунотерапевтических препаратов нового класса. В 2023 г. выбор препаратов зависит от таких факторов, как характеристики опухоли, пациента, логистика и возможности маршрутизации пациента в ту или иную клинику. Изучение механизмов резистентности стало основой для разработки новых стратегий, которые потенциально могут улучшить глубину и продолжительность ответа на терапию.

Решение о лечении в условиях рецидива принимается с учетом множества факторов: тяжесть заболевания, возраст пациента, общий статус, инвалидизация, сопутствующие заболевания, рефрактерность, почечная недостаточность (была или нет в анамнезе), поражение костей, оценка рисков, выполнение цитогенетических исследований, которые имеют очень важное значение в дебюте болезни. В лечении ММ, в отличие, например, от лимфопролиферативных заболеваний, остаются открытыми многие вопросы, в частности,

о применении биспецифических препаратов и CAR-T-терапии — имеет ли смысл начинать с них основную терапию, которая играет важную роль в жизни пациентов. Такие вопросы бурно обсуждаются на международных конгрессах. Несмотря на то что и мы, и наши зарубежные коллеги активно работаем в этих направлениях, точных ответов пока нет. Согласно новым последним рекомендациям по лечению резистентной и рецидивирующей ММ имеет значение, какую терапию ранее получал пациент, использовались ли бортезомиб и леналидомид, есть ли рефрактерность (рис. 6).

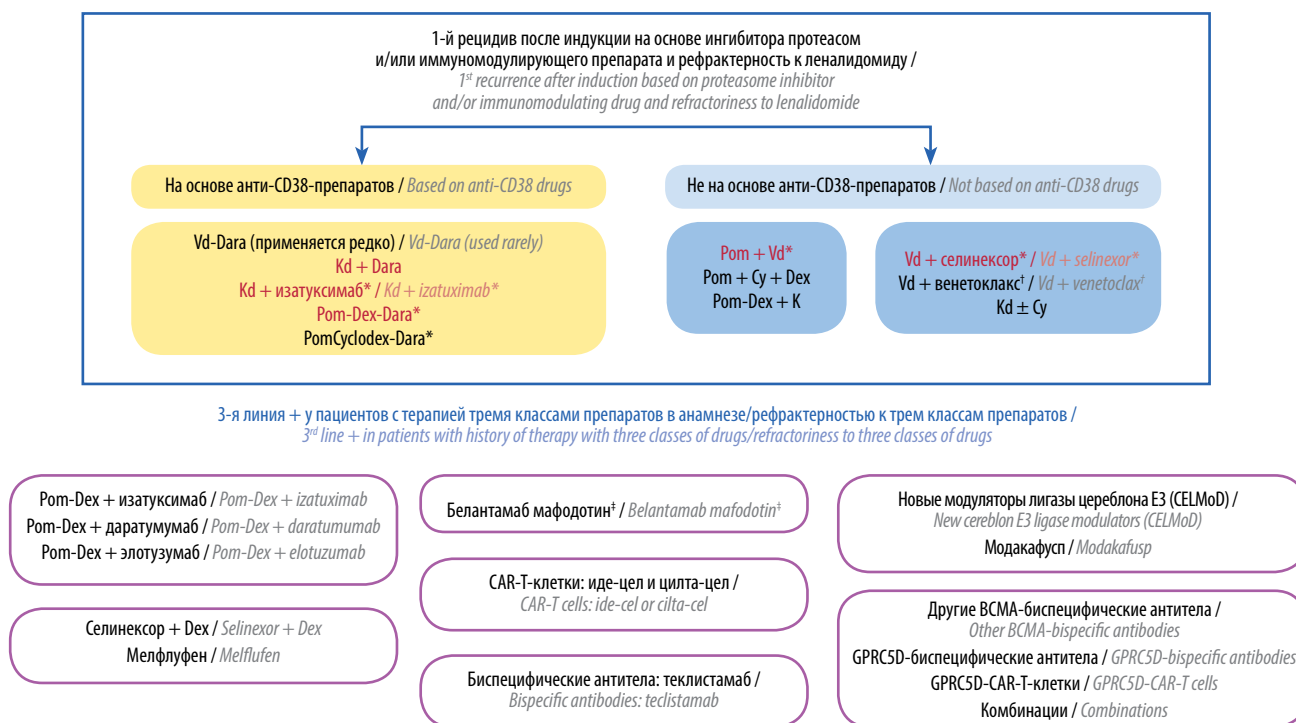
Исходя из этих данных, пациентов распределяют на 2 «рукава»: 1) рецидив после индукции: режимы на основе использования анти-CD38-антител; 2) всевозможные режимы, не включающие анти-CD38-антитела (часть из этих комбинаций не используются в нашей стране в связи с отсутствием регистрации, например, бор-

тезомиб с дексаметазоном (Vd) с венетоклаксом или селинексором). Это касается 1-го и 2-го рецидивов.

Сейчас активно обсуждаются возможности 3-й линии терапии. Так, CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела, которые зарегистрированы в том числе и в нашей стране, сейчас плотно внедряются в лечение ММ. Возникает вопрос, что вводить сначала: биспецифики или CAR-T-терапию? Есть ряд исследований, которые показывают возможность сочетания и биспецифической, и CAR-T-терапии, что очень активно обсуждается.

В нашей стране есть все возможности для своевременного начала терапии у пациентов с рецидивами ММ. Хорошо известен, практически везде доступен и широко используется в клинической практике препарат элутузумаб.

Элутузумаб относится к гуманизированным моноклональным антителам IgG1κ, направленным против



*На основе рандомизированных исследований III фазы.

[†]Комбинации на основе венетоклакса для пациентов с t(11;14) и/или гиперэкспрессией BCL2.

[‡]Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения ЕМА рекомендовал не продлевать условное регистрационное удостоверение препарата Бленреп в сентябре 2023 г.

*Based on randomized phase III trials.

[†]Combinations with venetoclax for patient with t(11;14) and/or BCL2 hyperexpression.

[‡]Committee for Medicinal Products for Human Use of the EMA recommended to not renew the conditional marketing authorization for Blenrep in September of 2023.

Рис. 6. Рекомендации по лечению пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой при 1-м и 2-м рецидивах (Dimopoulos M.A. et al. Ann Oncol 2021;32:309–22; Press release. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>; Mateos M.V. Personal communication and adapted from EHA/ESMO guidelines published in 2021). BCMA — антиген созревания В-лимфоцитов; GPRC5D — рецептор, связанный с G-белком, класс C, группа 5, член D; Cy — циклофосфамид; Dara — даратумумаб; Dex — дексаметазон; K(d) — карфилзомиб (+ дексаметазон); Pom — помалидомид; Vd — бортезомиб + дексаметазон

Fig. 6. Recommendations for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the first and second relapses (Dimopoulos M.A. et al. Ann Oncol 2021;32:309–22; Press release. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>; Mateos M.V. Personal communication and adapted from EHA/ESMO guidelines published in 2021). BCMA — B cell maturation antigen; GPRC5D — G-protein coupled receptor, class C, group 5, member D; Cy — cyclophosphamide; Dara — daratumumab; Dex — dexamethasone; K(d) — carfilzomib (+ dexamethasone); Pom — pomalidomide; Vd — bortezomib + dexamethasone

антигена SLAMF7. Идентифицировано по крайней мере 2 механизма действия элутумаба при ММ. Препарат напрямую активирует NK-клетки на элиминацию клеток ММ, а также запускает антителозависимую клеточную цитотоксичность. Молекулярной мишенью, активируемой через рецептор SLAMF7, является молекула EAT-2, которая отвечает за мобилизацию кальция и активацию молекулярно-генетического пути MAPK/ERK. Таким образом, запускается Т-клеточный противоопухолевый ответ, посредством которого Т-лимфоциты уничтожают опухолевые клетки.

В исследовании ELOQUENT-2 изучали схему Elo-Rd (элутумаб, леналидомид, дексаметазон) в сравнении с Rd (леналидомид и дексаметазон) при резистентной/рецидивирующей ММ, оценку опухолевого ответа проводили каждые 4 курса до прогрессирования заболевания, оценку выживаемости — каждые 12 нед. Конечными точками исследования были ВБП, частота общего ответа (ЧОО), медиана ОВ и качество жизни. Группы лечения включали одинаковое число пациентов, были сбалансированными по характеристикам пациентов, получали ранее разнообразные схемы на основе бортезомиба, леналидомида, талидомида, алкерана. Количество линий было от 1 до 3 и более. По результатам 5-летнего анализа через 4 года наблюдения 17 % пациентов оставались на терапии триплетом и только 9 % — на лечении леналидомидом и дексаметазоном. Пятилетняя ВБП — очень важный показатель, и при анализе кривых выживаемости можно отметить следующее: 1-й год — 69 % против 57 %, 2-й и последующие годы наблюдается определенный процент снижения эффективности, однако через 4 и 5 лет заметен хороший результат на терапии триплетом с точки зрения выживаемости пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ. Продемонстрированы существенно лучшие результаты ВБП при терапии триплетом в сравнении с использованием леналидомида и дексаметазона.

Оценка ответа на терапию по результатам 4-летнего наблюдения показала, что частота объективного ответа, комбинированный, полный ответы, очень хороший и частичный ответы были в пользу применения триплета. НЯ, зафиксированные за 4 года, были известны и ранее и имеют управляемый профиль токсичности. Исследование показало, что элутумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном снижает риск прогрессирования заболевания и смерти у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ в сравнении с леналидомидом и дексаметазоном. Преимущество в ВБП сохранялось в течение 5 лет наблюдения. Данные по оценке безопасности и переносимости, полученные в ходе исследования, говорят о небольшом повышении риска НЯ при лечении триплетом.

Окончательный анализ данных за 5 лет по ОВ показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, которые получали триплет, — практически на 9 мес выше

аналогичного показателя в группе Rd. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении риска смерти при терапии триплетом (Elo-Rd) по сравнению с терапией дуплетом (Rd).

При выборе схемы лечения следует учитывать, что назначение моноклональных антител на более ранних этапах (не при 3–5-м, а при 1–2-м рецидивах заболевания) показывает лучшие результаты по ОВ, ВБП, особенно в группе высокого риска, если проведено цитогенетическое исследование в дебюте. Таким образом, необходимо максимально использовать всю мощь имеющихся препаратов. Сейчас в мире обсуждается терапия квадриплетами, в нашей стране она недоступна, но триплеты можно использовать, особенно у первичных больных из группы высокого риска.

Использование комбинации активных препаратов у пациентов группы высокого риска дает колоссальное преимущество. Сроки развития рефрактерности к последующей терапии при использовании схемы с триплетом Elo-Rd также демонстрируют лучшие результаты в исследованиях и клинической практике, что еще раз говорит о целесообразности использования активных препаратов на более ранних этапах.

При сравнении схем Elo-Rd, Dara-Rd (даратумаб, леналидомид, дексаметазон), Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон), KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон) возникает вопрос, что лучше и как это правильно сочетать, принимая во внимание число пациентов и препараты, имеющиеся в Московской области. Безусловно, после начала терапии желательно продолжать ее на том препарате, который максимально эффективен. Если посмотреть на показатели ОВ, то для Dara-Rd медиана не достигнута, для Elo-Rd медиана составила 48 мес, что является хорошим результатом. Остальные схемы имеют схожие показатели. Кроме того, важно оценивать данные по безопасности, особенно при рецидиве и у тех пациентов, которым была выполнена трансплантация костного мозга и проводится поддерживающая терапия. Терапия по схеме Elo-Rd связана с меньшим числом осложнений и НЯ, таких как диарея, периферическая нейропатия, сердечно-сосудистые осложнения, нейтропения, по сравнению с другими схемами. Однако и другие режимы с этой точки зрения хорошие и должны использоваться (правильно и вовремя).

Заключение по результатам исследования ELOQUENT-3: элутумаб удваивает ВБП, удваивает ЧОО при добавлении к Rd (леналидомид и дексаметазон), 2/3 пациентов живы через 1,5 года терапии, лишь 5 % пациентов терапия была отменена в связи с НЯ.

Представлены 2 клинических наблюдения пациентов с резистентной/рецидивирующей ММ, получавших терапию элутумабом в комбинации с иммуномодуляторами (леналидомид, леналидомид) и дексаметазоном с положительным ответом на лечение.

Тема была продолжена докладом **С.В. Семочкина** «Эволюция подходов к диагностике и лечению множественной миеломы». Представлена схема оптимального выбора терапии 1-го рецидива ММ в 2023 г. (рис. 7).

Самый важный параметр, который необходимо принимать во внимание при выборе терапии, — рефрактерность к самому важному базовому препарату — леналидомиду. На сегодняшний день развитие рефрактерности к леналидомиду — одно из наиболее неблагоприятных событий с точки зрения биологии дальнейшего течения ММ.

При отсутствии рефрактерности, если анти-CD38-антитела не использовались, возможно применение программы Dara-Rd, а если уже было использовано антитело к CD38, есть схема KRd для молодых пациентов, крайне активная, дающая высокое количество глубоких ответов, и 2 схемы, более благоприятные в плане токсичности, Elo-Rd и Ixa-Rd, которые можно применять у пожилых пациентов. При наличии рефрактерности к леналидомиду ситуация существенно ухудшается. Если анти-CD38-антитела не использовали, то возможно применение 4 схем: Dara-Kd (даратумумаб, карфилзомиб, дексаметазон), Isa-Kd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон), Dara-Pd (даратумумаб, помалидомид, дексаметазон), Isa-Pd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон). Если при 1-м рецидиве применяли и анти-CD38, и леналидомид, то возможности, действительно, очень сужаются. В этом случае на 1-й план выходит схема Elo-Pd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон) либо комбинации, которые построены на ингибиторах протеасомы: схема KPd (карфилзомиб, помалидомид, дексаметазон), которая формально не отражена в клинических рекомендациях, но можно ее реализовывать в определенных клинических ситуациях,

либо какие-то «старые» схемы типа Vcd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и т. п. Таковы текущие возможности и в России, и в остальном мире.

Представлен разбор клинического случая пациента 67 лет с ММ, протекающей с парапротеинемией IgGκ (стадия III по R-ISS, стандартный цитогенетический риск), с остеодеструктивным синдромом, прогрессированием после 1-й линии терапии по схеме Vcd (3 курса). Пациент получил 2-ю линию терапии Dara-Rd (2 цикла) с достижением очень хорошего частичного ответа, проведены аутологичная трансплантация и консолидация 4 циклами по программе Dara-Rd с достижением МОБ-негативного ответа, подтвержденного по данным цитометрии костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Затем пациенту была назначена поддерживающая терапия леналидомидом, которую он продолжает получать до сегодняшнего дня с сохранением достигнутого ответа.

Если говорить о рецидиве ММ, то всегда встает вопрос о биохимическом рецидиве — ситуации, когда симптомов нет, но наблюдается соответствующий рост концентрации парапротеина. Цели терапии рецидивов ММ заключаются в облегчении симптомов заболевания, уменьшении прогрессирования болезни и недопущении развития новых осложнений заболевания. В целом целесообразно начинать лечение именно на стадии биохимического рецидива, а не тогда, когда у пациента уже случился патологический перелом или миеломная нефропатия с острым почечным повреждением. Промежуток между развитием биохимического рецидива и появлением симптомов составляет ~5 мес (медиана). Однако следует отметить, что 20 % больных с биохимическим рецидивом, особенно получивших аутоло-



Рассмотреть salvage аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТТСК) у кандидатов для трансплантации костного мозга, у которых до этого трансплантацию не проводили; рассмотреть 2-ю ауто-ТТСК, если длительность ответа была >36 мес у пациентов, получивших поддерживающую терапию после ауто-ТТСК / Consider salvage autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in candidates for bone marrow transplantation who previously did not undergo transplantation; consider 2nd auto-HSCT if duration of response was >36 months in patients who received maintenance therapy after auto-HSCT

Рис. 7. Выбор терапии 1-го рецидива множественной миеломы в 2023 г. (<https://clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/2023-myeloma-algorithm/100002765>)

Fig. 7. The choice of 1st relapse multiple myeloma treatment in 2023 (<https://clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/2023-myeloma-algorithm/100002765>)

гичную трансплантацию, фактически войдут в стадию медленного прогрессирования, т. е. вернется клонящейся миеломы, который будет достаточно долго держаться у пациента. У таких больных лечение нецелесообразно. По каким признакам определить, что необходимо лечение биохимического рецидива: секреция парапротеина — в сыворотке крови >10 г/л, в моче >500 мг/сут, концентрация вовлеченной свободной легкой цепи >200 мг/л, быстрое удвоение содержания парапротеина при условии, что 1-й срез должен быть не менее 5 г/л, а 2-й — >10 г/л. Таким образом, показание к лечению — высокая секреция парапротеина даже без клинических симптомов.

В исследовании ENDEAVOR, включавшем пациентов с рецидивирующей ММ (схема Kd (карфилзомиб, дексаметазон) против Vd), у пациентов на схеме Kd, лечение которых начинали на стадии клинического рецидива, медиана ВБП составила ~ 18 мес, а при начале лечения на стадии биохимического рецидива медиана ВБП не была достигнута, т. е. лечение на стадии биохимического рецидива выгоднее и правильнее.

Представлен обзор комбинаций, которые построены на платформе Rd и могут использоваться у пациентов с 1–2-м рецидивом ММ, — это схемы Ixa-Rd, Elo-Rd, KRd, Dara-Rd. Медианы ВБП и ОВ для схемы Dara-Rd составили 44,5 и 67,6 мес соответственно. Ни одна другая комбинация таких результатов не дает, хотя для них есть соответствующие ниши, когда их можно реализовывать, тем не менее Dara-Rd наиболее эффективна.

В открытом рандомизированном исследовании POLLUX фазы III сравнили 2 комбинации: Dara-Rd против стандартной Rd. Исследование включало почти 600 пациентов, которые получили ранее минимум 1 линию терапии, с рандомизацией на группы в соотношении 1:1. Терапия проводилась до прогрессирования. В данное исследование не включали пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, так как они могли бы попасть на программу с леналидомидом (Rd) — в группу контроля. Пациенты с рефрактерностью к бортезомибу составляли ~ 21 %, на последней линии терапии — 28 %, с предшествующей терапией ингибиторами протеасом ~ 86 %, 18 % пациентов получали леналидомид и, разумеется, у них не было к нему рефрактерности. По результатам исследования, ЧОО увеличивается с 76 до 93 %, а частота глубоких ответов, включая полные и строгие полные ответы, — с 24 до 58 %. Медиана ВБП на программе Dara-Rd составила 45,5 мес против 17,5 мес на программе Rd. Медианы ОВ составили 68 и 52 мес соответственно.

Главным фактором, который определяет долгосрочную выживаемость, является достижение МОБ-негативного ответа. Раньше о достижении МОБ-негативности говорили только в отношении пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших трансплантацию, и впервые благодаря появлению мо-

ноклональных антител большой процент пациентов даже с рецидивирующей ММ достигают МОБ-негативного ответа.

Независимо от того, на какой программе пациент достиг МОБ-негативности (Rd или Dara-Rd), кривые ОВ достаточно высокие, но частота МОБ-негативности на программе Rd не столь высока — порядка 7 %, тогда как на программе Dara-Rd — 33 %.

В отношении такого параметра, как ВБП, всегда возникает вопрос, следует ли включать в 1-ю линию терапии все возможные препараты, чтобы получить длительный первый ответ, или нет. Ведь при возникновении рецидива встанет очередной вопрос, что назначить пациенту, а в 1-й линии терапии на какой-нибудь препарат ответ будет получен. Поэтому, возможно, стоит сдвинуть современные препараты на стадию рецидива?

Ответ на такие вопросы дает ВБП-2 (во 2-й ремиссии). Пациент уже прекращает участие в исследовании, но потом возникают рецидив, прогрессирование и назначается другая линия терапии, соответственно, мы вновь оцениваем ВБП в другой временной точке (ВБП-2). Если в первом исследовании реализовывалась программа Dara-Rd, то независимо от программ в других линиях терапии ВБП составляла порядка 58 мес. Если сначала использовалась программа Rd, пациент оставался без воздействия даратумумаба, хотя и можно было реализовывать программы с его включением в последующем, но ВБП-2 получалась меньше — 32 мес. Соответственно, самая современная терапия должна начинаться сразу, как только мы можем обеспечить пациента такими препаратами.

Что назначать пациентам при развитии рефрактерности к леналидомиду. В таких случаях нужно выбирать схемы, которые построены на основе ингибиторов протеасом.

В исследовании CASTOR сравнивали программы Dara-Vd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон) и Vd (бортезомиб, дексаметазон). Это исследование очень похоже на исследование POLLUX (Dara-Rd/Rd), однако есть отличия: на программе Dara-Rd не было пациентов, которые рефрактерны к леналидомиду, а в программу Dara-Vd они могут попасть, поскольку это та когорта, которой можно предложить данную комбинацию. Обращает на себя внимание разница в показателях ВБП: при Dara-Rd — 45 мес, а при Dara-Vd — всего 16 мес. Поэтому строить терапию на бортезомибе не так эффективно, тем более что есть более активные ингибиторы протеасом — такой препарат, как карфилзомиб. Здесь имеются 2 схемы, которые по эффективности можно считать приблизительно одинаковыми, — Dara-Kd и Isa-Kd, оцененные в исследованиях CANDOR и IKEMA соответственно. Данные схемы стоит рассматривать при ранних рецидивах ММ у пациентов, которые резистентны к леналидомиду.

Исследование CANDOR — рандомизированное исследование III фазы, включившее почти 500 пациентов, которых рандомизировали 2:1 на группы Dara-Kd и Kd; терапия проводится вплоть до прогрессирования. Необходимо обратить внимание на инициальные характеристики больных и на то, сколько пациентов уже ранее получали леналидомид (39 %) и сколько к нему были резистентны (32 %). Медиана количества линий предшествующей терапии — около 1 линии, 46 % пациентов получили только 1 предшествовавшую линию терапии. Медианы ВБП составили 28 мес (Dara-Kd) против 15 мес (Kd), преимущество даратумумаба было достоверным и в плане ответов на терапию: МОБ-негативность в любой временной точке — 22 % (Dara-Kd) против 8 % (Kd).

Если пациент ранее не получал леналидомид и нет рефрактерности к карфилзомибу, то программа Kd эффективна. Но у пациентов, получавших леналидомид, программа Kd работает гораздо хуже, чем триплет Dara-Kd. Для пациентов, ранее получавших леналидомид, программа Dara-Kd — лучшая схема терапии на сегодняшний день при 1–2-м рецидиве. Медианы ОВ составили 51 мес (Dara-Kd) против 43 мес (Kd), и во всех подгруппах пациентов прослеживается преимущество Dara-Kd по ОВ, а суммарно — снижение риска смерти на 22 %.

Необходимо остановиться на некоторых НЯ. Известно, что карфилзомиб — кардиотоксичный препарат, что особенно значимо для пациентов с определенным кардиологическим анамнезом, который подразумевает, что возможны осложнения. НЯ может быть много, но клинический интерес представляют только несколько. Острое почечное повреждение: у некоторых пациентов с уже компрометированной функцией почек при назначении терапии ингибиторами протеасом она резко ухудшается (степень III и выше) — частота 6 %; при терапии бортезомибом около 3 % больных получают острое почечное повреждение. Интересно, что при терапии по схеме Dara-Kd частота острого почечного повреждения снижается — не 6,5, а 2,9 %.

Сердечная недостаточность: 8,5 % на программе Kd и лишь 3,9 % — при программе Dara-Kd (здесь антитело нивелирует подобные риски). В то же время любое противомикробное антитело увеличивает частоту инфекций, прежде всего пневмоний. Инфекции дыхательной системы: 29 % (Dara-Kd) против 16 % (Kd) и вирусные инфекции — 6,2 % против 2 % соответственно (имеются в виду тяжелые вирусные инфекции). Применение любого ингибитора протеасом (иксазомиб, карфилзомиб, бортезомиб) требует назначения с профилактической целью ацикловира, также и при лечении анти-CD38-антителами, даже если используются схемы без ингибитора протеасом, необходимо назначение ацикловира для профилактики герпетической инфекции.

Нельзя не упомянуть совсем новые данные, полученные в исследовании APOLLO III фазы, в котором

изучали комбинацию Dara-Pd в сравнении со схемой Pd. В исследование включены 304 пациента. Следует отметить, что даратумумаб использовался в подкожной форме, что представляет интерес особенно для пациентов, которые получили уже некоторое количество линий терапии и имеют проблемы с венозным доступом, кроме того, это существенная экономия времени медицинского персонала и удобство для пациента. Первичной точкой исследования была ВБП. Особенности когорты пациентов: предлеченность — медиана составила 2 линии терапии с разбросом от 1 до 5, рефрактерность к леналидомиду — порядка 80 %, двойная рефрактерность — около 42 %, к последней линии терапии рефрактерность отмечалась у 80 % больных. Согласно последним данным этого исследования ЧОО составила 69 % против 47 %, глубокие ответы (полные строгие и полные ответы) — 27 % против 6 % (достаточно высокий показатель ответов для столь предлеченной когорты больных). Медианы ВБП, которая была первичной конечной точкой исследования, составили 12 мес (Dara-Pd) против 6,9 мес (Pd). Стоит вспомнить исследование MM-003, в котором медиана ВБП на терапии комбинацией Pd составила 4 мес. Это связано с тем, что исследование проводилось в 2013 г. и медиана предшествующих линий терапии была равна 5, а также с тем, что у большинства больных на современном этапе вырабатывается резистентность к ингибиторам протеасом и леналидомиду уже в 1–2-й линиях терапии. Если из когорты исследования APOLLO выбрать больных, которые имеют истинную рефрактерность к леналидомиду, то цифры ВБП будут 10,5 мес против 6,5 мес.

Вопрос о рефрактерности является крайне важным. Как строить терапию рефрактерной/рецидивирующей ММ: важно, чтобы хотя бы 1 препарат из тех, что будет получать больной, был препаратом, в отношении которого заведомо можно предполагать, что к нему рефрактерности не будет. В схеме нужно поменять хотя бы 1 препарат, ориентируясь на следующие данные:

- если пациент получает леналидомид в любой дозе (даже небольшую дозу в рамках поддерживающей терапии), то это рефрактерность, можно повысить дозу леналидомида, добавить дексаметазон, но ответ будет не столь хорошим и продолжительным, как если бы этот пациент был чувствителен к леналидомиду;
- если у пациента резистентность к карфилзомибу, то заранее известно, что ни на иксазомиб, ни на бортезомиб ответа не будет, однако, наоборот, карфилзомиб, особенно в высоких дозах, способен преодолевать резистентность к другим ингибиторам протеасом;
- если у пациента резистентность к бортезомибу, назначать иксазомиб бессмысленно, так как это препараты одной химической группы и отличаются

ся только способом доставки, поэтому получить ответ будет невозможно;

- если у пациента резистентность к помалидомиду, возвращаться к леналидомиду нет смысла, рефрактерность к 2 препаратам гарантирована;
- если у больного прогрессирование на фоне анти-CD38-терапии, даже если он получает ее 3-й год раз в месяц, то возвращаться к более интенсивному назначению данного препарата (например, 1 раз в неделю) также не имеет смысла, поскольку механизм резистентности — это утрата экспрессии CD38 на поверхности клетки, и если у больного рефрактерность к даратумумабу, то у него будет рефрактерность и к изатуксимабу (хотя и прямых сравнительных исследований нет), поскольку точки их приложения одинаковы;
- повторное назначение тех или иных препаратов вполне возможно, но необходимо, чтобы прошло какое-то время, хотя бы 1 линию терапии нужно пропустить и тогда можно снова обсуждать какой-то класс препаратов, который в этой линии не использовался, и возможно снова получить ответ.

Все это можно обосновать механизмом действия препаратов. CD38 — трансмембранный рецептор, который присутствует на плазматических клетках и некоторых других иммунокомпетентных клетках. Он отвечает за клеточную адгезию, миграцию, передачу сигналов, но его основной задачей является выполнение функции эктофермента. Внутри клетки количество CD38 малое, тогда как на поверхности клетки это достаточно большая молекула, которая регулирует энергетический метаболизм, протекающий в пределах костномозговой ниши. Это метаболизм кофермента никотинамидадениндинуклеотида и накопление циклической аденозиндифосфат-рибозы, т. е. энергетическая функция.

Как работает даратумумаб? Препарат был отобран из 42 антител по единственному параметру — комплементзависимой цитотоксичности, чтобы в клеточной культуре комплемент максимально повреждал клеточную линию (оказалось, что это антитело (даратумумаб) именно так и работает). Как и антителоопосредованный фагоцитоз, когда миеломная клетка опсонизирована антителами, так и антителозависимая клеточная цитотоксичность — косвенные, опосредованные механизмы действия. Как оказалось гораздо позднее, и было экспериментально подтверждено, механизм основного действия препарата совершенно другой. Он называется “cross-linking” — антитело связывает рецепторы CD38, как бы обволакивает поверхность клетки, в результате уменьшается доступ к проведению сигналов к другим рецепторам, подавляется внутриклеточная передача сигнала и ингибируются механизмы адгезии к стромальным элементам миеломной клетки. Именно “cross-linking” обуславливает то, что миеломная клетка непосредственно входит в апоптоз таким прямым

способом. Изатуксимаб прикрепляется к молекуле CD38 ближе к мембране клетки, а даратумумаб — более поверхностно. Получается, что действуют эти препараты по-разному. И действительно, у изатуксимаба совершенно другой механизм действия, он не зависит от “cross-linking”, это прямое подавление выработки циклической аденозиндифосфат-рибозы. В эксперименте на клеточной культуре изатуксимаб гораздо сильнее, чем даратумумаб, подавлял энергетический метаболизм клетки. Можно ожидать, что если у пациента быстро выработалась рефрактерность к даратумумабу, то как-то будет действовать изатуксимаб, но клиническая практика это не подтверждает. Исследование фазы II изатуксимаба с участием 32 пациентов с рефрактерностью к даратумумабу в 19 центрах в США и Европе показало очень низкую экспрессию CD38, только у 1 больного стабилизация продлилась ~70 нед, а у 60 % больных ответом на терапию изатуксимабом была только стабилизация, при этом ответ был очень коротким, поэтому мы не можем рассматривать этот вариант как рабочий. По экспериментальным данным, проходит не менее 9 мес, прежде чем на поверхность плазматической клетки начнет возвращаться рецептор CD38, поэтому сразу же менять один препарат на другой бессмысленно, а если пропустить хотя бы год, то вполне можно ожидать повторного ответа на терапию анти-CD38.

Если у больного развилась рефрактерность к даратумумабу, но нет рефрактерности к леналидомиду, возможно назначение терапии по схемам KRd, Elo-Rd, Ixa-Rd. Однако, если у пациента рефрактерность к даратумумабу и леналидомиду, то здесь мы сталкиваемся с тем, что наши возможности заканчиваются — элотузумаб будет дать не с чем; для таких пациентов можно обсуждать схемы, построенные на карфилзомибе и дексаметазоне.

В целом следует признать, что на сегодняшний момент мы достаточно быстро исчерпываем все ресурсы, которые дает нам современная терапия ММ, и профиль больных, который мы наблюдаем сейчас, отличается от того, что был 5–10 лет назад. Поэтому мы с нетерпением ждем новых возможностей в иммунотерапии ММ. Речь прежде всего идет о биспецифических антителах. В сентябре следующего года ожидается регистрация в России 1-го биспецифического антитела — препарата талкветумаб. В дальнейшем, наверное, и другие производители дадут нам такую возможность; вероятно, CAR-T-клеточная терапия в нашей стране тоже будет развиваться и станет доступной для наших пациентов.

Завершающий доклад «Роль моноклональных антител в терапии рефрактерной множественной миеломы» был представлен **Т.А. Митиной**. С течением времени результаты выживаемости пациентов с ММ улучшаются, что происходит благодаря изучению и большему

пониманию биологии этого заболевания, появлению новых препаратов, значительному улучшению исходов у пациентов с ММ в результате этих действий. Тем не менее, по данным 2016 г., только 38 % больных с ММ доживают до 3-й линии терапии. С каждой последующей линией терапии результаты лечения больных с рефрактерной ММ, в том числе с рефрактерностью к леналидомиду, значительно ухудшаются. Также наличие экстрамедуллярной болезни ассоциируется с уменьшением ОВ при рефрактерной/рецидивирующей ММ. Сейчас есть проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ, он весьма разумен для существующих условий (рис. 8).

Для больных ММ существует большой набор препаратов, а для пациентов с рецидивными и рефрак-

терными формами этот набор еще лучше, так как в этом случае есть возможность применения моноклональных антител, таких как изатуксимаб, даратумумаб и элотузумаб. CD38-направленные антитела — основа новых режимов терапии ММ, но разные препараты имеют некоторые различия в механизме действия. В докладе сделан акцент на действии изатуксимаба и применении этого препарата не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике.

В исследовании IKEMA оценивали эффективность комбинации Isa-Kd в сравнении с Kd. Применение изатуксимаба позволило получить медиану ВБП у пациентов с рефрактерной/резистентной ММ 37,5 мес против 19 мес на схеме Kd, ЧОО была 88,6 % против 83,7 %, терными формами этот набор еще лучше, так как в этом случае есть возможность применения моноклональных антител, таких как изатуксимаб, даратумумаб и элотузумаб. CD38-направленные антитела — основа новых режимов терапии ММ, но разные препараты имеют некоторые различия в механизме действия. В докладе сделан акцент на действии изатуксимаба и применении этого препарата не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике.

Проект российских клинических рекомендаций по ММ (2022)
Project of the Russian clinical guidelines on MM (2022)

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ММ
THERAPY OF PATIENTS WITH RECURRENT MM

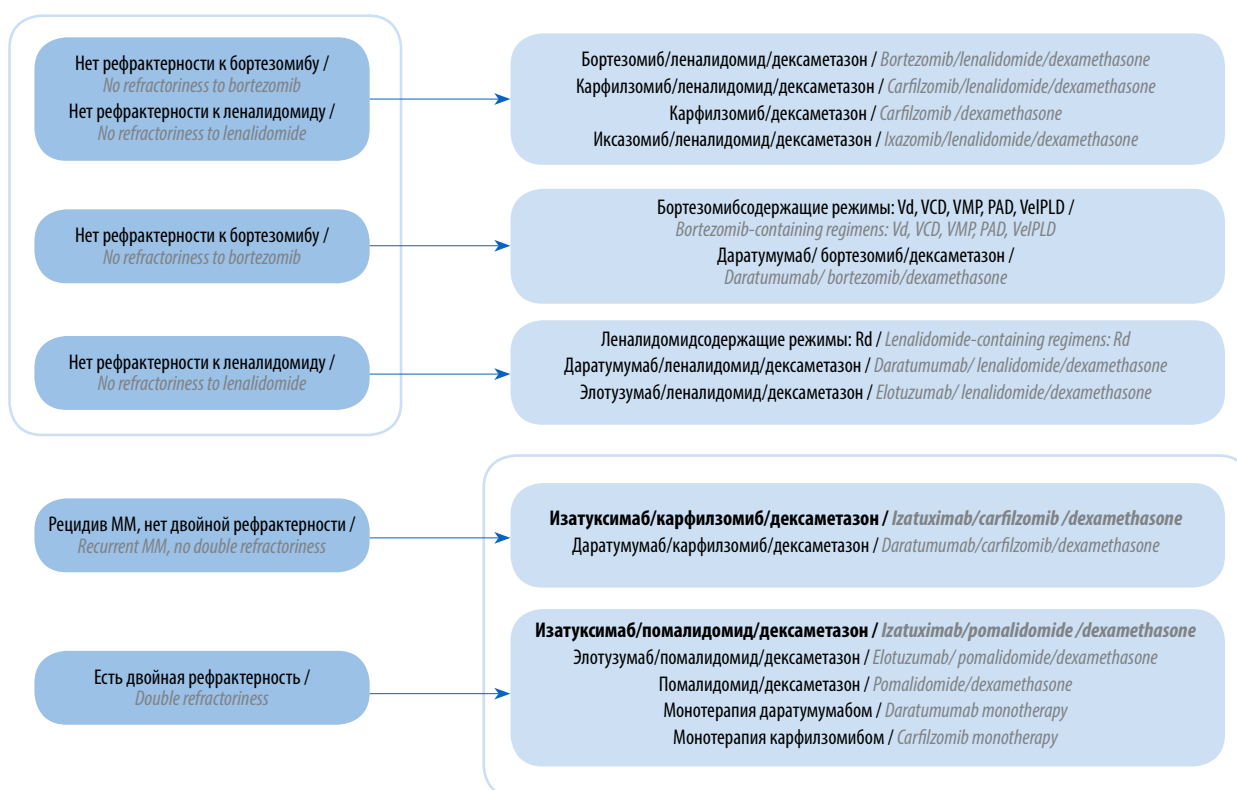


Рис. 8. Терапия пациентов с рецидивами в проекте российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы (2022) (<https://rusoncohem.ru/klinrec/mnozhestvennaya-mielomaproekt-2021-2022/>). ММ — множественная миелома; Vd — бортезомиб + дексаметазон; VCD — бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон; VMP — бортезомиб + мелфалан + преднизолон; PAD — бортезомиб + адриамицин + дексаметазон; Vel-PLD — бортезомиб + пегилированный липосомальный доксорубицин; Rd — леналидомид + дексаметазон

Fig. 8. The therapy of relapses in the project of Russian clinical recommendations for multiple myeloma diagnosis and therapy (2022) (<https://rusoncohem.ru/klinrec/mnozhestvennaya-mielomaproekt-2021-2022/>). MM — multiple myeloma; Vd — bortezomib + dexamethasone; VCD — bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; VMP — bortezomib + melphalan + prednisone; PAD — bortezomib + adriamycin + dexamethasone; Vel-PLD — bortezomib + pegylated liposomal doxorubicin; Rd — lenalidomide + dexamethasone

при этом были получены очень качественные ответы при применении изатуксимаба: очень хорошего частичного ответа и выше добились 72 % больных, а строгий полный и полный ответы регистрировались в группе изатуксимаба в 44,1 % случаев, при этом каждый 3-й (33,5 %) из больных, которые достигли ответа, имел МОБ-негативный статус. Также добавление изатуксимаба к схеме Kd (Isa-Kd) показало лучшие значения медианы времени до следующей терапии — 44,3 мес по сравнению с 25 мес на схеме Kd. У пациентов, имевших почечную недостаточность, полный почечный ответ был получен более чем в половине (52 %) случаев применения изатуксимаба, при этом устойчивый почечный ответ наблюдался в 32 % случаев против 7,7 % на схеме Kd. Помимо этого, были получены хорошие результаты при применении Isa-Kd у пациентов, у которых ММ протекала с плазмочитомами, — частота наступления ответов составила 50 %. Кроме того, за 56 мес наблюдения медиана ОВ на протоколе Isa-Kd не была достигнута, добавление изатуксимаба к режиму Kd привело к повышению частоты и глубины ответов, и в большей степени это касалось достижения МОБ-негативной ремиссии у пациентов, которые имели дефекты в хромосоме 1. Также добавление изатуксимаба не увеличивало количество НЯ, которые приводили к прекращению лечения или смерти. При подгрупповом анализе во всех подгруппах, касающихся возраста, наличия компрометации почечной функции, количества линий предшествующей терапии и других параметров, комбинация Isa-Kd показала свое преимущество по сравнению с Kd.

Еще одно клиническое исследование изатуксимаба — ICARIA, в котором оценивали комбинацию Isa-Pd. Здесь получены аналогичные результаты, свидетельствующие в пользу того, что добавление моноклональных антител к терапии, даже такой эффективной, как помалидомид с дексаметазоном, дает свои преимущества в достижении лучших показателей по медиане ВБП — практически в 2 раза (11,1 мес против 5,7 мес). Были получены хорошие результаты в подгруппах с высоким цитогенетическим риском (медиана ВБП 7,5 мес), ЧОО — 63 % против 33,3 %, а также хорошие показатели по качеству этих ответов, это касается как наступления строгих полных и полных ответов (9,7 и 2,7 %), так и достижения МОБ-негативного статуса. У пациентов с почечной недостаточностью применение комбинации Isa-Pd дает свое преимущество по сравнению с Pd: 71,9 % против 38,1 % пациентов достигли полного почечного ответа, а устойчивый почечный ответ был достигнут в 31,3 % случаев против 19 %. Эффективность у пациентов с плазмочитомами также была высока — ЧОО составила 50 % против 10 %. Схема Isa-Pd продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность, поскольку сопровождалась меньшим количеством НЯ, приведших к окончательной отмене терапии, чем схема Pd (18 %

против 24 %). Изатуксимаб может принести пользу пациентам с уже существующими плазмочитомами мягких тканей: у 50 % таких больных в протоколах ICARIA и IKEMA были достигнуты ответы на терапию.

Представлены результаты исследования IMAGE по оценке эффективности комбинации Isa-Pd в реальной клинической практике во Франции. В исследование были включены пациенты с почечной, в том числе тяжелой, недостаточностью и пациенты группы высокого цитогенетического риска (13,6 %), большинство пациентов получали эту комбинацию, имея 2 (49 %) и ≥ 3 (40,9 %) предыдущих линий терапии. Большая часть больных уже имела рефрактерность к леналидомиду (83,7 %) и даратумумабу (82,1 %). Добавление моноклональных антител в более ранние линии терапии ММ дает лучшие результаты, в этом исследовании ВБП также была лучше при меньшем количестве линий предшествующей терапии. Интересным фактом, полученным в этом исследовании, оказалось то, что применение Isa-Pd показало абсолютно одинаковые результаты по медиане ВБП в возрастных группах старше 75 лет и у более молодых пациентов. Что касается пациентов с почечной недостаточностью, они имели более короткую ВБП в сравнении с остальными пациентами (медиана ВБП 10 мес и 13,2 мес). У пациентов группы высокого цитогенетического риска медиана ВБП составила 7,6 мес по сравнению с 10,2 и 15 мес в группах больных, которые имели стандартный цитогенетический риск или их цитогенетика не была исследована. Также это исследование показало достижение хороших противоопухолевых ответов независимо от возраста и функции почек, при разном цитогенетическом риске были значимые отличия, но и в группе высокого цитогенетического риска удавалось достигать результатов у значительной части пациентов. Протокол лечения хорошо переносился в неидеальных условиях рутинной клинической практики. НЯ чаще фиксировали в группах больных с тяжелой почечной недостаточностью и у более предлеченных пациентов.

Представлен клинический случай применения схемы Isa-Pd у пациента, находящегося на гемодиализе, в качестве 6-й линии терапии с положительным результатом лечения. На момент публикации пациент получил 7 курсов терапии без значимых НЯ, инфузионных реакций, нейтропении. Изатуксимаб в данном режиме применялся в небольшом объеме растворителя (250 мл); препарат может быть разведен в 5 % растворе глюкозы вместо 0,9 % раствора NaCl, что позволяет снизить солевую нагрузку, что важно для больных ММ, нуждающихся в гемодиализе.

Ретроспективное исследование реальной клинической практики применения Isa-Pd у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ было проведено в Великобритании. Медиана количества циклов терапии Isa-Pd была около 7. На фоне проведения

терапии 66 % больных достигли противоопухолевого ответа, из них очень хороший частичный ответ и лучше получен у 32 % пациентов, частичный ответ — у 34 %. Медиана ВБП составила 10,9 мес. Не было выявлено статистически значимой разницы ВБП в зависимости от возраста и коморбидности пациентов. Медианы ВБП в зависимости от почечной функции составили 13,2 мес (при скорости клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин) и 7,9 мес (< 60 мл/мин). Медиана ОВ составила 18,8 мес. НЯ отмечались у 87,9 % пациентов. Наиболее частыми НЯ III и более степени были нейтропения (45,8 %), инфекции (18,7 %), тромбоцитопения (14 %). Общие результаты данного исследования были схожими с результатами исследования ICARIA.

Представлен собственный опыт использования комбинации Isa-Pd у 7 больных ММ в Московской области. Отмечено многочисленное количество ранее проведенных линий терапии (от 7 до 10). Тем не менее у ряда пациентов удалось добиться стабилизации заболевания. Сложности связаны с нерегулярностью обеспечения препаратом.

Детально описано клиническое наблюдение лечения пациентки с ММ с выраженной коморбидностью в виде кардиальной патологии. Схема Isa-Pd применялась в качестве 5-й линии терапии. Несмотря на коморбидность, переносимость терапии была удовлетворительной и позволила достичь стабилизации заболевания в течение 7 курсов терапии.

В заключительном слове Т.А. Митина и П.А. Зейналова подвели итоги конференции, высказав благодарность ее участникам и организаторам.

Материал подготовил

Василий Анатольевич Шуваев, д.м.н., исполняющий обязанности заведующего отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Председатели и модераторы:

Шиллер Екатерина Эдуардовна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава Московской области, главный внештатный детский гематолог Минздрава Московской области

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора, руководитель отделения онкогематологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Эксперты:

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

Захаров Сергей Геннадьевич, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры гематологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора, руководитель отделения онкогематологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мартынова Юлия Петровна, заведующая гематологическим отделением, врач-гематолог ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края

Митина Татьяна Алексеевна, д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-гематолог Минздрава Московской области

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор, врач-гематолог Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Шихбабаева Джарият Исмаиловна, к.м.н., врач-гематолог, старший медицинский сотрудник Московского городского гематологического центра ГБУЗ г. Москвы «Государственная клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-37-45>

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕНОЗНЫХ РЕЗЕКЦИЙ И РЕКОНСТРУКЦИЙ ПРИ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЯХ

О.В. Кательницкая, О.И. Кит, Т.В. Аушева, Н.С. Сафoryян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Оксана Васильевна Кательницкая katelnickaya@yandex.ru

Введение. Забрюшинные опухоли — редко встречающиеся гетерогенные злокачественные новообразования. В связи с их низкой чувствительностью к химиолучевой терапии основным методом лечения является хирургический. Выполнение радикального вмешательства обеспечивает улучшение онкологических результатов. В настоящее время имеется мало данных о результатах лечения пациентов, перенесших резекцию забрюшинных опухолей с одновременной резекцией крупных сосудов единым блоком.

Цель исследования — проанализировать хирургические и онкологические результаты у больных с забрюшинными опухолями с поражением магистральных сосудов.

Материалы и методы. В период с 2019 по 2022 г. 27 пациентов подверглись хирургическому лечению по поводу злокачественных опухолей забрюшинного пространства с резекцией магистральных сосудов.

Результаты. Средний диаметр опухолей — 17 (11–39) см. Наиболее частым гистологическим типом была умеренно-дифференцированная липосаркома (33 %), реже диагностировали плеоморфную липосаркому (29 %), высокодифференцированную липосаркому (15 %), недифференцированную плеоморфную саркому (19 %), лейомиосаркому (4 %). Резекция супраренального отдела нижней полой вены (НПВ) с протезированием выполнена в 4 случаях, резекция ренального сегмента с реплантацией почечной вены — в 1, резекция инфраренального сегмента НПВ с протезированием — в 8 случаях. Во всех случаях в качестве кондуита использовали синтетический протез. Краевая резекция супраренального отдела НПВ выполнена у 1 пациента, инфраренального сегмента — у 5. В 1 случае выполнена резекция инфраренального сегмента НПВ без реконструкции. Резекция венозного подвздошного сегмента потребовалась 6 больным, в 1 случае — с резекцией артериального подвздошного сегмента и протезированием. В 85,2 % случаев была достигнута макроскопическая полная резекция (R0–R1).

Частота послеоперационных осложнений составила 25,9 %, летальные исходы отсутствовали. Частота тромбоза зоны венозной реконструкции в раннем послеоперационном периоде (1 мес) составила 7,4 %. Медиана безрецидивной выживаемости — 16 мес, медиана общей выживаемости не была достигнута.

Выводы. Комбинированные операции с одновременным удалением злокачественных опухолей забрюшинного пространства и ангиопластикой характеризуются приемлемым уровнем послеоперационных осложнений и летальности. Радикальное удаление забрюшинной опухоли с поражением магистральных сосудов позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, которые часто рассматриваются как неоперабельные.

Ключевые слова: саркома забрюшинного пространства, венозная реконструкция, саркома

Для цитирования: Кательницкая О.В., Кит О.И., Аушева Т.В., Сафoryян Н.С. Результаты венозных резекций и реконструкций при забрюшинных опухолях. MD-ONCO 2024;4(2):37–45.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-37-45>

RESULTS OF VENOUS RESECTIONS AND RECONSTRUCTIONS IN RETROPERITONEAL TUMORS

O.V. Katelnitskaya, O.I. Kit, T.V. Ausheva, N.S. SaforyanNational Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, RussiaContacts: Oksana Vasilyevna Katelnitskaya katelnickaya@yandex.ru

Background. Retroperitoneal tumors are rare, heterogeneous malignant neoplasms. Due to the low sensitivity of tumor to chemoradiation, surgical resection is the only curative treatment method for retroperitoneal sarcomas. Performance of radical surgery improves the outcome for these patients. There are little data about the results of the treatment of the patients who underwent en bloc resection of the retroperitoneal tumors combined with the resection of large vessel.

Aim. To analyze surgical and oncological outcomes of treatment retroperitoneal neoplasms with vascular involvement.

Materials and methods. From 2019 to 2022, 27 patients with retroperitoneal sarcomas underwent surgical treatment with the resection of large vessels during the period.

Results. The average diameter of the tumors was 17 (11–39) cm. The most common histological type was moderately differentiated liposarcoma (33.4 %), followed by pleomorphic liposarcoma (22.2 %), highly differentiated (18.5 %), undifferentiated sarcoma (18.5 %), leiomyosarcoma (7.4 %). Resection of the suprarenal segment of the inferior vena cava (IVC) with prosthetics was performed in 4 cases, resection of the renal segment with renal vein reimplantation — in 1 case, resection of the infrarenal segment of the IVC with prosthetics — in 8 cases. A synthetic prosthesis was used as a conduit in all cases. Tangential resection of the suprarenal IVC portion was performed in 1 patient, infrarenal portion — in 5 patients. A resection of the infrarenal IVC portion was performed without reconstruction in 1 case. Resection of the iliac vein was required in 6 patients; in one case the resection of the arterial iliac segment and prosthetics was added. Complete resection (R0–R1) was achieved in 85.2 % of the cases. The incidence of postoperative complications went as far as 25.9 % with no postoperative mortality. Despite ongoing anticoagulant therapy, the frequency of thrombosis in venous reconstruction zone in the early postoperative period (1 month) was 7.4 %. The median relapse-free survival was 16 months, and the median of overall survival was not achieved.

Conclusion. Combined operations with the excision of retroperitoneal malignancies and angioplasty have explicitly acceptable level of postoperative complications and mortality. Eradication of retroperitoneal tumor with large vessels invasion allows to enlarge the life expectancy of patients often considered to be inoperable.

Keywords: retroperitoneal tumors, vein reconstruction, sarcoma

For citation: Katelnitskaya O.V., Kit O.I., Ausheva T.V., Saforyan N.S. Results of venous resections and reconstructions in retroperitoneal tumors. MD-Onco 2024;4(2):37–45. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-37-45>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время единственным методом лечения злокачественных забрюшинных опухолей, влияющим на онкологические результаты, является оперативное лечение с отрицательными краями резекции. В большинстве случаев на момент установки диагноза опухоль достигает больших размеров и распространяется на соседние органы. Отличительными особенностями забрюшинных сарком даже после хирургического лечения являются высокая частота рецидивов и низкая 5-летняя выживаемость — от 35 до 65 % [1–3]. Агрессивная хирургическая тактика с резекцией пораженных органов часто необходима для достижения удаления опухоли с отрицательными краями резекции. Наиболее часто забрюшинные опухоли распространяются на стенку кишки, почку, мышцы. Поражение магистральных сосудов при данном типе злокачественных новообразований (ЗНО) достигает 15 %. При распространении опухоли на стенку сосуда неoadьювантная химиорадиотерапия имеет минимальный эффект. Следовательно, для достижения отрицательного хирургического края зачастую требуются мультिवисцеральные резекции, в том числе включающие резекцию сосудов и ангиопластику [4].

При длительной компрессии магистрального сосуда, в частности нижней полой вены (НПВ), формируются коллатерали, что позволяет резецировать сосуд без последующей реконструкции. Однако при мобилизации и удалении больших забрюшинных опухолей коллатеральная сеть нарушается, что в конечном итоге приводит к декомпенсации венозного оттока при отсутствии венозной реконструкции.

В последнее десятилетие опубликован ряд исследований, продемонстрировавших сопоставимые показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной

выживаемости (БРВ) онкологических больных при удалении ЗНО забрюшинного пространства с ангиопластикой магистральных сосудов и при лечении ЗНО без вовлечения сосудистых структур [2, 3, 5]. Ограничением этих исследований является редкость данного типа ЗНО и небольшое число включенных пациентов.

Цель настоящего исследования — анализ хирургических и онкологических результатов резекции злокачественных опухолей забрюшинного пространства с поражением магистральных сосудов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2019 по 2022 г. в НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) 27 больным выполнили оперативные вмешательства в объеме удаления забрюшинной опухоли с резекцией магистральных сосудов.

При анализе данных включенных в исследование пациентов оценивали следующие клинические характеристики: возраст, пол, первичная операция или по поводу рецидива, гистологический тип опухоли, размер опухоли, степень дифференцировки, полнота резекции опухоли, количество удаленных органов, тип ангиопластики.

Средний возраст больных составил $60,8 \pm 10,8$ года. Большинство оперативных вмешательств выполнены по поводу первичных ЗНО забрюшинного пространства (82 %). В среднем резецировали 2 органа. Средний диаметр опухолей достигал 17 (11–39) см. Наиболее частым гистологическим типом была умеренно дифференцированная липосаркома (33 %), реже диагностировали плеоморфную липосаркому (29 %), высокодифференцированную липосаркому (15 %), недифференцированную плеоморфную саркому (19 %), лейомиосаркому (4 %) (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 27)

Table 1. Clinical characteristics of the patients (n = 27)

Показатель Parameter	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	15	56
женский female	12	44
Опухоль: Tumor:		
первичная primary	22	82
рецидив recurrence	5	18
Гистологический тип опухоли: Tumor histological type:		
умеренно дифференцированная липосаркома moderately differentiated liposarcoma	9	33
высокодифференцированная липосаркома well-differentiated liposarcoma	4	15
недифференцированная плеоморфная саркома undifferentiated pleomorphic sarcoma	5	19
плеоморфная липосаркома pleomorphic liposarcoma	8	29
лейомиосаркома leiomyosarcoma	1	4
Вовлечение магистральных сосудов: Involvement of major vessels:		
супраренальный сегмент НПВ suprarenal segment of IVC	5	18
ренальный сегмент НПВ renal segment of IVC	1	4
инфраренальный сегмент НПВ infrarenal segment of IVC	14	52
ОПВ CIV	4	15
НарПВ EIV	2	7
НарПВ + НарПА EIV + EIA	1	4
Стадия, степень злокачественности: Stage, malignancy grade:		
IB T2bN0M0, низкая степень злокачественности IB T2bN0M0, low grade	4	15
III T2bN0M0, высокая степень злокачественности III T2bN0M0, high grade	23	85
Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	17 (11–39)	

Примечание. НПВ – нижняя полая вена; ОПВ – общая подвздошная вена; НарПВ – наружная подвздошная вена; НарПА – наружная подвздошная артерия.

Note. IVC – inferior vena cava; CIV – common iliac vein; EIV – external iliac vein; EIA – external iliac artery.

В послеоперационном периоде оценивали проходимость зоны ангиопластики, послеоперационные осложнения, в том числе отек нижних конечностей, частоту венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). При патологоанатомическом исследовании оценивали края резекции. Резекцией R0 считали расстояние ≥ 1 мм от опухолевой клетки до края резекции, резекцией R1 – расстояние < 1 мм от опухолевых кле-

ток до края резекции. В связи со сложностью определения края резекции при удалении забрюшинных опухолей оценивали макроскопически полную резекцию (R0/R1). Макроскопически положительные края резекции относили к R2.

После хирургического лечения опухолей забрюшинного пространства пациенты находились под наблюдением с выполнением спиральной компьютерной

томографии грудной клетки, брюшной полости и таза примерно каждые 3–6 мес в течение первых 2 лет, каждые 6 мес — в течение следующих 3 лет, а затем ежегодно. Прходимость зоны ангиопластики определяли по данным спиральной компьютерной томографии или ультразвукового исследования брюшной полости. При подозрении на ВТЭО больному проводили ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей и НПВ.

Безрецидивную выживаемость рассчитывали от момента операции до даты диагностики местного рецидива или отдаленных метастазов, ОВ — от даты диагностики до даты смерти или до даты последней явки.

Анализ качественных факторов, влияющих на БРВ у больных со ЗНО забрюшинного пространства с сосудистой резекцией, проводили с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Оценку функции выживаемости проводили по методу Каплана—Майера. Статистически значимыми прогностические факторы признавали при уровне $p < 0,05$. Расчеты выполняли с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 27 пациентов с первичным или рецидивирующим ЗНО забрюшинного пространства с подозрением на инвазию сосудистой стенки для достижения отри-

цательного края резекции объем оперативного вмешательства был расширен до резекции магистральных сосудов. Резекция НПВ потребовалась 20 (74 %) пациентам, резекция подвздошных вен — 7 (26 %) пациентам. Циркулярная резекция с протезированием НПВ выполнена в 12 случаях (в качестве трансплантата использовали протез из политетрафторэтилена с оплеткой), в том числе протезирование супраренального отдела НПВ выполнено 4 больным, инфраренального сегмента НПВ — 8 больным. Одному больному проведена резекция ренального сегмента НПВ с реплантацией левой почечной вены. Краевая резекция супраренального отдела НПВ с веноррафией выполнена 1 пациенту, инфраренального сегмента — 5. В 1 случае выполнена резекция инфраренального сегмента НПВ без реконструкции. Резекция венозного подвздошного сегмента потребовалась 6 больным, в 1 случае — с резекцией артериального подвздошного сегмента и протезированием (табл. 2).

Вено-венозное шунтирование потребовалось 1 больному в связи с нетолерантностью к пережатию надпеченочного сегмента НПВ (снижение системного артериального давления < 100 мм рт. ст.).

Резецированные органы включали толстую кишку, тонкую кишку, надпочечник, почку и селезенку. Интраоперационно перед этапом резекции магистральных сосудов больным вводили 5000 ЕД нефракционированного гепарина.

Таблица 2. Особенности хирургического этапа лечения злокачественных новообразований забрюшинного пространства
Table 2. Characteristics of the surgical stage of treatment of malignant tumors of the retroperitoneal space

Характеристика Characteristic	n	%
Полнота резекции: Resection volume: R0/R1 R2	23 4	85 15
Особенности удаления опухоли: Tumor resection features: опухоль интактна intact tumor рассечение или разрыв опухоли tumor dissection or rupture	25 2	93 7
Резецированные органы: Resected organs: почка kidney надпочечник adrenal gland толстая кишка colon тонкая кишка small intestine селезенка spleen диафрагма diaphragm желудок stomach	12 7 7 6 4 2 1	44 26 26 22 15 7 4
Среднее количество (диапазон) резецированных органов Mean number (range) of resected organs	2 (0–4)	

Окончание табл. 2

End of table 2

Характеристика Characteristic	n	%
Тип сосудистой резекции и ангиопластики: Type of vascular resection and angioplasty:		
резекция супраренального отдела НПВ с протезированием resection of the suprarenal segment of IVC with prosthesis	4	15
резекция ренального сегмента с реплантацией почечной вены resection of the renal segment with renal vein reimplantation	1	4
резекция инфраренального сегмента НПВ с протезированием resection of the infrarenal segment of IVC with prosthesis	8	30
краевая резекция супраренального отдела НПВ marginal resection of suprarenal segment of IVC	1	4
краевая резекция инфраренального сегмента НПВ marginal resection of infrarenal segment of IVC	5	18
резекция инфраренального сегмента НПВ без реконструкции resection of infrarenal segment of IVC without reconstruction	1	4
резекция венозного подвздошного сегмента resection of the venous iliac segment	6	22
резекция венозного и артериального подвздошных сегментов с протезированием resection of the venous and arterial iliac segments with prosthesis	1	4

Примечание. НПВ — нижняя полая вена.

Note. IVC — inferior vena cava.

рованного гепарина, после операции назначали антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином с последующим переводом на прямые таблетированные антикоагулянты.

В раннем послеоперационном периоде тромбоз зоны реконструкции был диагностирован у 1 больного после ангиопластики подвздошного сегмента (развился на фоне консервативного лечения).

Частота резекции R0/R1 после удаления опухоли с резекцией магистральных сосудов составила 85,2 %, а R2 — 14,8 %.

В 1 (3,7 %) случае в отдаленном периоде (через 21 мес) развилась окклюзия НПВ после протезирования инфраренального сегмента на уровне проксимального анастомоза с распространением на ренальный сегмент, обусловленная местным рецидивом опухоли. Больной

выполнена повторная операция — нефрэктомия справа, резекция почечного сегмента НПВ, удаление протеза НПВ, лигирование инфраренального отдела НПВ, реплантация левой почечной вены в супраренальный отдел НПВ. Через 18 мес от момента повторного вмешательства данных, указывающих на рецидив заболевания, не выявлено.

Послеоперационный отек нижних конечностей наблюдался у 15 % пациентов с резекцией НПВ или подвздошных вен: у 4 % пациентов — при протезировании НПВ, у 11 % — при реконструкции подвздошного сегмента. Общая частота послеоперационных ВТЭО составила 11 % (табл. 3).

Медиана БРВ составила 16 мес, медиана ОВ не достигнута после резекции забрюшинных сарком с венозной реконструкцией.

Таблица 3. Послеоперационные осложнения, возникшие в течение 30 сут, у больных со злокачественными новообразованиями забрюшинного пространства (n = 27)

Table 3. Postoperative complications developed in the first 30 days in patients with malignant tumors of the retroperitoneal space (n = 27)

Осложнение Complication	Число пациентов Number of patients	Процент от общего числа пациентов Percentage of the total number of patients
Кровотечение Hemorrhage	1	4
Венозное тромбозное осложнение Venous thromboembolic complication	3	11
Почечная недостаточность Renal failure	2	7
Отек нижних конечностей Lower limb edema	4	15
Всего <i>Total</i>	10	37

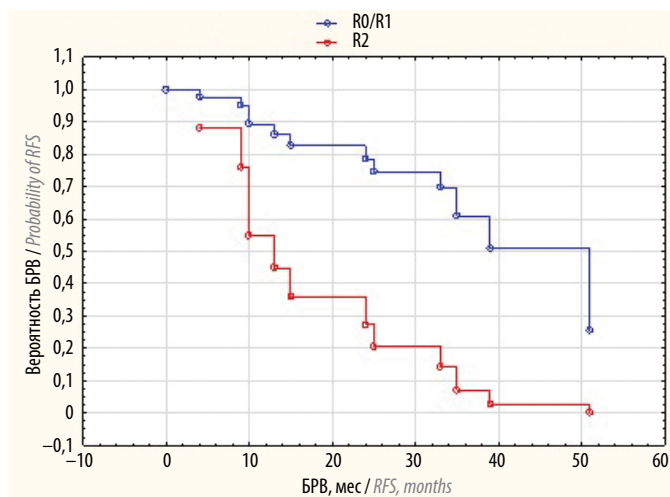


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от полноты резекции опухоли

Fig. 1. Recurrence-free survival (RFS) depending on tumor resection volume

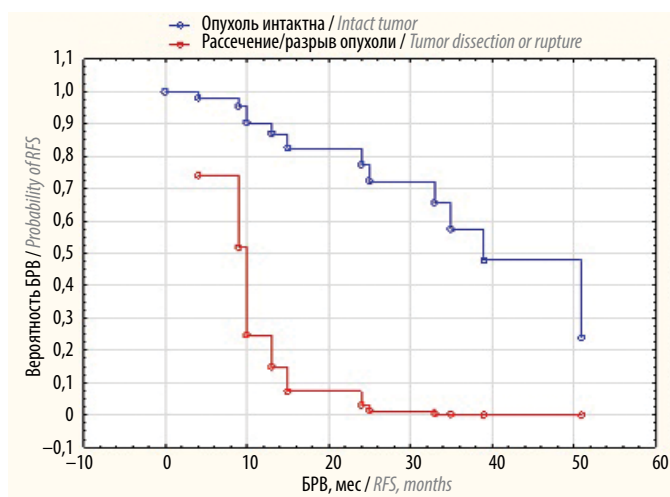


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от особенностей оперативного вмешательства

Fig. 2. Recurrence-free survival (RFS) depending on the features of surgical intervention

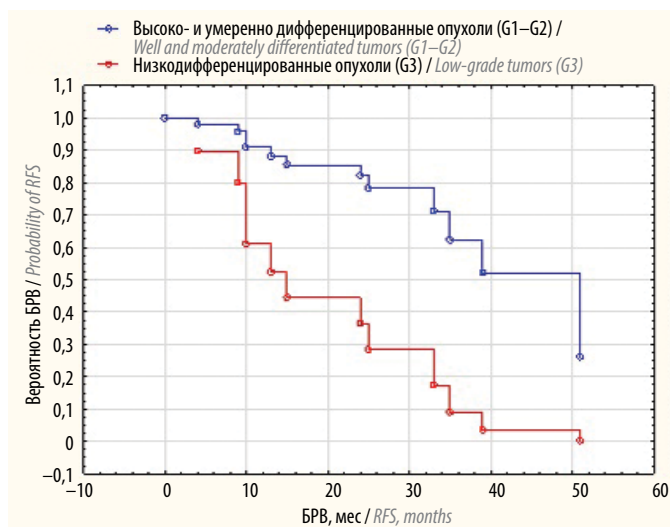


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от степени злокачественности опухоли

Fig. 3. Recurrence-free survival (RFS) depending on tumor malignancy grade

Таблица 4. Одновариантный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, у больных со злокачественными новообразованиями забрюшинного пространства с сосудистой резекцией**Table 4.** Univariate analysis of factors affecting recurrence-free survival in patients with malignant tumors of the retroperitoneal space and vascular resection

Параметр Parameter	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	P
Полнота резекции (R0/R1 vs R2) Resection volume (R0/R1 vs R2)	0,18 (0,05–0,75)*	0,019
Особенности удаления опухоли (опухоль интактна vs рассечение или разрыв опухоли) Tumor resection features (intact tumor vs tumor dissection or rupture)	0,07 (0,12–0,44)*	0,004
Мультиорганные резекции (<2 органов vs ≥2 органов) Multiorgan resections (<2 organs vs ≥2 organs)	1,55 (0,46–5,18)	0,48
Опухоль (первичная vs рецидив) Tumor (primary vs recurrence)	0,37 (0,11–1,28)	0,12
Гистологический тип опухоли (G1/2 vs G3) Tumor histological type (G1/2 vs G3)	0,19 (0,05–0,78)*	0,02

*Статистически значимые результаты.

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

*Statistically significant results.

Note. HR – hazard ratio; CI – confidential interval.

С целью определения взаимосвязи между клиническими характеристиками и БРВ больных после удаления опухоли с сосудистой резекцией проведен анализ факторов риска рецидива опухоли: степень злокачественности опухоли, первичная или рецидивная опухоль, полнота резекции опухоли, необходимость в резекции соседних органов. Результаты анализа представлены на рис. 1–3. Согласно полученным нами данным, положительный край резекции (R2), не en bloc-резекция опухоли, высокая степень злокачественности опухоли статистически значимо снижают БРВ пациентов со ЗНО забрюшинного пространства (табл. 4).

Несмотря на резекцию магистральных сосудов при ЗНО забрюшинного пространства, наличие первичной или рецидивной опухоли, мультиорганные резекции не влияли на показатель БРВ. Следовательно, полная резекция даже при рецидивных опухолях с распространением на близлежащие органы, в том числе и сосуды, позволяет увеличить продолжительность БРВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативное вмешательство с отрицательным краем резекции дает наилучшие шансы на долгосрочное выживание пациентов с первичным и рецидивирующим ЗНО забрюшинного пространства. Сложность заключается в том, что полную резекцию (R0) трудно получить без расширения ее объема за счет резекции близлежащих органов, в том числе магистральных сосудов (в частности, НПВ).

В исследовании М. Ferraris и соавт., опубликованном в 2019 г., включившем 67 больных с забрюшинными саркомами, показаны удовлетворительные резуль-

таты сосудистых резекций и реконструкций НПВ и подвздошных вен. Тромбоз зоны реконструкции в течение 1 мес послеоперационного периода развился у 16 % больных. Авторы отмечают более высокую частоту окклюзии подвздошного венозного сегмента [5]. В нашем исследовании отмечена более низкая частота тромбоза зоны реконструкции – 4 %. Можно предположить, что низкий процент венозного тромбоза связан с назначением лечебных доз антикоагулянтов в послеоперационном периоде данной категории больных.

С.W. Hicks и соавт. представили 15-летний опыт реконструкции НПВ при различных ЗНО (65 пациентов). При распространении опухоли на НПВ отмечена высокая частота венозного тромбоза. Так, на догоспитальном этапе ВТЭО диагностированы у 25 % пациентов, а ВТЭО в анамнезе имели 17 % пациентов. Однако статистически значимого влияния объема оперативного вмешательства на развитие послеоперационного тромбоза в исследовании не обнаружено. В 22 % случаев выполнялась резекция супраренального сегмента НПВ, в 20 % случаев – супраренального и ренального, в 28 % – инфраренального. Реплантация почечных вен проведена у 26 % больных. Наиболее часто используемым типом реконструкции НПВ было закрытие дефекта стенки заплатой (43 %), протезирование НПВ было выполнено в 32 % операций и веноррафия в 25 % случаев. В исследование были включены 14 (22 %) пациентов с саркомами забрюшинного пространства. В послеоперационном периоде отмечена высокая частота ВТЭО, которая достигала 22 % (тромбоз глубоких вен – 9 %, тромбоз эмболия легочной артерии – 14 %). Показано, что частота ВТЭО зависит от типа венозной рекон-

струкции. Самая высокая частота тромбоза зарегистрирована при протезировании НПВ (33 %), наиболее низкая — при веноррафии (13 %). Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде пациенты получали только стандартную антикоагулянтную профилактику (нефракционированный гепарин 5000 ЕД 3 раза в сутки), независимо от типа реконструкции и без контроля показателей гемостаза. Развитие ВТЭО коррелировало с большим размером опухоли, реплантацией почечной вены и переливанием компонентов крови. Среднее время проходимости зоны реконструкции составило 17,4 мес. ОВ после резекции и реконструкции НПВ составила 46 мес без достоверных различий между больными с ВТЭО и без тромбоза. У 3 % пациентов развился посттромбофлебитический синдром с выраженным отеком нижних конечностей [6]. Согласно нашим данным, послеоперационный отек нижних конечностей также регистрировался у пациентов после ангиопластики, и частота его достигала 15 %. Однако декомпенсации венозной недостаточности нижних конечностей с развитием липодерматосклероза, трофических язв не было ни у одного больного. В нашем исследовании отечный синдром нижних конечностей у пациентов корректировали с помощью компрессионного белья.

В 2018 г. A.V. Blair и соавт. опубликовали результаты 20-летнего опыта проведения en bloc-резекций забрюшинных опухолей и НПВ (32 случая). В данном исследовании обращает на себя внимание высокая частота протезирования НПВ (59 % случаев). Закрытие дефекта стенки НПВ заплатой выполнено у 13 % больных, веноррафия — у 19 %, резекция НПВ без реконструкции — у 13 %. Медианы ОВ и БРВ составили 59 и 18 мес соответственно, показатели были сопоставимы с данными пациентов без резекции НПВ. К основным факторам, снижающим ОВ, авторы относят резекцию R2. По результатам исследования было показано, что частота местного рецидива увеличивается в 5 раз при резекции R2, и в 1,28 раза — при мультивисцеральных резекциях [7]. По нашим данным, макроскопически неполная резекция опухоли также снижает БРВ.

M. Fiore и соавт. представили результаты лечения 15 больных с первичным или вторичным поражением НПВ. В 10 случаях выполнено протезирование НПВ (2 протеза из политетрафторэтилена, 8 венозных гомографтов), в 1 случае — краевая резекция НПВ, в 4 — лигирование НПВ. Мультивисцеральная резекция была выполнена в 93 % операций. Полная резекция опухоли была достигнута у всех пациентов. В 7 % случаев в раннем послеоперационном периоде развился тромбоз трансплантата. Общая проходимость зоны реконструкции составила 60 %. При медиане наблю-

дения 31,6 мес местный рецидив возник у 20 % больных, отдаленные метастазы — у 26 %, а показатель выживаемости составил 80 % [8]. Мы получили схожие результаты: мультивисцеральные резекции, позволяющие добиться полного удаления опухоли, не снижают показатели БРВ.

W. Quinones-Baldrich и соавт. представили серию наблюдений (47 случаев) резекции НПВ. Период наблюдения составил в среднем 3,5 года. Саркома забрюшинного пространства была наиболее распространенным типом опухоли в этом исследовании (77 %). При удалении опухоли большей части больных проведена циркулярная резекция НПВ с протезированием (58 %). Первичное ушивание дефекта НПВ выполнено в 23 % оперативных вмешательств, закрытие дефекта стенки НПВ заплатой — в 19 %. Реконструкция нескольких сегментов НПВ потребовалась 33 % больных, в том числе всей НПВ с реплантацией почечной и печеночной вен; супраренального и ренального сегментов; ренального и инфраренального отделов. В послеоперационном периоде заболеваемость составила 11 % и не зависела от типа реконструкции, летальности не зафиксировано. Тромбоз зоны реконструкции НПВ возник у 1 (4 %) из 27 пациентов на фоне химиотерапевтического лечения, а стеноз НПВ — у 6 % пациентов на фоне местного рецидива опухоли. У 80 % больных зона реконструкции была проходима в течение 5 лет. Средняя 5-летняя выживаемость составила $5,8 \pm 0,56$ года. Отмечена достоверная разница в ОВ между пациентами, перенесшими веноррафию НПВ и закрытие дефекта заплатой (5 лет), по сравнению с перенесшими циркулярную резекцию (4,2 года; $p < 0,005$). Достоверных различий в выживаемости между пациентами с резекцией 1 сегмента и многоуровневой резекцией НПВ не выявлено (3,1 года против 3,6 года; $p > 0,12$). Согласно результатам данного исследования, меньшее поражение стенки вены, которое можно восстановить с помощью первичного шва или заплаты, имеет лучший прогноз, чем циркулярные резекции НПВ [9]. Мы не получили убедительных данных о том, что локализация опухолевого поражения относительно магистральных сосудов, тип резекции и ангиопластики влияют на БРВ.

В работе E.Z. Keung и соавт. проведен анализ факторов, влияющих на БРВ и ОВ больных дедифференцированной липосаркомой. Наибольшую прогностическую значимость имеют факторы, связанные с операцией (целостность удаления опухоли, полнота резекции), и характеристики опухоли (степень злокачественности, мультифокальность) [10]. Мы получили схожие данные — на прогноз больного с саркомами забрюшинного пространства влияют полнота резекции, en bloc-резекция и степень злокачественности опухоли.

В вышеописанных исследованиях сообщалось о резекции магистральных сосудов при саркоме мягких тканей. Однако популяции больных были неоднородны по локализации опухоли (забрюшинное пространство и конечности), типам сосудистой резекции (артериальный и венозный сегмент), а также типам ангиопластики. Таким образом, необходимы исследования более селективной группы больных со ЗНО забрюшинного пространства и подозрением на инвазию магистральных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gladdy R.A., Gupta A., Catton C.N. Retroperitoneal sarcoma: fact, opinion, and controversy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):697–711. DOI: 10.1016/j.soc.2016.05.003
2. Malinka T., Nebriř M., Klein F. et al. Analysis of outcomes and predictors of long-term survival following resection for retroperitoneal sarcoma. *BMC Surg* 2019;19(1):61. DOI: 10.1186/s12893-019-0521-9
3. Bertrand M.M., Carrère S., Delmond L. et al. Oncovascular compartmental resection for retroperitoneal soft tissue sarcoma with vascular involvement. *J Vasc Surg* 2016;64(4):1033–41. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.04.006
4. Kuehn A., Schmidt M., Hornung H.M. et al. Resection of malignant tumors invading the vena cava: perioperative complications and long-term follow-up. *J Vasc Surg* 2007;46(3):533–40. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.067
5. Ferraris M., Callegaro D., Barretta F. et al. Outcome of ilio caval resection and reconstruction for retroperitoneal sarcoma. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7(4):547–56. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.023
6. Hicks C.W., Glebova N.O., Piazza K.M. Risk of venous thromboembolic events following inferior vena cava resection and reconstruction. *J Vasc Surg* 2016;63(4):1004–10. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.09.020
7. Blair A.B., Reames B.N., Singh J. et al. Resection of retroperitoneal sarcoma en-bloc with inferior vena cava: 20 year outcomes of a single institution. *J Surg Oncol* 2018;118(1):127–37. DOI: 10.1002/jso.25096
8. Fiore M., Colombo C., Locati P. et al. Surgical technique, morbidity, and outcome of primary retroperitoneal sarcoma involving inferior vena cava. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):511–8. DOI: 10.1245/s10434-011-1954-2
9. Quinones-Baldrich W., Alktaifi A., Eilber F., Eilber F. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J Vasc Surg* 2012;55(5):1386–93; discussion 1393. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.11.054
10. Keung E.Z., Hornick J.L., Bertagnolli M.M. et al. Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. *J Am Coll Surg* 2014;218(2):206–17. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.009

Вклад авторов

О.В. Кательницкая: сбор, анализ, интерпретация результатов работы, описание результатов и формирование выводов исследования, написание текста статьи;

О.И. Кит: постановка проблемы, разработка концепции статьи;

Т.В. Аушева: интерпретация результатов исследования, обобщение результатов обзора, критический пересмотр текста статьи;

Н.С. Сафoryян: редактирование текста статьи, оформление статьи.

Authors' contributions

O.V. Katelnitskaya: collection, analysis, interpretation of the results, description of the results and formation of conclusions of the study, article writing;

O.I. Kit: problem statement, development of the concept of the article;

T.V. Ausheva: interpretation of the research results, generalization of the review results, critical revision of the article;

N.S. Saforyan: editing of the article, formatting the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Кательницкая / O.V. Katelnitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>

О.И. Кит / O.I. Kit: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Т.В. Аушева / T.V. Ausheva: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

Н.С. Сафoryян / N.S. Saforyan: <https://orcid.org/0000-0002-7511-2715>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 7 от 08.08.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (extract from the minutes of the meeting No. 7 dated 08.08.2022). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 02.04.2024. **Принята к публикации:** 26.04.2024.

Article submitted: 02.04.2024. **Accepted for publication:** 26.04.2024.

Выводы

По данным современных исследований, резекция магистральных вен при саркомах забрюшинного пространства может быть безопасна, при этом показатели БРВ в данной группе пациентов эквивалентны таковым в соответствующей популяции больных с опухолями без сосудистого вовлечения. Основными факторами, влияющими на БРВ, являются полнота резекции опухоли, целостность опухоли при удалении, степень злокачественности опухоли.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-46-54>

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СХЕМ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЛИЗИНАКРИДОНАЦЕТАТА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Е.Д. Бажанова^{1,2}, А.А. Козлов², А.Л. Коваленко², Ю.О. Соколова²¹ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук»; Россия, 194223 Санкт-Петербург, пр-кт Тореца, 44;²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1Контакты: Елена Давыдовна Бажанова bazhanovae@mail.ru

Введение. Одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований — колоректальный рак, характеризующийся частым метастазированием в печень, легкие, брюшину и отдаленные лимфатические узлы, в связи с чем его лечение осложнено. Актуальным является поиск новых препаратов и методов лечения на базе молекулярных механизмов, лежащих в основе метастатического колоректального рака.

Цель исследования — изучение механизма действия схем цитостатических препаратов с добавлением лизинакридонацетата для повышения эффективности антионкогенной химиотерапии при метастатическом колоректальном раке.

Материалы и методы. Мышам линии Nude в возрасте 4 нед с инокулированными опухолевыми клетками линии SW837 вводили химиотерапевтические препараты по 2 схемам (FOLFOXIRI и FOLFOX6). На биоптатах метастазов в печени оценивали уровень апоптоза (TUNEL) и экспрессию белков CD95, p53, BCL2, гистона H3, Ki-67 (иммуногистохимия).

Результаты. Выявлено активирующее действие исследуемых терапевтических схем, более активное с добавлением лизинакридонацетата, на развитие p53-зависимого апоптоза и экспрессию H3K27me3 (маркер эффективности лечения и прогрессии опухоли) в метастазах колоректального рака в печени экспериментальных мышей. При этом уровень пролиферации раковых клеток (экспрессия Ki-67) снижался.

Заключение. Усиление апоптоза при использовании данных лекарственных схем в метастазах печени мышей, как и снижение пролиферации раковых клеток, следует оценивать как положительный терапевтический эффект. Ведущим механизмом активации апоптоза при действии исследуемых схем лечения, очевидно, является p53-зависимый путь. Лизинакридонацетат может быть рекомендован к клиническому изучению.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастаз, мыши, маркер апоптоза, пролиферация, лизинакридонацетат

Для цитирования: Бажанова Е.Д., Козлов А.А., Коваленко А.Л., Соколова Ю.О. Исследование механизма действия схем цитостатических препаратов с добавлением лизинакридонацетата при метастатическом колоректальном раке. MD-Оnco 2024;4(2):46–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-46-54>

STUDY OF THE MECHANISM OF ACTION OF CYTOSTATIC DRUG REGIMENS WITH THE ADDITION OF LYSINE ACRIDONE ACETATE IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

E.D. Bazhanova^{1,2}, A.A. Kozlov², A.L. Kovalenko², Yu.O. Sokolova²¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences; 44 Prospekt Thoreza, Saint Petersburg 194223, Russia;²Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency; 1 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, RussiaContacts: Elena Davydovna Bazhanova bazhanovae@mail.ru

Background. One of the most common malignant tumors is colorectal cancer. Colorectal cancer is characterized by frequent metastasis to the liver, lungs, peritoneum and distant lymph nodes, and therefore its treatment is complicated. Therefore, it is urgent to search for new drugs and treatment methods based on the molecular mechanisms underlying metastatic colorectal cancer.

Aim. To study the mechanism of action of cytostatic drug regimens with the addition of lysine acridone acetate to increase the effectiveness of anti-oncogenic chemotherapy in metastatic colorectal cancer.

Materials and methods. We used mice of Nude line at the age of 4 weeks with inoculated tumor cells of SW837 line, which were administered chemotherapy drugs (FOLFOXIRI и FOLFOX6). On biopsy samples of liver metastases, the apoptosis level (TUNEL) and the expression of proteins CD95, p53, BCL2, histone H3, Ki-67 (immunohistochemistry) were assessed.

Results. An activating effect of the studied therapeutic regimens was revealed, which was more active with the addition of lysine acridone acetate, on the development of p53-dependent apoptosis and the expression of H3K27me3 (a marker of treatment effectiveness and tumor progression) in colorectal cancer metastases in the liver of experimental mice. At the same time, the level of cancer cell proliferation (Ki-67 expression) decreased.

Conclusion. Increased apoptosis in mouse liver metastases, as well as a decrease in cancer cell proliferation when using these drug regimens should be regarded as a positive therapeutic effect. A p53-dependent mechanism of apoptosis activation under the influence of appropriate treatment regimens has been revealed. Lysine acridone acetate may be preferable for clinical study.

Keywords: colorectal cancer, metastase, mice, apoptosis marker, proliferation, lysine acridone acetate

For citation: Bazhanova E.D., Kozlov A.A., Kovalenko A.L., Sokolova Yu.O. Study of the mechanism of action of cytostatic drug regimens with the addition of lysine acridone acetate in metastatic colorectal cancer. MD-Onco 2024;4(2):46–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-46-54>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных злокачественных образований, в структуре смертности от последних на его долю приходится около 10 % случаев [1]. Лечение КРР осложнено большим количеством метастазов, наиболее часто они локализуются в печени, легких, брюшине и отдаленных лимфатических узлах [2]. Метастазы регистрируются у 20 % впервые обратившихся пациентов, а у 25–30 % они развиваются позже [3]. Для разработки новых методов лечения необходимо выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе метастазирования КРР [4]. В случае метастазирования в печень основным лечением является хирургическая резекция метастазов с отрицательными гистологическими краями при сохранении достаточной функциональной паренхимы [5].

Важную роль в процессах канцерогенеза и метастазирования играют белки семейства рецепторов фактора некроза опухолей. CD95 и его лиганд CD95L экспрессируются в клетках КРР, но их роль до конца неясна. Активация CD95 может привести к апоптозу, CD95L привлекает нейтрофилы. Активируя неапоптотические пути, CD95 может способствовать канцерогенезу, усиливая пролиферацию и инвазию опухолевых клеток [6].

Белки семейства BCL2 являются ключевыми регуляторами апоптоза, контролируя высвобождение проапоптотических факторов путем стабилизации внешней мембраны митохондрий. Нарушения этих процессов могут привести к различным патологиям, включая злокачественные опухоли. Аберрантная экспрессия BCL2 наблюдается в том числе при КРР, но прогностическое значение и функция BCL2 в этом случае остаются неясными [7]. У большинства членов семейства BCL2 наблюдаются измененные паттерны экспрессии при раке, что играет важную роль в прогрессировании заболевания и резистентности к терапии [8].

Транскрипционный фактор p53 регулирует клеточный цикл, выступая супрессором образования опухолей. Пациенты с КРР и мутациями гена p53 часто устойчивы к лечению. В 35–73 % случаев p53 мутирует при метастатическом КРР. Прогностическая связь между p53 и метастатическим КРР недостаточно изучена [9].

Антиген Ki-67 экспрессируется на протяжении всего клеточного цикла в пролиферирующих клетках. Корреляция экспрессии Ki-67 с прогнозом пациентов с КРР по-прежнему не выявлена. Наиболее вероятно, что повышение экспрессии Ki-67 — плохой прогностический признак [10]. Ki-67 является индикатором ответа на химиолучевую терапию КРР, его можно использовать для определения степени ее эффективности [11].

В клетках злокачественных опухолей описаны многочисленные изменения эпигенетических механизмов. Характерным маркером КРР является модификация гистона H3K27me3. Иммуногистохимическая оценка снижения его экспрессии — доступный метод диагностики, прогнозирования КРР, оценки эффективности терапии [12].

Цель исследования — изучение механизма действия схем цитостатических препаратов с добавлением лизинакридонацетата для повышения эффективности антионкогенной химиотерапии при метастатическом КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве тест-системы были использованы самцы и самки мышей линии Nude в возрасте 4 нед (SPF-статус, питомник Charles River) с инокулированными опухолевыми клетками линии SW837 (см. таблицу).

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными постановлением главного санитарного врача России от 29.08.2014 № 51, с круглосуточным доступом к воде и пище, в контролируемых условиях окружающей среды с 12-часовым циклом освещения. Все процедуры с использо-

Дизайн эксперимента

Design of the experiment

Группа Group	Число мышей Number of mice	Патология Pathology	Доза лизинакридонацетата, мг/кг The dose of lysineacridone acetate, mg/kg	Схема лечения Treatment regimen
1-я 1 st	14 ♂, ♀	Подкожная инокуляция опухолевых клеток линии SW837 Subcutaneous inoculation of SW837 tumor cells	120	FFI ♂, FFI ♀
2-я 2 nd	14 ♂, ♀		240	FFI ♂, FFI ♀
3-я 3 rd	14 ♂, ♀		360	FFI ♂, FF6 ♀
4-я 4 th	14 ♂, ♀		—	FF6 ♂, FF6 ♀
5-я 5 th	15 ♂, ♀		—	FFI ♂, FFI ♀
6-я (контроль) 6 th (control)	14 ♂, ♀		—	—

Примечание. FFI — схема FOLFOXIRI; FF6 — схема FOLFOX6.

Note. FFI — FOLFOXIRI regimen; FF6 — FOLFOX6 regimen.

ванием животных проводили согласно этическим принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (№ 123 от 01.01.1991). Исследование было одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (выписка № 3 из протокола № 21 заседания комиссии от 09.07.2021).

Животным вводили следующие химиотерапевтические препараты (по 2 схемам на 19, 27, 35-й дни):

- оксалиплатин — цитостатический препарат алкилирующего действия, производное платины, применяется для лечения метастатического КРР;
- 5-фторурацил (5-ФУ) — антиметаболит урацила, метаболизирующийся в тканях в фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, нарушает синтез нуклеиновых кислот, останавливая деление опухолевых клеток;
- иринотекан — противоопухолевый препарат растительного происхождения, полусинтетическое производное камптотецина, специфический ингибитор топоизомеразы I, нарушает синтез ДНК, обладает иммунодепрессивным действием.

Все препараты вводили внутривенно, за исключением иринотекана.

Схема FOLFOX6 (FF6) состояла из 4 последовательных этапов: 1) введение оксалиплатина — 8 мг/кг; 2) введение кальция фолината — 90 мг/кг через 1,5 ч; 3) введение 5-ФУ — 30 мг/кг через 3 ч; 4) введение 5-ФУ — 30 мг/кг через 4 ч.

Схема FOLFOXIRI (FFI) включала 2 этапа: 1) введение иринотекана — 30 мг/кг в сутки внутривенно; 2) введение 5-ФУ — 20 мг/кг в сутки внутривенно через 6 ч после введения иринотекана.

Лизинакридонацетат вводили внутривенно несколькими циклами в дни, свободные от лечения цитостатиками (14–18, 22–26, 30–34-й дни эксперимента), в дозах, указанных в таблице.

У 5 самок и 5 самцов в каждой группе были отобраны биоптаты печени с метастазами; 6-я группа, не получавшая лечения, служила контролем. С помощью макроскопической оценки биоптатов печени определяли, что эти фрагменты печени содержат метастазы. Образцы фиксировали в 10 % растворе формалина и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. Уровень апоптоза оценивали методом TUNEL (ApopTag Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit S7110, Merck). Для оценки экспрессии апоптоз-ассоциированных молекул на срезах печени толщиной 5–6 мкм проводили иммуногистохимические реакции с немечеными поликлональными антителами к проапоптотическим белкам p53 и CD95 (FAS) (Abcam), антиапоптотическому белку BCL2 (Abcam), гистону H3 (Abcam), с немечеными моноклональными антителами к маркеру пролиферации Ki-67 (Abcam).

Изображения срезов печени были получены с помощью микроскопа PFM (WPI) с цветной камерой Leica DFC300 FX при увеличении ×400, с использованием программы VideoTest Software. Подсчет апоптотических TUNEL+-клеток осуществляли на 4–5 срезах у каждого животного, затем рассчитывали среднее

количество на группу. Оптические плотности для каждого из маркеров апоптоза (CD95, p53, BCL2, H3, Ki-67) в иммуноположительных клетках учитывали на 5–6 срезах печени каждого животного, далее вычисляли среднюю оптическую плотность.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2019, рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартную ошибку среднего (SEM). Поскольку распределение данных было нормальным, что было подтверждено с помощью критерия Шапиро–Уилка, данные обрабатывали параметрическим методом ANOVA для множественного сравнения выборочных средних. Для опровержения нулевой гипотезы о равенстве средних значений в исследуемых группах использовали попарное сравнение с помощью критерия Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни апоптоза в контрольной группе у животных обоих полов были низкими (рис. 1). Экспериментально показано, что обе схемы лечения FF6 и FFI с добавлением лизинакридонацетата или без него (за исключением FFI (5-я группа) у самцов) индуцируют апоптоз в клетках метастазов KPP в печени мышей. У самцов самый высокий уровень апоптоза отмечен в 4-й группе, получавшей лечение по схеме FF6 без лизинакридонацетата, а при схеме FFI отмечался выраженный дозозависимый эффект лизинакридонацетата. У самок же отмечен положительный эффект от добавления лизинакридонацетата в обе схемы. Уровень экспрессии p53 в клетках метастазов в печени мышей групп, получавших лечение, значительно повышался по сравнению с контрольной группой, что соответствует результатам детекции уровня апоптоза (см. рис. 1, рис. 2).

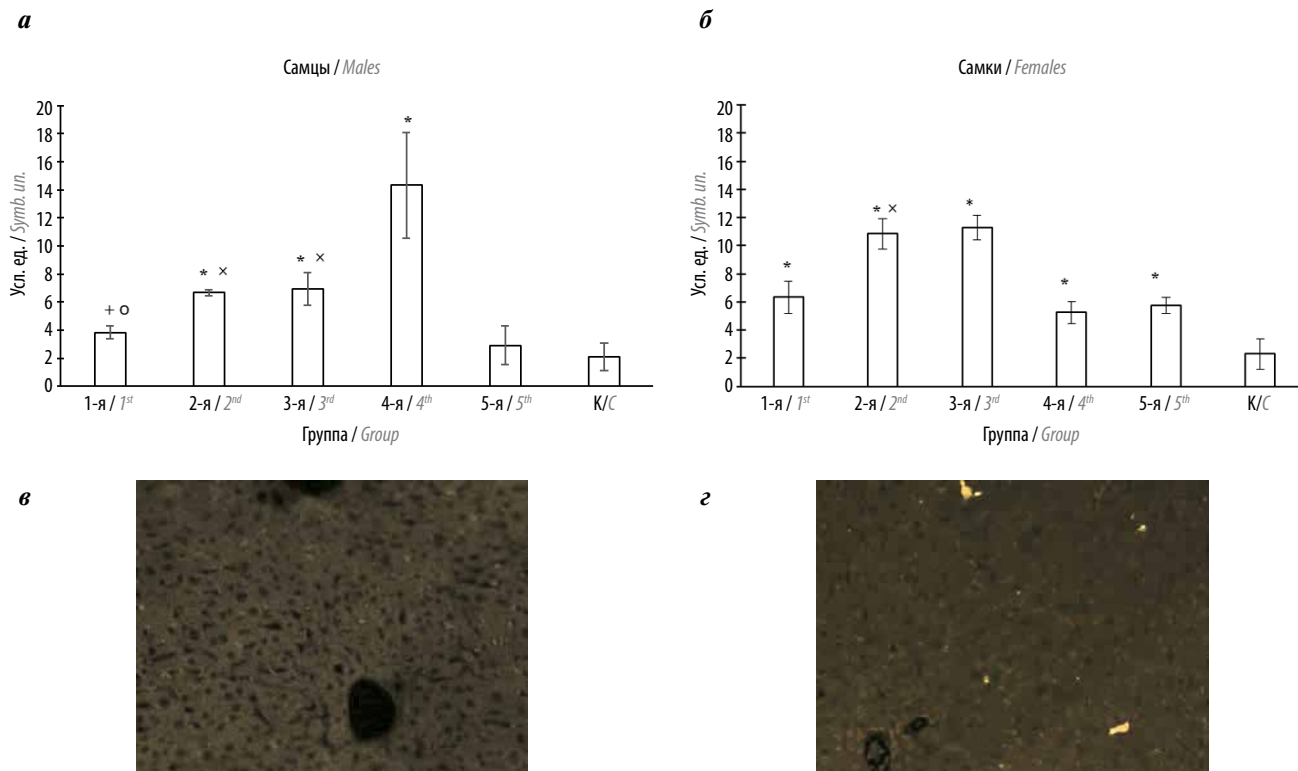


Рис. 1. Уровень апоптоза в клетках опухолей мышей, получавших терапию по схемам FOLFOX6 (FF6) и FOLFOXIRI (FFI) с лизинакридонацетатом (Л): а, б – количество TUNEL+-клеток в опухолях самцов и самок по экспериментальным группам; в – опухоль самки мыши из группы контроля: отсутствие апоптотических клеток (TUNEL, fluorescein, $\times 400$); г – опухоль самки мыши из 3-й группы (FF6 + Л 360 мг/кг): апоптотические клетки (ярко-зеленый цвет) (TUNEL, fluorescein, $\times 400$). $p < 0,05$ по сравнению *с контролем ♂, ♀; *с 5-й группой (FFI, ♂, ♀), *со 2-й группой (FFI + Л 240 мг/кг, ♂), *с 3-й группой (FF6 + Л 360 мг/кг, ♂). Здесь и на рис. 2–4: 1-я группа – FFI + Л 120 мг/кг; 2-я группа – FFI + Л 240 мг/кг; 3-я группа – FFI + Л 360 мг/кг; 4-я группа – FF6; 5-я группа – FFI; К – контроль

Fig. 1. The apoptosis level in tumor cells of mice of experimental groups treated with FOLFOX6 (FF6) and FOLFOXIRI (FFI) schemes with lysine acridone acetate (L): a, b – number of TUNEL+ cells in males and females; в – tumor of female mouse from the control group: absence of apoptotic cells (TUNEL, Fluorescein, $\times 400$); г – tumor of female mouse from the 3rd group (FF6 + L 360 mg/kg): increased number of apoptotic cells (bright green cells) (TUNEL, Fluorescein, $\times 400$). $p < 0.05$ compared *with the control ♂, ♀, *with the 5th group (FFI, ♂, ♀), *with the 2nd group (FFI + L 240 mg/kg, ♂), *with the 3rd group (FFI + L 360 mg/kg, ♂). Here and on Fig. 2–4: 1st group – FFI + L 120 mg/kg; 2nd group – FFI + L 240 mg/kg; 3rd group – FFI + L 360 mg/kg; 4th group – FF6; 5th group – FFI; C – control

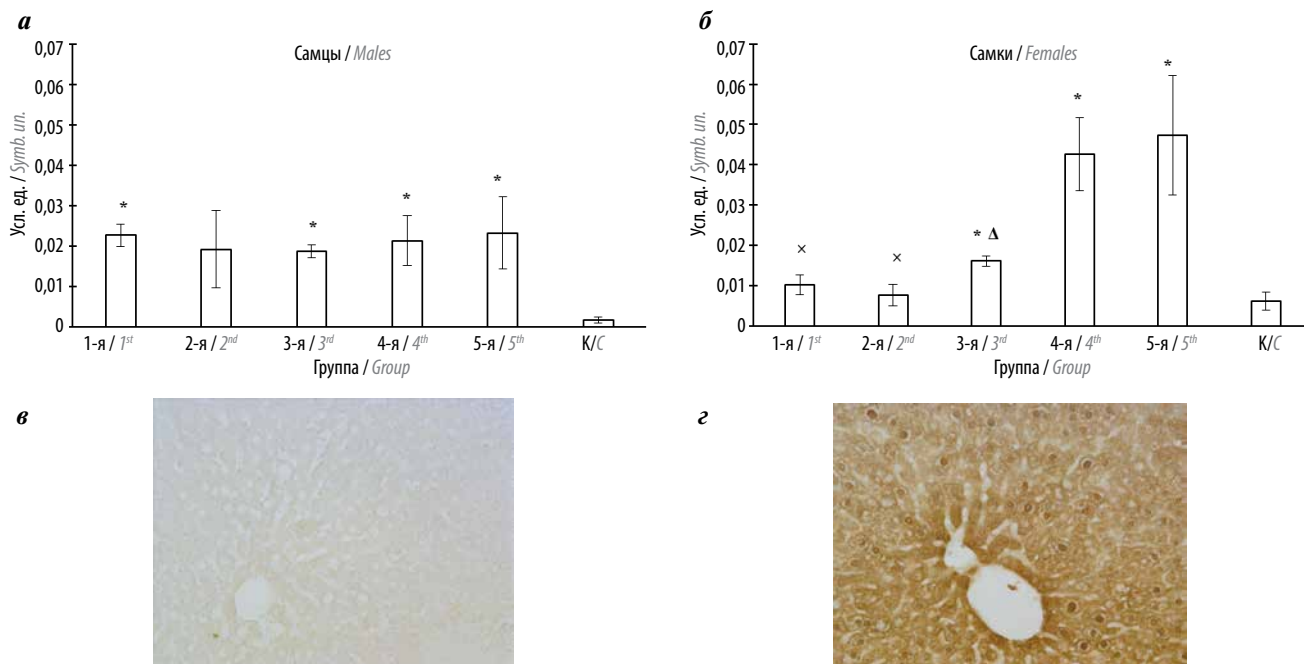


Рис. 2. Уровень экспрессии p53 в клетках опухолей мышей экспериментальных групп: а, б — количество p53-иммунореактивных клеток в опухолях самцов и самок; в — опухоль самки мыши из 1-й группы (FFI + Л 120 мг/кг): низкое количество p53-иммунореактивного материала (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$); г — опухоль самки мыши из 4-й группы (FF6): существенное увеличение количества p53-иммунореактивных клеток (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$). $p < 0,05$ по сравнению *с контролем ♂, ♀; ^xс 5-й группой (FFI, ♂, ♀); ^Δс 4-й группой (FF6, ♀)

Fig. 2. p53 expression in tumor cells of mice of experimental groups: а, б — the number of p53-immunoreactive cells in males and females; в — tumor of female mouse from the 1st group (FFI + L 120 mg/kg): low amount of p53-immunoreactive material (immunohistochemistry, $\times 400$); г — tumor of female mouse from the 4th group (FF6): increase in p53-immunoreactive cells (immunohistochemistry, $\times 400$); $p < 0.05$ compared *with the control ♂, ♀; ^xwith the 5th group (FFI, ♂, ♀); ^Δwith the 4th group (FF6, ♀)

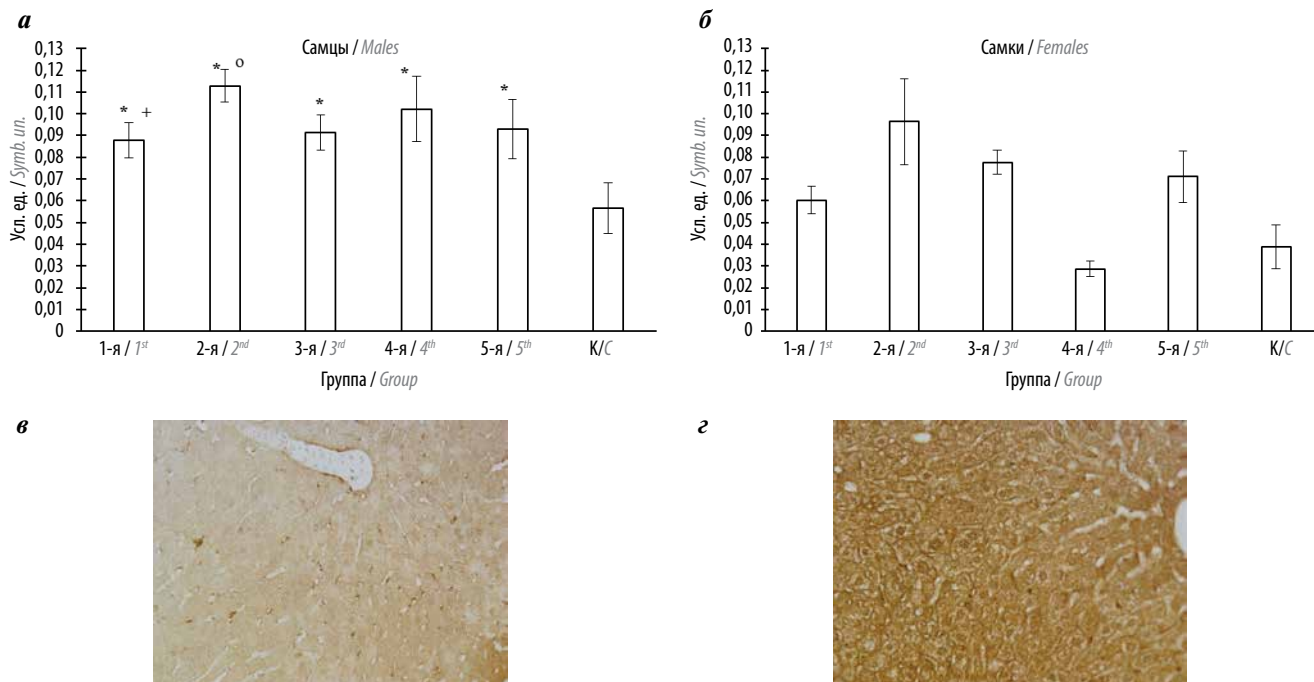


Рис. 3. Уровень экспрессии H3 в клетках опухолей мышей экспериментальных групп: а, б — оптическая плотность экспрессии H3 у самцов и самок; в — опухоль самца мыши из группы контроля: низкое количество H3-иммунореактивных клеток (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$); г — опухоль самца мыши из 1-й группы (FFI + Л 120 мг/кг): высокое содержание H3-иммунореактивного материала (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$). $p < 0,05$ по сравнению *с контролем ♂, ♀; ^xс 5-й группой (FFI, ♂, ♀); ^oс 3-й группой (FF6 + Л 360 мг/кг, ♂)

Fig. 3. H3 expression in tumor cells of mice of experimental groups: а, б — optical density of H3 expression in males and females; в — tumor of male mouse from the control group: low number of H3-immunoreactive cells (immunohistochemistry, $\times 400$); г — tumor of male mouse from the 1st group (FFI + L 120 mg/kg): high content of H3-immunoreactive material (immunohistochemistry, $\times 400$). $p < 0.05$ compared *with the control ♂, ♀; ^xwith the 5th group (FFI, ♂, ♀); ^owith the 3rd group (FF6 + L 360 mg/kg, ♂)

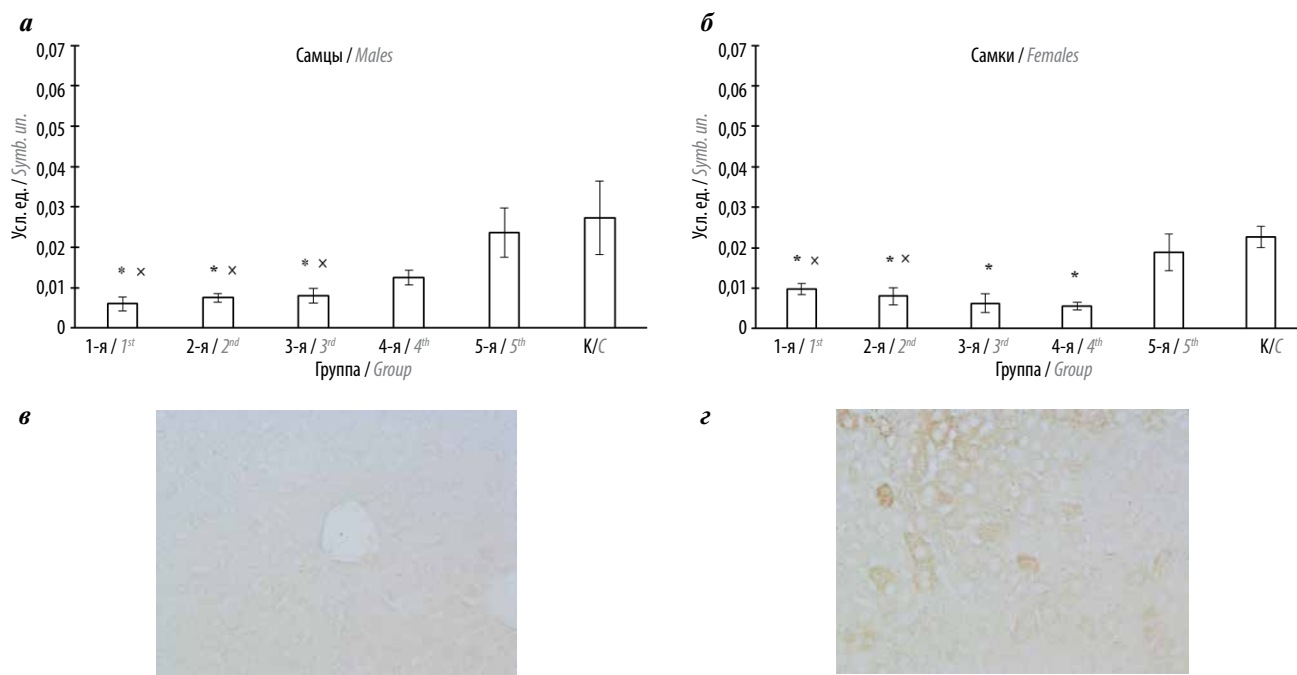


Рис. 4. Уровень экспрессии Ki-67 в клетках опухолей мышей экспериментальных групп: а, б — оптическая плотность экспрессии Ki-67 у самцов и самок; в — опухоль самки мыши из 1-й группы (FFI + Л 120 мг/кг): очень низкое количество Ki-67-иммунореактивных клеток (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$); г — опухоль самки мыши из группы контроля: высокое содержание Ki-67-иммунореактивных клеток (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$). $p < 0,05$ по сравнению *с контролем ♂, ♀; *с 5-й группой (FFI, ♂, ♀)

Fig. 4. Ki-67 expression in the tumor cells of mice of experimental groups: а, б — optical density of Ki-67 expression in males and females; в — tumor of female mouse from the 1st group (FFI + L 120 mg/kg): very low number of Ki-67-immunoreactive cells (immunohistochemistry, $\times 400$); г — tumor of female mouse from the control group: high number of Ki-67-immunoreactive cells (immunohistochemistry, $\times 400$); $p < 0.05$ compared *with the control ♂, ♀, *with the 5th group (FFI, ♂, ♀)

У самцов эффективность обеих схем с лизинакридон-ацетатом и без него достоверно не различалась. У самок наибольший положительный эффект наблюдался в группах, не получавших лизинакридонацетат (4-я и 5-я группы) (см. рис. 2).

Мы наблюдали повышение уровня H3K27me3 в клетках метастазов печени у мышей с KPP (рис. 3). У самок различия между схемами, а также в сравнении с контролем были статистически незначимы, у самцов различия были достоверны, и добавление лизинакридон-ацетата приводило к повышению уровней H3K27me3 при использовании схемы FFI в средних дозировках (FFI 240 мг/кг (2-я группа)) (см. рис. 3).

В эксперименте добавление лизинакридонацетата в схемы FF6 и FFI повышало их эффективность, о чем свидетельствует снижение экспрессии Ki-67 (рис. 4). Отмечено, что лизинакридонацетат в наибольшей степени повышал эффективность FFI, без него данная комбинация препаратов не показала статистически достоверного влияния на экспрессию Ki-67 по сравнению с отсутствием лечения, при этом его дозировка роли не играла (см. рис. 4).

Статистически значимое снижение экспрессии BCL2 по сравнению с контрольной группой выявлено лишь у самцов, а положительный эффект лизинакридонацетата

отмечен лишь в группе FFI (120 мг/кг препарата — 1-я группа). У самок используемые схемы лечения, а также добавление лизинакридонацетата не снизили экспрессию BCL2 по сравнению с группой, не получавшей лечения. Изученные схемы лечения не действовали и на CD95-опосредованный путь апоптоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

p53 — один из основных проапоптотических белков, онкосупрессор. В последние годы ряд низкомолекулярных соединений исследовали на предмет активации и восстановления p53 с помощью различных механизмов. Мутации p53 и снижение его экспрессии при KPP связаны с плохим прогнозом и химиорезистентностью [13]. Нарушения p53-зависимого пути апоптоза встречаются в 40–50 % sporadических случаев KPP. Данные схемы лечения активируют p53-зависимый апоптоз клеток в метастазах печени мышей при KPP. Однако KPP является гетерогенным заболеванием с высокой частотой рецидивов, и трудно добиться терапевтического эффекта, воздействуя исключительно на путь p53 [13]. В связи с этим в наших экспериментах мы исследовали экспрессию других белков, потенциально способных принимать участие в регуляции апоптоза.

5-фторурацил эффективно подавляет рост клеток KPP, несущих мутации p53, как *in vitro*, так и *in vivo*. Добавление других препаратов, таких как цефалантин, алкалоид бискоклаурина, выделенный из растений рода *Stephania*, может усиливать гибель клеток за счет уменьшения нецелевых или отрицательных эффектов. Так, цефалантин может предотвращать индуцированную 5-ФУ экспрессию BCRP и MRP1 [14]. Клетки KPP могут приобретать устойчивость к 5-ФУ. Добавление в схему терапии различных соединений может изменить эту ситуацию. Так, апигенин (агликон флавонов), присутствующий в ряде овощей и лекарственных растений, усиливал индуцированный 5-ФУ апоптоз клеток KPP человека линии HCT116, экспрессирующих белок-супрессор опухоли дикого типа p53, и клеток HT29, экспрессирующих мутантный p53. Нокдаун белка FOXM1 (Forkhead box M) — транскрипционного фактора, модулирующего чувствительность к 5-ФУ, — способствовал усилению апоптоза апигенином в клетках HCT116 [15].

Как известно, эпигенетическая модификация H3K27me3 ингибирует транскрипцию онкогенов. Высокие уровни H3K27me3 положительно коррелируют с выживаемостью без метастазов у пациентов с KPP, а низкий уровень свидетельствует о плохом прогнозе и неэффективности химиотерапии. В наших экспериментах уровень H3K27me3 повышался в клетках метастазов печени у мышей с KPP. Это подтверждается экспериментом с оксалиплатином, который индуцировал экспрессию лизиндеметилазы 6A/6B H3K27 (KDM6A/6B), тем самым снижая уровень H3K27me3 в опухолевых клетках. Повышение уровня H3K27me3 за счет истощения KDM6A/6B или лечения GSK-J4 (ингибитор KDM6A/6B) значительно усиливало апоптоз, индуцированный оксалиплатином [16].

Высокие уровни маркера пролиферации Ki-67 указывают на бесконтрольное деление опухолевых клеток [10]. Предупредить и остановить этот процесс — важная задача онкологии, и необходима разработка соответствующих препаратов. Мы показали снижение экспрессии Ki-67 при введении лизинакридонацетата вместе с изученными схемами лечения.

Перспективным направлением представляется подавление антиапоптотической защиты опухолевых клеток. Однако в проведенном эксперименте не выявлено однозначного влияния на экспрессию антиапоптотического белка BCL2. Возможно, данные схемы лечения влияют на экспрессию других белков, супрессирующих апоптоз (Mcl-1 и др.).

Также в эксперименте не было обнаружено влияния исследуемых препаратов на CD95-зависимый сигнальный каскад. Результаты согласуются с данными других авторов, этот белок не является главным индуктором апоптоза в эпителиальных клетках толстой кишки [6]. CD95 и CD95L коэкспрессируются в большинстве аденом и карцином, но это не приводит

к апоптозу, поскольку CD95 может частично способствовать онкогенезу путем активации неапоптотических каскадов, которые стимулируют пролиферацию и выживание опухолевых клеток [6].

Следовательно, схемы лечения FF6 и FFI с добавлением лизинакридонацетата или без него эффективны для терапии метастатического рака печени, что подтверждается значительным повышением уровня апоптоза в тканях метастазов (см. рис. 1). Кроме того, лечение приводит к супрессии пролиферации, избирательно воздействуя на пути, участвующие в прогрессировании и метастазировании KPP. Как и ряд других производных акридонуксусной кислоты — низкомолекулярного индуктора интерферона, лизинакридонацетат демонстрирует противоопухолевую активность [17].

В эксперименте нами было обнаружено влияние половых различий на эффективность терапии KPP. Исследователи высказывали предположения, что половые гормоны прямо или косвенно влияют на заболеваемость KPP, эффективность лечения и смертность от него, однако результаты обсервационных исследований оказались противоречивыми [18]. За исключением рака щитовидной железы, заболеваемость нерепродуктивными опухолями выше у мужчин, чем у женщин, при этом уровень смертности у мужчин вдвое выше, чем у женщин. Пол влияет не только на заболеваемость раком, но и на клинико-патологические особенности заболевания, специфику методов лечения, терапевтические результаты и переносимость. Как и при других опухолях, при KPP существуют различия в заболеваемости в зависимости от пола. По данным мировой статистики, в 2020 г. заболеваемость раком толстой и прямой кишки у женщин составила 547 619 и 288 852 случая соответственно, у мужчин — 600 896 и 443 358 случаев соответственно. Доказано, что биология опухоли при KPP различна у мужчин и женщин из-за половых гормонов и половых хромосом, которые могут влиять на иммунитет. Кроме того, ключевые пролиферативные пути в генезе KPP регулируются эстрогенами [19]. Дальнейшее изучение возможных опосредующих эффектов половых гормонов на механизмы развития KPP необходимо для выяснения его патогенеза и разработки индивидуальных методов лечения и профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из важных направлений терапии любых злокачественных опухолей является увеличение доли гибнущих раковых клеток и снижение уровня их неконтролируемой пролиферации. Мы показали, что лизинакридонацетат усиливает индукцию апоптоза в клетках метастазов KPP в печени исследуемых животных при обеих схемах лечения (FF6, FFI). Продемонстрирован дозозависимый эффект лизинакридонацетата.

При исследовании действия 2 терапевтических схем с добавлением лизинакридонацетата обнаружены активация p53-опосредуемого сигнального каскада

апоптоза с одновременным повышением уровня апоптоза, повышение экспрессии H3K27me3 (маркер эффективности лечения и прогрессирования опухоли) и сни-

жение пролиферативной активности в метастазах. Также отмечено влияние половых различий на эффективность терапии метастатического КРП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang C., Stampfl-Mattersberger M., Ruckser R., Sebesta C. [Colorectal cancer (In German)]. *Wien Med Wochenschr* 2023;173(9–10):216–20. DOI: 10.1007/s10354-022-00975-6
2. Cervantes A., Adam R., Roselló S. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10–32. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003
3. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA* 2021;325(7):669–85. DOI: 10.1001/jama.2021.0106
4. Shin A.E., Giancotti F.G., Rustgi A.K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2023;44(4):222–36. DOI: 10.1016/j.tips.2023.01.003
5. Akgül Ö., Çetinkaya E., Ersöz Ş., Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6113–22. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6113
6. Hoogwater F.J.H., Steller E.J.A., Westendorp B.F. et al. CD95 signaling in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(1):189–98. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.007
7. Huang Q., Li S., Cheng P. et al. High expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 is a good prognostic factor in colorectal cancer: result of a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23(27):5018–33. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.5018
8. Ramesh P., Medema J.P. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis* 2020;25(5–6):305–20. DOI: 10.1007/s10495-020-01601-9
9. Ottaiano A., Santorsola M., Capuzzo M. et al. The prognostic role of p53 mutations in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;186:104018. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104018
10. Luo Z.W., Zhu M.G., Zhang Z.Q. et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):123. DOI: 10.1186/s12885-019-5324-y
11. Wang Y.L., Zhang H.W., Mo Y.Q. et al. Application of dual-layer spectral detector computed tomography to evaluate the expression of Ki-67 in colorectal cancer. *J Chin Med Assoc* 2022;85(5):610–6. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000706
12. Ying Y., Wang M., Chen Y. et al. Zinc finger protein 280C contributes to colorectal tumorigenesis by maintaining epigenetic repression at H3K27me3-marked loci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119(22):e2120633119. DOI: 10.1073/pnas.2120633119
13. Li H., Zhang J., Tong J.H.M. et al. Targeting the oncogenic p53 mutants in colorectal cancer and other solid tumors. *Int J Mol Sci* 2019;20(23):5999. DOI: 10.3390/ijms20235999
14. Unson S., Kongsaden C., Wonganan P. Cepharanthine combined with 5-fluorouracil inhibits the growth of p53-mutant human colorectal cancer cells. *J Asian Nat Prod Res* 2020;22(4):370–85. DOI: 10.1080/10286020.2018.1564136
15. Yang C., Song J., Hwang S. et al. Apigenin enhances apoptosis induction by 5-fluorouracil through regulation of thymidylate synthase in colorectal cancer cells. *Redox Biol* 2021;47:102144. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102144
16. Wang Q., Chen X., Jiang Y. et al. Elevating H3K27me3 level sensitizes colorectal cancer to oxaliplatin. *J Mol Cell Biol* 2020;12(2):125–37. DOI: 10.1093/jmcb/mjz032
17. Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Акридонуксусная кислота: фармакологические свойства и результаты клинического применения. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2000;5:103–8. Kovalenko A.L., Romantsev M.G., Ershov F.I. Acridonacetic acid: pharmacological properties and clinical use. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* = *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2000;5:103–8. (In Russ.).
18. Hang D., Shen H. Sex hormone and colorectal cancer: the knowns and unknowns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(7):1302–4. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0472
19. Baraibar I., Ros J., Saoudi N. et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer. *ESMO Open* 2023;8(2):101204. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101204

Вклад авторов

Е.Д. Бажанова, А.А. Козлов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование статьи;

А.Л. Коваленко: сбор и обработка материала;

Ю.О. Соколова: написание текста статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

E.D. Bazhanova, A.A. Kozlov: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, article writing and editing;

A.L. Kovalenko: collection and processing of material;

Yu.O. Sokolova: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Д. Бажанова / E.D. Bazhanova: <https://orcid.org/0000-0002-9763-504X>

А.А. Козлов / A.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-4168-0658>

Ю.О. Соколова / Yu.O. Sokolova: <https://orcid.org/0009-0002-8748-8426>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными постановлением главного санитарного врача России от 29.08.2014 № 51, с круглосуточным доступом к воде и пище, в контролируемых условиях окружающей среды с 12-часовым циклом освещения. Исследование было одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (выписка № 3 из протокола № 21 заседания комиссии от 09.07.2021). Исследование проведено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics. The animals were kept in standard conditions in accordance with the rules approved by Resolution of the Chief Sanitary Doctor of Russia dated 29.08.2014 No. 51, with round-the-clock access to water and food, in controlled environmental conditions with a 12-hour lighting cycle. The study was approved by the Commission for the control of the maintenance and use of laboratory animals (extract No. 3 from the minutes No. 21 of the meeting of the commission dated 09.07.2021). The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Статья поступила: 10.03.2024. Принята к публикации: 22.04.2024.

Article submitted: 10.03.2024. Accepted for publication: 22.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-55-64>

ПОЛАТУЗУМАБ ВЕДОТИН В ТЕРАПИИ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

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

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

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Изучение молекулярно-генетических особенностей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) предполагает применение дифференцированного подхода к лечению агрессивного В-клеточного заболевания, характеризующегося непродолжительной ремиссией при каждой последующей линии терапии. В связи с этим целесообразно использование более эффективных режимов на ранних этапах заболевания. Выделение биологических маркеров и интеграция их в используемые прогностические шкалы могут способствовать персонализированному подходу к терапии, особенно у пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования, и увеличению выживаемости.

Представлен собственный опыт применения иммуноконъюгата полатузумаб ведотина в терапии больных с ДВККЛ. Использование комбинации Pola-BR у пациента с non-GCB-вариантом рефрактерной ДВККЛ обеспечило достижение полной ремиссии наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений. Дана оценка применению режима Pola-R-CHP при лечении больного с впервые диагностированным GCB-вариантом генерализованной ДВККЛ.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, полатузумаб ведотин, полная ремиссия, управляемый профиль безопасности

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Полатузумаб ведотин в терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: обзор литературы и опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2024;4(2):55–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-55-64>

POLATUZUMAB VEDOTIN IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA THERAPY: LITERATURE REVIEW AND EXPERIENCE OF THE ONCOHEMATOLOGY DIVISION OF THE LAPINO CLINICAL HOSPITAL

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, A.G. Zhukov¹, T.T. Valiev²

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

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

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Study of molecular and genetic features of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) suggests differential approach to treatment of this aggressive B-cell disorder characterized by short remission after each subsequent therapy line. Therefore, more effective regimens should be used at earlier stages. Identification of biological markers and their integration into prognostic scales can help to personalize therapy, especially in patients with high risk of quick progression and increase survival.

Our own experience of using immunoconjugate polatuzumab vedotin in therapy of patients with DLBCL. The use of Pola-BR combination in a patient with refractory non-GCB DLBCL allowed to achieve full remission alongside satisfactory tolerability and absence of significant adverse events. An evaluation of the Pola-R-CHP regimen in treatment of a patient with newly diagnosed generalized GCB DLBCL is presented.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, polatuzumab vedotin, full remission, manageable safety profile

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Polatuzumab vedotin in diffuse large B-cell lymphoma therapy: Literature review and experience of the Oncohematology Division of the Lapino Clinical Hospital. MD-Onco 2024;4(2):55–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-55-64>

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные к настоящему времени многочисленные исследования по изучению одного из самых частых В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний — диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) позволили выделить ее морфологические варианты и молекулярные подтипы, возникающие на разных стадиях лимфоидной дифференцировки и характеризующиеся гетерогенным течением и различным прогнозом. В течение длительного времени при установлении диагноза ДВККЛ и уточнении распространенности заболевания применяются шкалы IPI (International Prognostic Index, Международный прогностический индекс) и NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, Международный прогностический индекс Национальной сети по борьбе с раком), позволяющие стратифицировать пациентов, определять риск раннего прогрессирования и прогнозировать выживаемость. Вместе с тем в них не учитываются молекулярные подтипы (варианты) [1].

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома подтипа non-GCB (ABC) из активированных В-клеток отличается от GCB-подтипа (из клеток герминального центра) худшим прогнозом. Выявление в опухолевой ткани гиперэкспрессии белков MYC (>40 %) и BCL2 (>50 %) определяет вариант “double-expressor lymphoma” (DEL), а обнаружение с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* реарранжировки генов MYC, BCL2, BCL6 говорит о лимфоме высокой степени злокачественности (high grade DHL/THL). Эти варианты ДВККЛ отличаются от GCB-варианта клиническим течением, прогнозом и непродолжительным ответом на проводимую противоопухолевую терапию в режиме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон), являющимся на протяжении многих лет «золотым стандартом» лечения. В таких случаях применение интенсивных программ считается более оправданным [2–5].

По данным S. Hu и соавт., ДВККЛ (DEL) выявляется примерно в 30 % случаев, преимущественно у пожилых пациентов с распространенным опухолевым процессом, агрессивным клиническим течением, недостаточным ответом на проводимую терапию R-CHOP и низкой выживаемостью (5-летняя общая выживаемость (ОВ) <30 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 27 %) по сравнению с ДВККЛ без коэкспрессии белков MYC и BCL2 [6].

В другом исследовании было показано, что у пациентов с ДВККЛ и коэкспрессией белков MYC и BCL2 повышен риск вовлечения в опухолевый процесс центральной нервной системы, составив при медиане наблюдения 6,8 года 9,7 % по сравнению с наблюдениями, в которых эти белки не выявлялись (2,2 %) ($p = 0,001$) [7].

Влияние более интенсивных режимов терапии, в частности R-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, винкристин, циклофосфан, доксорубицин, преднизолон), на выживаемость пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ (DEL, high grade DHL/THL), по данным ряда проведенных исследований, различно.

K. Devi и соавт. [8] показали, что при медиане наблюдения 2 года медианы ОВ и ВБП в группе больных с ДВККЛ (DHL/THL), получавших терапию R-EPOCH, были аналогичны таковым в группе пациентов с этим же вариантом лимфопролиферативного заболевания, которым проводилось лечение в режиме R-CHOP, составив 13,8 мес против 14,2 мес и 10,5 мес против 10,6 мес соответственно. При этом авторы не отметили увеличения токсичности в случае применения режима R-EPOCH.

Отсутствие значимых различий между частотой и степенью возникших нежелательных явлений (НЯ) в группах больных с ДВККЛ (DHL/THL), получавших R-EPOCH и R-CHOP, было зафиксировано в исследовании Q. Ma и соавт. [9], где наряду с этим в группе R-EPOCH были значимо выше 2-летняя ОВ и ВБП (81,6 % против 58,5 % и 79,8 % против 57,5 %).

В исследовании Y. Chen и соавт. [10], включившем 76 пациентов с high grade ДВККЛ, показано, что не только частота общего ответа, но также ОВ и ВБП были значимо лучше в группе больных, получавших интенсивные программы терапии (R-EPOCH и др.), по сравнению с R-CHOP ($p = 0,007$ и $p < 0,001$ соответственно).

Преобладание в популяции больных ДВККЛ пациентов пожилого возраста с наличием у многих из них сопутствующей патологии, увеличивающей риск развития серьезных НЯ, делает выполнение всей интенсивной программы лечения трудной задачей.

Дальнейшее изучение молекулярной биологии ДВККЛ и понимание того, что сигнальный путь NF-κB является ключевым, а при non-GCB-варианте постоянно активным, позволило рассматривать не только более интенсивные режимы терапии с целью улучшения прогноза заболевания, но и возможность

комбинировать программу R-CHOP с лекарственными агентами других фармакологических групп.

Однако результаты проведенных исследований III фазы показали, что добавление леналидомида (ROBUST) [11], бортезомиба (REMoDL-B) [12] и ибрутиниба (PHOENIX) [13] к программе R-CHOP не улучшило показатели выживаемости. Вместе с тем было отмечено, что в подгруппе больных моложе 60 лет применение ибрутиниба приводило к улучшению ОВ и ВБП наряду с увеличением частоты НЯ, а в подгруппе старше 60 лет — к ухудшению, значимому усилению токсичности проводимого лечения и большему числу незаконченных случаев терапии.

У значительного числа больных, получающих R-CHOP, наблюдаются рефрактерное течение или ранний рецидив заболевания с непродолжительным противоопухолевым ответом и низкой выживаемостью при последующих линиях терапии [14], что предполагает необходимость разработки высокоэффективных лекарственных средств, обеспечивающих улучшение прогноза в этой группе.

Иммуноконъюгаты — новый класс противоопухолевых препаратов, позволяющих избирательно доставлять цитотоксические агенты к опухолевым клеткам с использованием целевых антител.

Полатузумаб ведотин представляет собой моноклональное антитело против антигена CD79b, конъюгированное с цитостатическим агентом монометилауристатином E посредством расщепляемого протеазой линкера. В основе механизма действия — высокоаффинное и селективное взаимодействие моноклонального антитела с CD79b с последующей интернализацией комплекса в лизосому, расщеплением линкера и высвобождением последнего внутри опухолевой клетки, вследствие чего ингибируется образование микротрубочек и индуцируется апоптоз (рис. 1) [15–19].

Изначально эффективность полатузумаба ведотина была оценена при использовании в монорежиме при лечении больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВККЛ (p/p ДВККЛ) [20], в комбинации с ритуксимабом [21], а также в комбинации с ритуксимабом и бендамустином (BR) — режим Pola-BR.

Первичные результаты проведенного рандомизированного контролируемого исследования GO29365 позволили получить ускоренную регистрацию полатузумаба в комбинации с BR для лечения пациентов с p/p ДВККЛ. В анализ было включено 80 больных, рандомизированных на 2 группы, в одной из которых больные получали программу BR, в другой — Pola-BR. Всем больным ранее было проведено от 1 до 7 линий

Структура полатузумаба / Polatuzumab structure

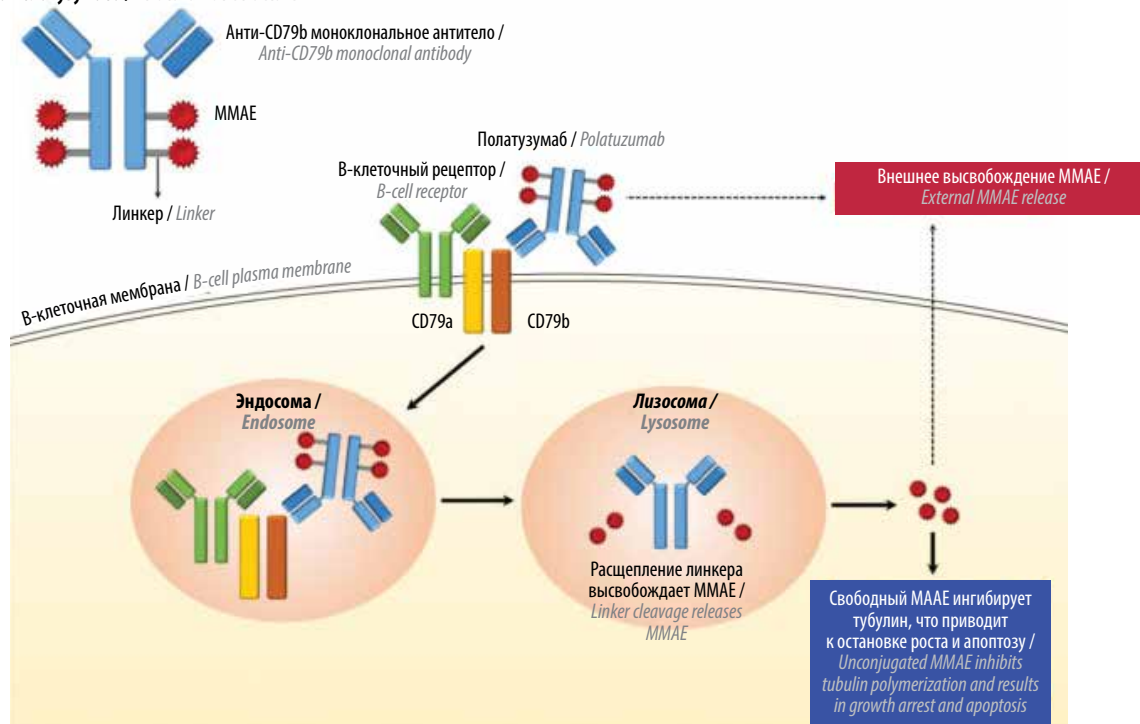


Рис. 1. Механизм действия полатузумаба ведотина [15]. MMAE — монометилауристатин E

Fig. 1. Polatuzumab vedotin mechanism of action [15]. MMAE — monomethyl auristatin E

противоопухолевой терапии, при этом в 80 % случаев отмечалась рефрактерность заболевания. При медиане наблюдения 22 мес полные ремиссии были достигнуты в 15 и 42,5 % случаев, по данным исследователей, медианы ОВ составили 4,7 и 12,4 мес, а ВБП — 2 и 7,6 мес соответственно. Наиболее распространенными НЯ были эпизоды гематологической токсичности (нейтропения — 53,8 % против 38,5 %, анемия — 53,8 % против 25,6 %, тромбоцитопения — 48,7 % против 28,2%), в том числе III–IV степени, которые чаще наблюдались в группе Pola-BR. Вместе с тем необходимость в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов была одинаковой в обеих группах [22, 23].

Позже были представлены обновленные данные исследования GO29365 II фазы, включившего помимо рандомизированных ранее групп пациентов расширенную когорту больных, получавших Pola-BR (106 человек), у большинства из которых (69 %) отмечалась первичная рефрактерность заболевания. Медианы наблюдения составили 48,9 и 48,3 мес для рандомизированных групп (Pola-BR и BR соответственно) и 15,2 мес — для расширенной когорты.

Значимое преимущество в выживаемости при применении полатузумаба в рандомизированных группах сохранялось: медиана ОВ составила 12,4 мес против 4,7 мес, ВБП — 9,2 мес против 3,7 мес соответственно. Частота общего ответа в группе Pola-BR составила 62,5 %, а в группе BR — 25 %, при этом полные ремиссии наблюдались в 52,5 и 22,5 % случаев соответственно. В расширенной когорте больных, получавших Pola-BR, частота общего ответа составила 56,6 %, при этом полные ремиссии были зафиксированы в 52,8 % наблюдений, медиана ВБП — 6,6 мес, ОВ — 12,5 мес.

При длительном наблюдении значимых изменений в профиле безопасности получено не было. Гематологическая токсичность III–IV степени проявлялась в основном нейтропенией — с одинаковой частотой в группе BR и общей когорте Pola-BR (33,3 и 32,5 %). Инфекционные эпизоды III–IV степени были диагностированы в 20,5 и 21,9 % случаев соответственно [24].

В связи с полученными результатами по эффективности и безопасности полатузумаба в терапии больных р/р ДВККЛ в дальнейшем была дана оценка его применению у пациентов с впервые диагностированным заболеванием.

В исследование POLARIX III фазы были включены 879 больных (медиана возраста 65 лет) с преимущественно III–IV стадиями заболевания, промежуточно низким, высоким промежуточным, а также высоким риском раннего прогрессирования (IPI 2–5 баллов). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых проводилась терапия R-CHOP, а в другой — Pola-R-CHP (полатузумаб ведотин, ритуксимаб, доксорубин, циклофосфан, преднизолон). Молекулярно-генетические подтипы ДВККЛ

включали GCB, non-GCB, DEL, DHL/THL. При медиане наблюдения 28,2 мес 2-летняя ВБП составила 70,2 и 76,7 %, 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 69,4 и 75,6 % соответственно, а риск прогрессирования, рецидива или смерти во 2-й группе был ниже на 27 % ($p = 0,02$). Частота достигнутой полной ремиссии в обеих группах не различалась, однако у больных, получавших полатузумаб, противоопухолевый ответ сохранялся в течение более продолжительного времени. Профиль безопасности обоих режимов терапии был сопоставим. Гематологическая токсичность в 2 группах была представлена преимущественно нейтропенией, при этом эпизоды III–IV степени наблюдались с одинаковой частотой. Среди других НЯ наиболее часто (53 %) была диагностирована периферическая нейропатия [25]. Несмотря на то что в данном исследовании различий в ОВ получено не было, в последующем анализе, проведенном W.R. Zhang и соавт. [26], основываясь на прогностических моделях БСВ/ВБП, было показано, что применение режима Pola-R-CHP приведет к увеличению 5-летней ОВ на 6 % по сравнению с R-CHOP.

В последующем A.F. Herrera и соавт. [27] представили предварительные результаты анализа прогностической ценности циркулирующих опухолевых ДНК в исследовании POLARIX. У пациентов с наибольшим снижением их уровня до определенных значений после 1 цикла Pola-R-CHP наблюдалась более длительная выживаемость. Возможно, что при дальнейшем углубленном анализе такая молекулярная характеристика будет являться дополнительным маркером в оценке риска быстрого прогрессирования и способствовать коррекции терапии на ранних этапах.

На основании результатов проведенных исследований полатузумаб ведотин был включен в проект российских клинических рекомендаций «Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта» 2021–2022 гг.: в 1-й линии терапии ДВККЛ — режим Pola-R-CHP, а при р/р ДВККЛ — Pola-BR [28].

В настоящей статье представлен собственный опыт применения полатузумаба ведотина в лечении больных с ДВККЛ. Дана оценка эффективности и безопасности применения комбинации Pola-BR у пациента с non-GCB-вариантом рефрактерной ДВККЛ и режима Pola-R-CHP в терапии впервые диагностированного GCB-варианта генерализованного заболевания.

ПАЦИЕНТЫ, МЕТОДЫ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» лечение полатузумабом ведотином было инициировано 3 пациентам, у одного из которых иммуноконъюгат применялся в 1-й линии терапии GCB-варианта ДВККЛ.

Пациент, 47 лет, с впервые диагностированным агрессивным В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием с генерализованным опухолевым процессом (периферические, внутригрудные, внутрибрюшные, забрюшинные лимфатические узлы, брыжейка тонкой кишки) и IPI 2 балла получил 6 курсов по программе Pola-R-CHP. Среди НЯ, зафиксированных в процессе терапии, наблюдались эпизоды рецидивирующей герпетической инфекции (простого герпеса), по одному эпизоду фарингита и энтеропатии, однократно — индуцированная нейтропения III степени. Ни одно из развившихся НЯ не повлияло на увеличение межкурсовых интервалов.

С целью оценки противоопухолевого эффекта пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Отмечено увеличение количества и размеров всех ранее выявленных внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, а также опухолевых очагов брыжейки тонкой кишки с образованием конгломератов и высоким уровнем метаболизма в них — 5 баллов по шкале Deauville. Учитывая рефрактерное течение ДВКЛ, возраст, отсутствие сопутствующих заболеваний, пациент обратился за консультацией в одно из медицинских учреждений за пределами России. В настоящее время рассматривается вопрос о дальнейшей тактике лечения, в частности о проведении CAR-T-терапии.

У 2 пациентов диагностировано рефрактерное течение ДВКЛ. В одном случае установлен поп-GCB-вариант, в другом — неклассифицируемый вариант. Оба пациента в 1-й линии получили 6 циклов иммунотерапии по программе R-CHOP. После проведенного комплексного обследования, определения объема и распространенности опухоли, установления рефрактерного течения заболевания этим больным была начата лекарственная терапия полатумумабом ведотином в комбинации с ритуксимабом и бендамустином (режим Pola-BR). В настоящее время лечение завершено и оценен противоопухолевый эффект у одного больного, второму пациенту терапия продолжена. Далее представлено клиническое наблюдение одного из этих пациентов.

Пациент Г., 66 лет, впервые обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» за консультацией гематолога в августе 2022 г. с жалобами на наличие опухолевого образования в левой паховой области, которое прогрессивно увеличилось за последние 8 мес.

Пациенту в одном из медицинских учреждений была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Выявлено увеличение забрюшинных, тазовых лимфатических узлов до $2\text{--}3,6 \times 1,7\text{--}2,6$ см, а также паховых лимфатических узлов с обеих сторон, наибольшими размерами слева ($4,5 \times 3,7$ см) с высоким метаболизмом. В левой надключичной области определялись единичные лимфатические узлы размерами <1 см с повышенной метаболической активностью (рис. 2).



Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Увеличение забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлов с обеих сторон с высоким метаболизмом

Fig. 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Enlarged retroperitoneal, pelvic and inguinal lymph nodes on both sides with high metabolism

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла левой паховой области. При гистологическом исследовании (рис. 3) отмечено наличие диффузного

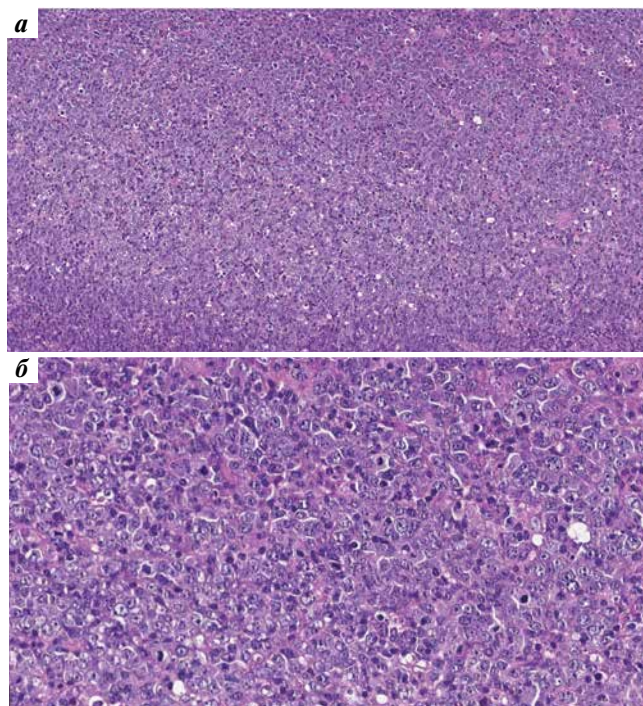


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата пахового лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а — диффузный пролиферат из крупных лимфоидных клеток ($\times 100$); б — клетки с 1 крупным ядрышком или 1–3 ядрышками около кариолеммы; многочисленные митозы ($\times 200$)

Fig. 3. Histological examination of an inguinal lymph node (hematoxylin and eosin staining): а — diffuse proliferate consisting of large lymphoid cells ($\times 100$); б — cells with 1 large nucleolus or 1–3 nucleoli near the nuclear envelope; multiple mitoses ($\times 200$)

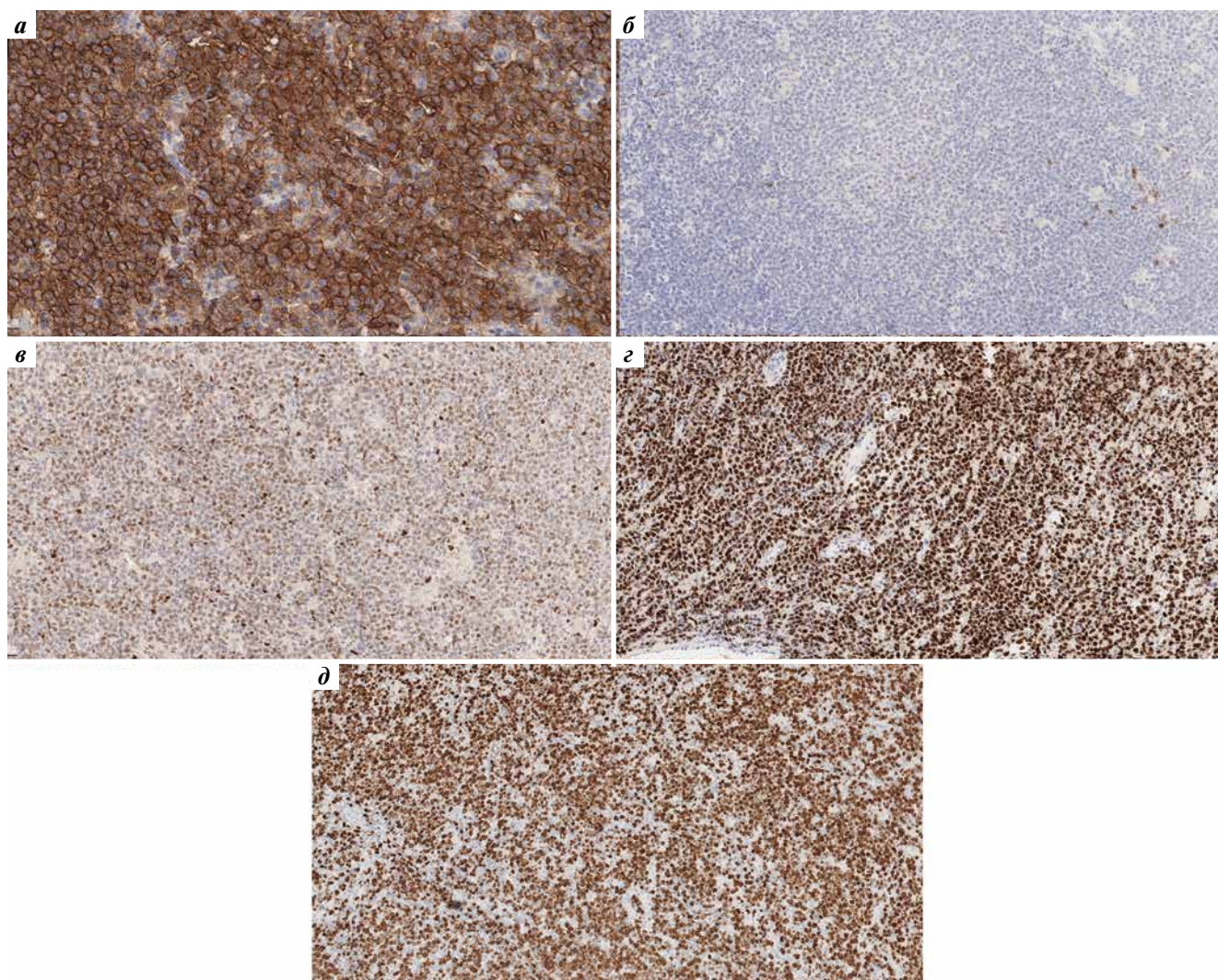


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: а – диффузная выраженная экспрессия CD20 ($\times 200$); б – отсутствие экспрессии CD10. Позитивно окрашены единичные гранулоциты ($\times 100$); в – BCL6 умеренно экспрессирован в ядрах $>30\%$ клеток ($\times 100$); г – диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1 – около 95% клеток ($\times 100$); д – пролиферативная активность очень высокая: Ki-67 около 90% ($\times 100$)

Fig. 4. Immunohistochemical examination: а – diffuse marked CD20 expression ($\times 200$); б – lack of CD10 expression. Rare granulocytes are positively stained ($\times 100$); в – BCL6 moderately expressed in the nuclei of $>30\%$ of cells ($\times 100$); г – diffuse marked MUM1 expression in about 95% of cells ($\times 100$); д – very high proliferative activity: Ki-67 about 90% ($\times 100$)

пролиферата из крупных лимфоидных клеток с преимущественно центробластной и иммунобластной цитологией, хорошо визуализируемыми крупными нуклеолами (1 ядрышко в центральной части ядра или 1–3 ядрышка около кариолеммы), везикулярными ядрами и бледной скудной цитоплазмой. Обнаружены клетки с полиморфными или многолопастными ядрами, многочисленные митозы.

При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 4) в опухолевых клетках отмечены: диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20, умеренная и местами выраженная экспрессия BCL6 ($>30\%$), отсутствие экспрессии CD10 (в разрозненных гранулоцитах). Наряду с этим в 95% опухолевых клеток выявлена

диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1. Уровень пролиферативной активности (Ki-67) был очень высоким – около 90% . Отсутствовала экспрессия CD3, CD5, Cyclin D1, CD23, EBV.

Заключение: гистологическое строение опухоли и ее иммунофенотип соответствуют ДВККЛ с негерминальным фенотипом (non-GCB).

На основании результатов проведенного комплексного обследования установлен диагноз: ДВККЛ (non-GCB-вариант), с поражением левых надключичных, забрюшинных, тазовых, паховых лимфатических узлов с обеих сторон, IIIA стадия. IPI 2 балла. Значимых сопутствующих заболеваний у пациента не диагностировано.



Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Конгломерат лимфатических узлов в левой паховой области (уменьшение на 50 %) с высокой активностью опухоли (4 балла по шкале Deauville)

Fig. 5. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Conglomerate of lymph nodes in the left inguinal area (reduction by 50 %) with high tumor activity (score 4 per the Deauville scale)

Согласно клиническим рекомендациям, пациенту с сентября 2022 г. по январь 2023 г. было проведено 6 курсов иммунотерапии R-СНОР. Лечение осложнилось развитием двусторонней пневмонии, потребовавшей проведения антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии.

С целью оценки противоопухолевого эффекта повторно выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным которой отмечено уменьшение всех ранее выявленных лимфатических узлов, однако размеры наибольшего опухолевого конгломерата в левой паховой области сократились лишь на 50 %, а накопление туморотропного препарата в нем свидетельствовало о сохраняющейся высокой активности опухоли — 4 балла по шкале Deauville (рис. 5).

В связи с полученными результатами, свидетельствующими о недостаточном противоопухолевом эффекте и высоком риске прогрессирования в ранний период наблюдения, пациенту была инициирована терапия полатумумабом ведотином в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (режим Pola-BR: ритуксимаб $375\text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1-й день, полатумумаб ведотин $1,8\text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно во 2-й день, бендамустин $90\text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно во 2-й и 3-й дни; возобновление лечения на 21-й день).

В период с марта по июль 2023 г. проведено 6 курсов. В межкурсовые интервалы вводились гранулоцитарные колониестимулирующие факторы с целью профилактики индуцированной нейтропении.

За время наблюдения НЯ, включая как миелосупрессию, так и негематологическую токсичность, зафиксировано не было; межкурсовые интервалы соблюдались, коррекции доз вводимых лекарственных препаратов не требовалось. Пациент отмечал удовлетворительную переносимость терапии.



Рис. 6. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Конгломерат лимфатических узлов в левой паховой области $1,3 \times 1\text{ см}$ (уменьшение на >80 %). Полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville)

Fig. 6. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Conglomerate of lymph nodes in the left inguinal area, size $1.3 \times 1\text{ cm}$ (reduction by >80 %). Full metabolic response (score 2 per the Deauville scale)

С целью повторной оценки противоопухолевого эффекта выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: отмечена значимая положительная динамика в виде полного регресса множественных ранее выявленных лимфатических узлов и уменьшения опухолевого конгломерата в левой паховой области до $1,3 \times 1\text{ см}$ (>80 %) со снижением метаболической активности в нем (2 балла по шкале Deauville) (рис. 6). Достигнут полный метаболический ответ.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением, сохраняется полная ремиссия ДВККЛ, планируется очередное контрольное обследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение иммунотерапевтических режимов с включением анти-CD20-антитела ритуксимаба у больных с впервые диагностированной ДВККЛ позволило достигнуть ремиссии в 60–70 % наблюдений. Однако в 30–40 % случаев возникает рецидив, рефрактерный к последующему лечению почти в половине наблюдений [29, 30]. Для пациентов, не являющихся кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), в такой ситуации методы лечения ограничены.

Впервые диагностированная ДВККЛ промежуточного и высокого риска (PI 3–5 баллов) отличается неблагоприятным прогнозом вследствие раннего прогрессирования и непродолжительной ОВ вне зависимости от молекулярного варианта заболевания [31].

Изучение молекулярно-генетических особенностей ДВККЛ позволило рассматривать дифференцированный подход к терапии как оптимальную тактику, а дальнейшее изучение патогенеза, причин гетерогенности течения заболевания и различного ответа

на терапию в настоящее время остается актуальной задачей.

Гетерогенное течение ДВККЛ обусловлено возникновением множественных генетических повреждений с участием различных онкогенных путей. Известно, что транслокации *BCL2* и *MYC*, мутации метилтрансферазы *EZH2* наблюдаются при GCB-варианте, в то время как поп-GCB-вариант связан преимущественно со структурными изменениями, нарушающими терминальную дифференцировку В-клеток (инактивация PRDM1), и с конститутивной активацией транскрипционного комплекса NF-κB (наиболее частые мутации: TNFAIP3, CARD11, CD79B и MYD88). Общими для обоих вариантов ДВККЛ являются транслокации *BCL6* и инактивация генов ацетилтрансферазы (*CREBBP* и *EP30021*) [32].

Изучение молекулярных характеристик опухолевого микроокружения и определение дифференциальной экспрессии кластеров генов, ассоциированных с его элементами, предполагает выделение экотипов, которые могут способствовать пониманию механизмов резистентности опухоли с последующей разработкой новых терапевтических стратегий [33].

В исследовании R. Schmitz и соавт. [34] были выделены генетические подтипы ДВККЛ с различным прогнозом. Так, подтипы MCD и N1 соответствовали поп-GCB-варианту и характеризовались более короткой выживаемостью в отличие от подтипов BN2 и EZB, которые наблюдались при GCB-варианте ДВККЛ.

В. Чаруу и соавт. [35] представили результаты генетического анализа, выполненного по другой методике, где также показали, что наряду с уже известными вариантами GCB и поп-GCB в каждом из них имеются гетерогенные подтипы. В частности, внутри варианта GCB выделен подтип высокого риска с изменениями сигнальных путей (BCR/PI3K, JAK/STAT, BRAF).

Выявленные генетические особенности могут объяснять гетерогенное течение ДВККЛ и при дальнейшем изучении, применении технологии геномного секвенирования способствовать поиску новых таргетных лекарственных средств.

Возможно, что в представленном нами наблюдении именно генетический подтип обусловил полный ответ на терапию полатузумабом ведотином при рефрактерном течении поп-GCB-варианта ДВККЛ в отличие от сохраняющейся высокой активности опухоли у больного с GCB-вариантом впервые выявленного заболевания.

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, пациента молодого возраста с рефрактерным агрессивным В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием целесообразно рассматривать как кандидата для проведения 2-й линии лекарственного лечения с последующей ВДХТ и аутоТГСК. В то же время, по данным некоторых исследователей, альтер-

нативой в такой ситуации может быть применение CAR-T-терапии.

В исследование TRANSFORM было включено 184 пациента с р/р ДВККЛ, являющихся кандидатами для ВДХТ и аутоТГСК. Больные были распределены на 2 группы, в одной из которых проводилась платиносодержащая химиотерапия с последующей ВДХТ и аутоТГСК в случае достижения противоопухолевого ответа, в другой применялся CAR-T клеточный продукт. Результаты исследования при медиане наблюдения 17,5 мес показали значимое улучшение ВБП (медиана не достигнута против 6,2 мес, $p < 0,0001$), ОБ (медиана не достигнута против 29,9 мес, $p = 0,0987$) и частоты достижения полной ремиссии (74 % против 43 %, $p < 0,0001$) в группе больных, получавших CAR-T-терапию, по сравнению со 2-й группой [36].

Преимущество CAR-T в достижении 2-летней БСВ (41 % против 16 %) и частоты общего ответа при медиане наблюдения 25 мес (83 % против 50 %) по сравнению со стандартными режимами химиотерапии 2-й линии с последующей ВДХТ и аутоТГСК у больных с р/р ДВККЛ было показано в рандомизированном исследовании ZUMA-7 III фазы [37].

В связи с этим рассмотрение CAR-T-терапии как оптимальной опции у нашего пациента, получившего Pola-R-CHP в 1-й линии, является обоснованным и повышает вероятность благоприятного исхода.

Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на прогнозирование клинического течения различных генетических подтипов ДВККЛ.

Полатузумаб ведотин в представленных нами наблюдениях у обоих пациентов характеризовался благоприятным профилем безопасности и удовлетворительной переносимостью, что полностью согласуется с данными литературы и позволяет рассматривать возможность его применения в комбинации с другими средствами различных фармакологических групп в терапии ДВККЛ при последующих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинического течения ДВККЛ, сокращение продолжительности ремиссии после каждой последующей линии лекарственной терапии предполагают необходимость применения более эффективных режимов на ранних этапах.

Дальнейший поиск биологических маркеров и интеграция их в используемые прогностические шкалы могут способствовать персонализированному подходу к терапии, особенно у пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования, и увеличению выживаемости.

Проведение фармакоэкономических исследований наряду с большей продолжительностью наблюдения пациентов позволят в будущем обоснованно изменить имеющиеся стандарты 1-й линии терапии ДВККЛ.

Благоприятный и управляемый профиль безопасности полатузумаба ведотина предполагает возможность комбинации с лекарственными агентами различного механизма действия, что в совокупности с идентифициро-

ванными биологическими маркерами, позволяющими выделить когорту пациентов, наиболее чувствительных к терапии анти-CD79b-антителом, будет способствовать значимому улучшению прогноза ДВКЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruppert A.S., Dixon J.G., Salles G. et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;135(23):2041–8. DOI: 10.1182/blood.2019002729
- Sehn L.H., Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Revised 4th edn. WHO Press, 2017.
- Scott D.W., King R.L., Staiger A.M. et al. High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 2018;131(18):2060–4. DOI: 10.1182/blood-2017-12-820605
- Rosenwald A., Bens S., Advani R. et al. Prognostic significance of *MYC* rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3359–68. DOI: 10.1200/JCO.19.00743
- Hu S., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. *MYC/BCL2* protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121(20):4021–31. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063
- Savage K.J., Slack G.W., Mottok A. et al. Impact of dual expression of *MYC* and *BCL2* by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood* 2016;127(18):2182–8. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676700
- Devi K., Shaikh M.U., Ali N.B. et al. Outcomes of patients with double/triple expressor diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-DA-EPOCH/R-CHOP: a single-center experience. *Leuk Res Rep* 2021;16:100284. DOI: 10.1016/j.lrr.2021.100284
- Ma Q., Chang Y., Li L. et al. Efficacy of dose-adjusted EPOCH plus rituximab/R-CHOP regimens and the prognosis analysis in patients with *MYC*, *BCL2/BCL6* gene copy number gain lymphoma and double-hit lymphoma: results from a single institution retrospective clinical study. *Cancer Manag Res* 2019;11:1363–72. DOI: 10.2147/CMAR.S192143
- Chen Y., Cai Q., Chang Yu. et al. High-intensity chemotherapy improved the prognosis of patients with high-grade B-cell lymphoma. *Front Immunol* 2022;13:1047115. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047115
- Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D. et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366
- Davies A., Cummin T.E., Barrans S. et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):649–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5
- Younes A., Sehn L.H., Johnson P. et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
- Crump M., Neelapu S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
- Sawalha Y., Maddocks K. Profile of polatuzumab vedotin in the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: a brief report on the emerging clinical data. *Onco Targets Ther* 2020;13:5123–33. DOI: 10.2147/OTT.S219449
- Инструкция по медицинскому применению препарата Полатузумаб ведотин, ЛП-006599. Instructions for the medical use of the drug Polatuzumab vedotin, LP-006599.
- Polson A.G., Yu S.F., Elkins K. et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;110(2):616–23. DOI: 10.1182/blood-2007-01-066704
- Papageorgiou S.G., Thomopoulos T.P., Liaskas A., Vassilakopoulos T.P. Antibodies in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: moving beyond rituximab. *Cancers (Basel)* 2022;14(8):1917. DOI: 10.3390/cancers14081917
- Assi R., Masri N., Dalle I.A. et al. Polatuzumab vedotin: current role and future applications in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Hematol Int* 2021;3(1):21–6. DOI: 10.2991/chi.k.210305.001
- Palanca-Wessels M.C., Czuczman M., Salles G. et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015;16(6):704–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70128-2
- Morschhauser F., Flinn I.W., Advani R. et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6(5):e254–e65. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30026-2
- European Medicines Agency. POLIVY summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf (accessed 11.09.2020).
- Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155–165. DOI: 10.1200/JCO.19.00172
- Sehn L., Hertzberg M., Opat S. et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022;6(2):533–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005794
- Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(4):351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
- Zhang W.R., Liu X., Zhong Q.Z. et al. Prediction of 5-year overall survival of diffuse large B-cell lymphoma on the pola-R-CHP regimen based on 2-year event-free survival and progression-free survival. *Cancer Med* 2024;13(1):e6899. DOI: 10.1002/cam4.6899
- Herrera A.F., McCord R., Komes P. et al. Risk profiling of patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by measuring circulating tumor DNA (ctDNA): results from the POLARIX study. *Blood* 2022;140(Suppl 1):1297–300. DOI: 10.1182/blood-2022-157559

28. Проект клинических рекомендаций «Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта». Доступно по: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/> (дата доступа: 15.12.2022).
Draft clinical recommendations “Aggressive non-follicular lymphomas - diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma”. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/> (access 15.12.2022).
29. Sarkozy C., Sehn L.H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(3):209–16. DOI: 10.1016/j.beha.2018.07.014
30. Fabbri N., Mussetti A., Sureda A. Second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: evolution of options. *Semin Hematol* 2023;60(5):305–12. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.12.001
31. Shi X., Liu X., Li X. et al. Risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma by integrating interim evaluation and International Prognostic Index: a multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2021;11:754964. DOI: 10.3389/fonc.2021.754964
32. Pasqualucci L., Trifonov V., Fabbri G. et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 2011;43(9):830–7. DOI: 10.1038/ng.892
33. Hilton L.K., Scott D.W., Morin R.D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):267–76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006
34. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W. et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(15):1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018;24(5):679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8
36. Abramson J.S., Solomon S.R., Arnason J.E. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141(14):1675–84. DOI: 10.1182/blood.2022018730
37. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи, научное консультирование;
О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение за пациентом;
А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: research design development, implementation of diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article, article writing;
P.A. Zeynalova: research design development, analysis of publications on the topic of the article, scientific editing of the article, scientific consulting;
O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, monitoring the patient;
A.G. Zhukov: diagnostics, expert assessment of data, scientific consulting;
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированные согласия на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consents to the publication of their data.

Статья поступила: 25.03.2024. Принята к публикации: 22.04.2024.

Article submitted: 25.03.2024. Accepted for publication: 22.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70>

ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ПРОТЕКАЮЩИЙ С БАЗОФИЛИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.А. Акежева, О.А. Алешина, А.Н. Васильева, В.Н. Двирнык, А.А. Ершов, Т.Н. Обухова, А.М. Ковригина, В.В. Троицкая

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

Контакты: Карина Амирбиевна Акежева akezheva@list.ru

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) — опухолевое заболевание крови, которое отличается агрессивным клиническим течением с характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), но при использовании современных подходов терапии является потенциально полностью излечимым. ОПЛ считается одним из наиболее изученных подтипов острых лейкозов и характеризуется аномальной пролиферацией промиелоцитов в костном мозге. Морфологическая картина ОПЛ достаточно разнообразна, однако повышение числа базофилов представляет собой редкое проявление, требующее дополнительного изучения и понимания его значения. В настоящее время имеется ограниченное количество научных данных о клиническом течении заболевания и ответе на стандартную терапию у пациентов с ОПЛ, протекающим с базофилией.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, базофилия, системный мастоцитоз

Для цитирования: Акежева К.А., Алешина О.А., Васильева А.Н. и др. Острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией: особенности диагностики и клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(2):65–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70>

ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA PRESENTING WITH BASOPHILIA: DIAGNOSTIC FEATURES AND CLINICAL OBSERVATION

K.A. Akezheva, O.A. Aleshina, A.N. Vasileva, V.N. Dvirnyk, A.A. Ershov, T.N. Obukhova, A.M. Kovrigina, V.V. Troitskaya

National Medical Research Center for Hematology; 4 Novy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Karina Amirbievna Akezheva akezheva@list.ru

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a blood tumor characterized by aggressive clinical progression with characteristic clinical and laboratory signs (typical tumor cell morphology, severe hemorrhagic syndrome, hemorrhages with hematoma formation, excessive fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation syndrome) but modern approaches to therapy potentially make this disease fully curable. APL is considered one of the most studied subtypes of acute leukemia and is characterized by abnormal proliferation of promyelocytes in the bone marrow. The morphologic picture of APL is quite diverse, but an increased basophil count represents a rare manifestation that requires further study and understanding of its significance. Currently, there are limited scientific data on the clinical course and response to standard therapy in patients with APL presenting with basophilia.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, basophilia, systemic mastocytosis

For citation: Akezheva K.A., Aleshina O.A., Vasileva A.N. et al. Acute promyelocytic leukemia presenting with basophilia: diagnostic features and clinical observation. MD-Onco 2024;4(2):65–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70>

ВВЕДЕНИЕ

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) впервые был описан в 1957 г. норвежским гематологом Л.К. Хиллестадом (L.K. Hillestad) как лейкоз с очень агрессивным течением и выраженной кровоточивостью [1].

ОПЛ — особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, которые приводят к рекомбинации гена *RARA* (α -рецептора ретиноевой кислоты) с геном *PML* (протеин промиелоцитарного

лейкоза) (мутация *PML::RARα*) [2]. В результате транслокации между хромосомами 15 и 17 (*t(15;17)(q22;q12)*) образуется аномальный онкогенный фузионный белок (*PML/RARα*). Помимо стандартной перестройки описано более 13 вариантных транслокаций: *t(11;17)(q23;q21)*, *t(5;17)(q35;q21)*, *der(17)*, *t(1;17)(q42;q21)*, *t(4;17)(q12;q21)*, *t(X;17)(p11;q21)*, *t(11;17)(q13;q21)*, *t(17;17)(q21;q24)*, *del(17)(q21;q24)*, *t(2;17)(q32;q21)*, *t(7;17)(q11;q21)*, *t(3;17)(q26;q21)*, *t(3;14;17)(q12;q11;q21)* [3].

Острый промиелоцитарный лейкоз — орфанное заболевание, на долю которого приходится 5–10 % случаев острых миелоидных лейкозов у взрослых, с предполагаемой частотой встречаемости 0,1 случая на 100 тыс. человек в западных странах [4]. Средний возраст на момент подтверждения диагноза составляет 40 лет. Морфологически были идентифицированы 2 основных цитологических варианта: классический гипергранулярный вариант, который составляет подавляющее большинство всех ОПЛ, и микрогранулярный (гипогранулярный) вариант, который составляет около 15–20 % всех ОПЛ. Заболевание можно заподозрить по характерным клинико-лабораторным признакам: типичная морфология опухолевых клеток, высокий риск тромботических осложнений, тяжелый геморрагический синдром, избыточно активированный фибринолиз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тем не менее именно этот вариант острого миелоидного лейкоза требует точной верификации диагноза с помощью молекулярно-генетических методов, что позволяет проводить высокоэффективную терапию специфичными препаратами. Изучение основных молекулярных механизмов заболевания позволило отказаться от стандартного химиотерапевтического подхода («7 + 3» с весаноидом или AIDA) и использовать патогенетическую терапию полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA) и триоксидом мышьяка (ATO). Анализ долгосрочных результатов показал, что 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость больных ОПЛ, лечение которым проводили АТО и АТРА, достоверно лучше, чем при использовании протокола AIDA: 98,7 и 91,1 % ($p = 0,03$), 97,1 и 85,0 % ($p = 0,02$) соответственно [5, 6].

На данный момент имеется ограниченное количество научных данных о клиническом течении заболевания и ответе на стандартную терапию у пациентов с ОПЛ, протекающим с базофилией. В литературе описаны единичные клинические случаи, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и клинических наблюдений для выявления общих закономерностей и оптимальных стратегий лечения.

Повышение уровня базофилов в костном мозге может быть ассоциировано с заболеваниями из следующей группы: хронический миелолейкоз, миелодиспласти-

ческий синдром, миелопролиферативное заболевание, системный мастоцитоз, солидные опухоли.

Особого внимания заслуживают случаи системного мастоцитоза, поскольку у таких пациентов наблюдается высокая ассоциация с заболеваниями системы крови. В классификации Всемирной организации здравоохранения отмечен системный мастоцитоз с сопутствующим клональным гематологическим заболеванием нетучноклеточной линии (SM-AHNMD).

В литературе не описаны случаи системного мастоцитоза, ассоциированного с ОПЛ.

В настоящей статье мы представляем клиническое наблюдение пациента с ОПЛ, протекающим с базофилией в костном мозге и периферической крови, а также обзор литературы и данные современных исследований по этой тематике с целью повышения осведомленности специалистов и выработки тактики лечения пациентов с этим редким вариантом заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 33 лет. Дебют заболевания — в январе 2023 г. с развития массивной двусторонней тромбозомии легочной артерии, возникшей в результате тромбоза бедренной вены правой нижней конечности. Пациенту была проведена системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, а также назначена терапия антикоагулянтами (ривароксабан). Спустя месяц пациент начал замечать появление очагов гиперемии на коже конечностей и животе, которые регрессировали самостоятельно в течение нескольких часов (рис. 1). При обследовании в тот момент в гемограмме впервые была выявлена базофилия — 2,6 % (референсные значения 0–1 %), уровень лейкоцитов составлял $3,13 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина — 122 г/л, тромбоцитов — $226 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем пациент был направлен к гематологу для дообследования. При повторном исследовании через неделю в гемограмме отмечалась более выраженная базофилия, которая составила 12 %, в абсолютном количестве — $0,3 \times 10^9/\text{л}$, при этом отмечалось снижение числа лейкоцитов до $2,47 \times 10^9/\text{л}$ за счет снижения гранулоцитов (нейтрофилы $0,17 \times 10^9/\text{л}$). Других изменений в гемограмме не было выявлено: уровень гемоглобина составил 128 г/л, тромбоцитов — $199 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки не были обнаружены.

С целью верификации диагноза 06.04.2023 была впервые выполнена стерильная пункция костного мозга. По данным миелограммы бластные клетки составили 67 %, промиелоциты — 0,4 %, также была выявлена популяция базофилов — 20,8 % (рис. 2). По данным цитогенетического исследования среди бластных клеток выявлен клон с диагностической транслокацией *t(15;17)(q24;q21)*, а молекулярно-генетическое исследование позволило подтвердить наличие химерного транскрипта *PML::RARα bcr1-mim* (уровень химерного транскрипта



Рис. 1. Очаги гиперемии на животе и конечностях в дебюте заболевания

Fig. 1. Hyperemic lesions on the stomach and limbs at disease onset

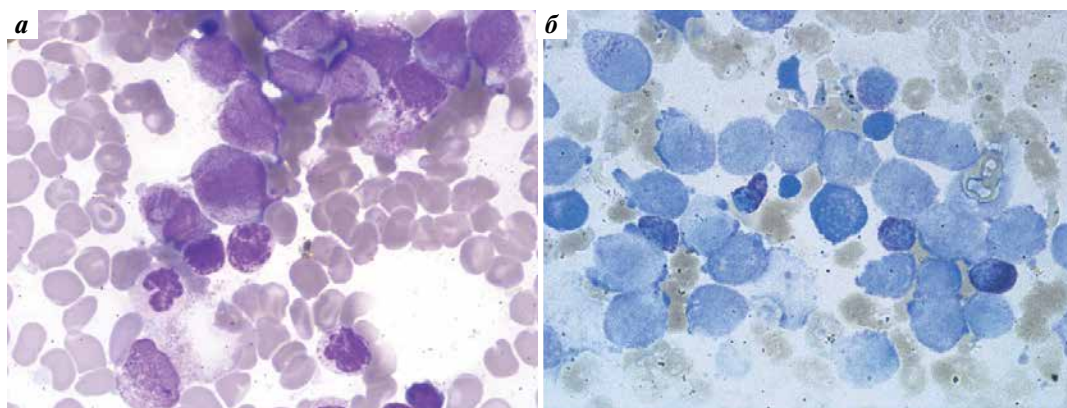


Рис. 2. Цитологические препараты костного мозга: а — разрушенные базофилы (окраска по Май-Грюнвальду, $\times 1000$); б — гипогранулярные базофилы (цитохимическая окраска толуидиновым синим на мукополисахариды, $\times 1000$)

Fig. 2. Cytological samples of the bone marrow: a — destroyed basophils. May-Grünwald's staining, $\times 1000$; б — hypogranular basophils. Cytochemical staining with toluidine blue for mucopolysaccharides, $\times 1000$

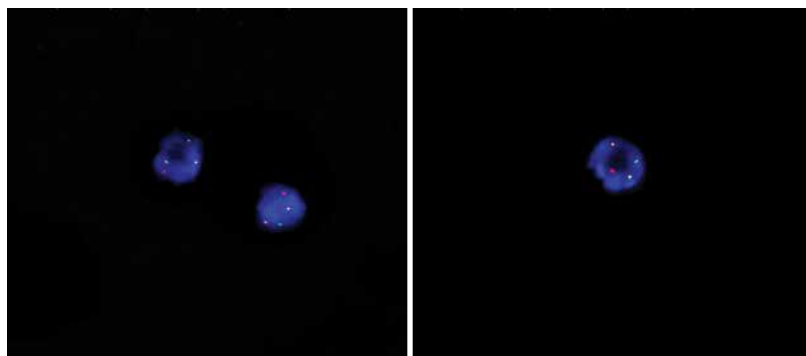


Рис. 3. Исследование базофилов методом флуоресцентной гибридизации *in situ*: в 100 % ядер выявлена транслокация $t(15;17)(q24;q21)$

Fig. 3. Basophil examination by fluorescence *in situ* hybridization: translocation $t(15;17)(q24;q21)$ is observed in 100 % of nuclei

относительно экспрессии контрольного гена составил 0,6 %).

В связи с наличием на коже множественных очагов гиперемии и папулезных высыпаний, которые появлялись спонтанно в разное время суток, регресс которых также не был связан с проведением какой-либо терапии, нали-

чем базофилии неясного генеза, было проведено дополнительное обследование с целью исключения системного мастоцитоза и других заболеваний, ассоциированных с базофилией. Уровень триптазы в сыворотке крови составил 27,7 мкг/л (референсные значения $< 11,5$ нг/мл), мутации V600E в гене BRAF и D816V в гене c-kit не были

выявлены, была детектирована мутация *G12S* в гене *KRAS*. Для более детального анализа был проведен сортинг клеток с применением проточной цитофлуориметрии и выделены 2 популяции клеток: популяция атипичных промиелоцитов составила 68 % (иммунофенотип $SSC^{high}CD45^{low+}CD117^{+}CD33^{+}CD15^{+/-}CD203c^{-}CD123^{-}$), популяция базофилов — 10,8 % ($CD45^{+}CD203c^{+}CD13^{+}CD117^{low+/-}$). Анализ клеток методом флуоресцентной гибридизации *in situ* подтвердил наличие диагностической транслокации $t(15;17)(q24;q21)$ не только в атипичных промиелоцитах, но и в 100 % ядер базофилов (рис. 3).

Таким образом, по данным комплексного обследования пациента, на основании цитологического, иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований костного мозга установлен заключительный диагноз: ОПЛ, группа низкого риска, с базофилией и мутацией *G12S* в гене *KRAS*.

Пациенту была проведена терапия по протоколу АТО-АТРА (триоксид мышьяка 0,15 мг/кг в 1–30-й дни, третиноин 45 мг/м²/сут в 1–30-й дни) — без осложнений. На фоне индукционного курса терапии был отмечен полный регресс всех кожных проявлений, после курса — нормализация количества базофилов в костном мозге.

Для оценки эффективности терапии после 1-го курса индукции была выполнена пункция костного мозга, по данным которой бластные клетки составили 0,8 %, промиелоциты — 0,4 %, базофилы — 0,6 %, уровень химерного транскрипта *PML::RARα bcr1*-типа относительно экспрессии контрольного гена составил 2,6 %. Также была выполнена трепанобиопсия костного мозга: данных в пользу острого лейкоза и другого заболевания (мастоцитоза) не обнаружено. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к *Mast Cell Tryptase (POLYCLONAL)*: определялись немногочисленные мастоциты *Tryptase*⁺ с округло-овальными ядрами, расположенные разрозненно; данных, указывающих на системный мастоцитоз, не получено.

Таким образом, после курса индукции достигнута клиничко-гематологическая ремиссия ОПЛ.

В дальнейшем были проведены 4 курса консолидации по программе АТО-АТРА, после 2-го курса консолидации была достигнута молекулярная ремиссия ОПЛ. Через год после окончания индукции у пациента сохраняется ремиссия заболевания. Пациент снят с протокола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является демонстрацией редкого проявления ОПЛ, протекающего с базофилией, и подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению данного заболевания. Тщательное изучение морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических особенностей позволило установить правильный диагноз, исключив другие заболевания, такие как системный мастоцитоз, и разработать оптимальную страте-

гию терапии для обеспечения наилучших результатов у пациента.

При поиске сообщений о клинических случаях ОПЛ, протекающих с базофилией, нам удалось найти 3 случая с подробным описанием. В одном из наблюдений был представлен случай 32-летнего пациента с базофилией 26 %, уровнем промиелоцитов 33 %, с плоскими зудящими багрово-красными высыпаниями на коже. При цитогенетическом анализе была выявлена $t(15;17)(q24;q21)$, а молекулярный анализ показал слитный ген *PML::RARα*. Пациенту проводили терапию классической комбинацией АТРА-АТО. Поражения кожи постепенно разрешились, а базофилия регрессировала на 20-й день терапии. Была достигнута полная ремиссия и регресс кожных проявлений по окончании индукционной терапии [7].

В другой работе описан клинический случай пациента с ОПЛ, протекающим с базофилией, у которого при стандартном цитогенетическом исследовании также была выявлена клональная перестройка хромосомы 12p13 в дополнение к $t(15;17)$. Пациенту проводилась терапия комбинацией АТРА-АТО. При этом было отмечено, что в течение 1-й недели количество базофилов возрастало, а затем начало снижаться. Через месяц базофилия полностью разрешилась, произошла нормализация количества тромбоцитов, а также абсолютного количества нейтрофилов, а по данным гистологического исследования трепанобиоптата отмечалась нормализация клеточного состава костного мозга [8].

Третий клинический случай — пациентка 53 лет с ОПЛ из группы низкого риска с $t(15;17)$, значительной базофилией и миссенс-мутацией *ETV6*. Пациентке проводили терапию АТРА-АТО с достижением морфологической ремиссии в конце курса индукции [9].

Исследователями были предложены 2 теории развития базофилии у пациентов с ОПЛ: реактивный генез или клональная эволюция опухолевого клона. В пользу 2-й теории говорит тот факт, что в процессе терапии ОПЛ отмечалось созревание клональных базофилов. Помимо этого, у нашего пациента, по данным проведенных исследований, диагностическая транслокация была обнаружена не только в промиелоцитах, но и в базофилах, что делает предположение о реактивном характере сомнительным. Детекция транслокации $t(15;17)$ в базофилах у нашего пациента не противоречит теории о том, что данное явление связано с клональной природой базофилов. В литературе не описаны молекулярно-биологические механизмы клональной базофилии, но мы предполагаем, что промиелоциты и базофилы происходят от единого клона-предшественника.

Базофилы также рассматриваются в качестве предикторов некоторых осложнений при ОПЛ. Например, в работе S. Matarraz и соавт. проводили сравнительную оценку частоты геморрагических событий

и результатов общей выживаемости на основании количественных и иммунофенотипических характеристик базофилов у пациентов с ОПЛ [10]. Экспрессия таких маркеров, как CD203c и/или CD22, которые ассоциированы с базофилами, влияла на вероятность возникновения и степень тяжести кровотечения ($p \leq 0,007$). Однако у нашего пациента с базофилией данного осложнения не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к диагностике, которая позволяет проводить высокоэффективную терапию

при точной верификации диагноза, а также выявлять разнообразные формы заболевания с целью изучения его патогенеза, что может оказать существенное влияние на результаты лечения. Проведенное лечение и его клиническая эффективность в описанном нами клиническом случае, а также представленные в литературе наблюдения позволили предположить, что редкий вариант ОПЛ, который протекает с базофилией, может поддаваться стандартному лечению с применением комбинации АТО-АТРА. Однако требуются дальнейшие изучение патогенеза развития данного заболевания с редкими клиническими проявлениями и оценка долгосрочных результатов терапии у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hillestad L.K. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159(3):189–94.
2. Lo-Coco F., Hasan S.K. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27(1):3–9. DOI: 10.1016/j.beha.2014.04.006
3. Mannan A., Muhsen I.N., Barragán E. et al. Genotypic and phenotypic characteristics of acute promyelocytic leukemia translocation variants. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020;13(4):189–201. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.05.007
4. Lo-Coco F., Di Donato L., GIMEMA, Schlenk R.F. Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(12):1197–8. DOI: 10.1056/NEJMc1513710
5. Salhotra A., Mei M. Acute promyelocytic leukemia: update on risk stratification and treatment practices. *Cancer Treat Res* 2021;181:45–55. DOI: 10.1007/978-3-030-78311-2_3
6. Острый промиелоцитарный лейкоз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/132_1?ysclid=lwgbknpntg696196868
7. Rieu J.B., Canali A., Thene E. et al. Acute promyelocytic leukaemia associated with atypical basophilia. *Br J Haematol* 2023;201(6):1017. DOI: 10.1111/bjh.18793
8. Tallman M.S., Hakimian D., Snower D. et al. Basophilic differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1993;7(4):521–6.
9. Kahn P., Plementas H. [Case of basophilic promyelocytic-I-leukemia (In German)]. *Wien Z Inn Med* 1971;52(12):578–583.
10. Matarraz S., Leoz P., Fernández C. et al. Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy. *Mod Pathol* 2018;31(8):1318–31. DOI: 10.1038/s41379-018-0038-2

Вклад авторов

К.А. Акежева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.А. Алешина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи;
А.Н. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;
В.Н. Двирник: выполнение лабораторной части исследований, научное редактирование статьи;
А.А. Ершов, Т.Н. Обухова, А.М. Ковригина: выполнение лабораторной части исследований;
В.В. Троицкая: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

К.А. Akezhova: review of publications on the topic of the article, article writing;
О.А. Aleshina: review of publications on the topic of the article, development of article design, article editing;
А.Н. Vasileva: review of publications on the topic of the article, article writing and editing;
V.N. Dvirnyk: laboratory part of the research, article editing;
A.A. Ershov, T.N. Obukhova, A.M. Kovrigina: laboratory part of the research;
V.V. Troitskaya: review of publications on the topic of the article, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Акежева / K.A. Akezhova: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>
О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>
А.Н. Васильева / A.N. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-4316-4833>
В.Н. Двирник / V.N. Dvirnyk: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>
Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

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

Статья поступила: 09.04.2024. **Принята к публикации:** 06.05.2024.
Article submitted: 09.04.2024. **Accepted for publication:** 06.05.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-71-77>

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КАРДИООНКОЛОГИИ

З.З. Иванова¹, С.А. Александрова¹, П.А. Зейналова^{2,3}, А.А. Ахобеков²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135;²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**Контакты:** Альберт Амалиевич Ахобеков alber-t7@mail.ru

В последние десятилетия появились прорывные методы диагностики и лечения, благодаря чему продолжительность жизни больных со злокачественными новообразованиями значительно увеличилась. Среди пациентов, вылеченных от рака, сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности, не связанной с раком. Раннее выявление кардиотоксичности имеет важное значение, поскольку позволяет проводить раннюю профилактику и модифицировать схемы противоопухолевого лечения. Профилактика и лечение кардиотоксичности возможны только при функционировании мультидисциплинарной команды, включающей онкологов и кардиологов. Большое значение в мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы на фоне противоопухолевого лечения имеет магнитно-резонансная томография сердца. Это исследование дает возможность получать точную характеристику тканей и оценивать перфузию миокарда без радиационной нагрузки.

Ключевые слова: кардиоонкология, противоопухолевая терапия, кардиотоксичность, мультидисциплинарная команда, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Иванова З.З., Александрова С.А., Зейналова П.А., Ахобеков А.А. Роль магнитно-резонансной томографии в кардиоонкологии. MD-Onco 2024;4(2):71–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-71-77>

THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CARDIO-ONCOLOGY

Z.Z. Ivanova¹, S.A. Alexandrova¹, P.A. Zeynalova^{2,3}, A.A. Akhobekov²¹A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoe Shosse, 121552 Moscow, Russia;²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia**Contacts:** Albert Amalievich Akhobekov alber-t7@mail.ru

In recent decades, groundbreaking methods of diagnosis and treatment were developed leading to significantly increased life span of patients with malignant neoplasms. Among patients treated for cancer, cardiovascular diseases are the leading cause of death not associated with cancer. Early identification of cardiotoxicity is very important as it allows to apply early prevention measures and modify antitumor treatment schemes. Prevention and treatment of cardiotoxicity are possible only with a functioning multidisciplinary team including oncologists and cardiologists. Magnetic resonance imaging of the heart plays a significant role in monitoring the condition of cardiovascular system during antitumor treatment. This technique allows to obtain accurate characteristics of the tissues and evaluate myocardial perfusion without radiation exposure.

Keywords: cardio-oncology, antitumor therapy, cardiotoxicity, multidisciplinary team, magnetic resonance imaging

For citation: Ivanova Z.Z., Alexandrova S.A., Zeynalova P.A., Akhobekov A.A. The role of magnetic resonance imaging in cardio-oncology. MD-Onco 2024;4(2):71–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-71-77>

ВВЕДЕНИЕ

Усовершенствование методов ранней диагностики и лечения привело к увеличению продолжительности жизни больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Так, в США число пациентов, успешно прошедших лечение ЗНО, составляет ~17 млн человек. В следующие 10 лет прогнозируется увеличение числа таких пациентов на 31 %, при этом, по прогнозам, к 2030 г. более 22 млн человек вылечатся от рака [1]. В последние десятилетия кардиологи и онкологи представили клинические и экспериментальные доказательства того, что ЗНО, а также их лечение, оказывают негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, что создает существенные проблемы для курации данной категории пациентов. Параллельно с этим все большее внимание получает идея о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут представлять собой проонкогенное состояние.

Среди пациентов, вылеченных от рака, ССЗ являются ведущей причиной смертности, не связанной с раком. Эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске ЗНО у пациентов с ССЗ. В связи с этим становится важным тесное сотрудничество между кардиологами и онкологами для оказания помощи, ориентированной на пациента, и все чаще такая помощь осуществляется через специализированные кардиоонкологические службы в целях улучшения исходов как ССЗ, так и онкологических заболеваний [2]. Большое значение в кардиоонкологии имеет доступность мультимодальной визуализации сердца для своевременной диагностики сердечной патологии у онкологических больных. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца отводится важная роль в оценке сердечно-сосудистой системы при разных кардиальных патологиях [3].

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Работу с кардиоонкологическими пациентами можно в целом разделить на следующие этапы:

- стратификация риска до лечения;
- диагностика и мониторинг кардиотоксичности во время противораковой терапии;
- скрининг отдаленных результатов после завершения лечения.

Методы визуализации, которые позволяют точно и надежно предсказывать или обнаруживать начальные отклонения в работе сердечно-сосудистой системы, все чаще требуются для оказания кардиоонкологической помощи. Важность такого подхода заключается в возможности своевременной профилактики и лечения ССЗ у онкологических больных.

Выбор метода визуализации в кардиоонкологии часто обусловлен его доступностью и опытом приме-

нения, однако, учитывая спектр встречающейся кардиотоксичности, следует использовать наиболее подходящий метод диагностики в зависимости от конкретной клинической ситуации. ЕОК определены несколько основных принципов визуализации в качестве скрининга и для выявления кардиотоксичности во время лечения рака:

- использование одного и того же метода визуализации на протяжении всего процесса скрининга и последующего наблюдения;
- использование метода с высокой воспроизводимостью и чувствительностью для выявления доклинических отклонений;
- минимизация радиации;
- использование метода, который может предоставить информацию о функции сердца, помимо количественного определения фракции выброса [4].

Магнитно-резонансная томография сердца идеально подходит для реализации этих задач, а также позволяет получить характеристику тканей и оценить перфузию миокарда, что увеличивает объем полезной информации, доступной при одном сканировании. МРТ сердца с введением гадолиний-содержащих препаратов приобретает все большее значение в международных рекомендациях по кардиологии и онкологии и получает широкое применение в кардиоонкологии.

Стратификация сердечно-сосудистого риска до начала противоопухолевой терапии

Стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) включает оценку кардиологического анамнеза и факторов риска, всестороннее понимание предшествующей и запланированной противоопухолевой терапии, а также определение исходных лабораторно-инструментальных параметров, включая визуализацию сердца. Стратификация ССР у онкологических больных до начала противоопухолевого лечения имеет жизненно важное значение для проведения персонализированной терапии рака и минимизации развития кардиотоксичности.

Для использования большинства кардиотоксических препаратов перед началом лечения требуется базовая оценка сердечной функции. Эхокардиография (ЭхоКГ), как правило, является методом диагностики 1-й линии и на исходном уровне, и во время наблюдения. Выявление субклинической или симптоматической сердечной дисфункции может напрямую влиять как на выбор химиотерапевтического препарата, так и на начало кардиопротективной терапии (в случаях, когда это целесообразно), а также на частоту наблюдения.

Магнитно-резонансная томография сердца рекомендуется для оценки ССР у пациентов с плохим качеством данных на эхокардиографических изображениях и пациентов со сложной кардиальной патоло-

гией или в тех случаях, когда может быть полезна оценка перфузии миокарда. МРТ сердца также является «золотым стандартом» исследования для определения морфофункциональных особенностей правого желудочка. Это особенно важно в кардиоонкологии с учетом того, что у 30 % пациентов после лечения трастузумабом и у такого же числа пациентов, получивших противоопухолевую терапию кардиотоксичными препаратами в детстве, отмечается дисфункция правого желудочка [5, 6].

Мониторинг кардиотоксичности

Сердечная дисфункция, связанная с противоопухолевой терапией (кардиотоксичность), — давно установленный побочный эффект антрациклинов, при котором может развиваться прогрессирующая дозозависимая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности с высоким риском летального исхода [7]. Пациенты с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как пожилой возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ранее существовавшая дисфункция ЛЖ, оказываются в группе высокого и очень высокого риска развития кардиотоксичности. Помимо антрациклинов, применение трастузумаба и других моноклональных антител, ингибиторов тирозинкиназы и проведение иммунотерапии также связаны с дисфункцией ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ является наиболее распространенным параметром, используемым для наблюдения и раннего выявления кардиотоксичности, что позволяет своевременно начать кардиопротективную терапию. Текущие рекомендации ЕОК определяют кардиотоксичность как абсолютное снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ или до значения $<50\%$ при относительном снижении глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS) $>15\%$, что считается ранним маркером кардиотоксичности. Такие показатели должны побудить клиницистов рассмотреть вопрос о назначении кардиопротекторных препаратов и/или пересмотреть противоопухолевую терапию. Исторически ФВ ЛЖ оценивали с помощью ЭхоКГ и радионуклидной ангиографии методом MUGA (multi-gated acquisition) из-за их широкой доступности и хорошей воспроизводимости [8, 9]. Однако по сравнению с МРТ радионуклидная ангиография, как было показано, приводит к неправильной классификации кардиотоксичности у 35 % пациентов, требует применения ионизирующего излучения и не дает дополнительной информации о других структурах сердца и функциональных параметрах. ЭхоКГ, хотя и широко доступна, ограничена геометрическими неточностями, а количественная оценка ФВ ЛЖ у пациентов с плохим акустическим окном (например, после мастэктомии) может быть ошибочной [10, 11]. Наряду с точностью, важное значение для скрининга функции

сердца имеет прецизионность. Это необходимо как для обеспечения раннего выявления и лечения субклинической кардиотоксичности, так и для предотвращения необоснованного прекращения лечения рака из-за ложного обнаружения нарушения сердечной функции. Вариабельность теста-ретеста ЭхоКГ-оценки ФВ ЛЖ у пациентов, проходящих химиотерапию по поводу рака молочной железы, может достигать 10 %, что ставит под сомнение его способность обнаруживать 10-процентное изменение, необходимое для точной диагностики кардиотоксичности. Трехмерная ЭхоКГ снижает временную вариабельность ($\sim 6\%$), но по-прежнему сильно зависит от акустического окна, и следовательно, может быть осуществима только у 2/3 пациентов после химиотерапии. Временная вариабельность ФВ ЛЖ, полученная с помощью МРТ, низкая — 2,4–7,3 %, а в недавней работе продемонстрировано, что она имеет самую высокую воспроизводимость по сравнению с ЭхоКГ [12].

Высокая стоимость МРТ сердца в сочетании с меньшей доступностью по сравнению с ЭхоКГ ограничила ее клиническое применение для скринингового наблюдения за пациентами в тех ситуациях, когда выполнение ЭхоКГ невозможно. Тем не менее более высокая точность МРТ для целей серийного скрининга может позволить снизить частоту наблюдения, а данные об экономической эффективности демонстрируют возможность наблюдения за пациентами, перенесшими рак в детстве. Быстрые сфокусированные протоколы МРТ без контрастного усиления, направленные на мониторинг кардиотоксичности, используются все чаще, что обеспечивает более дешевый, экономически эффективный скрининг для пациентов с высоким риском, подвергающихся интенсивному мониторингу. Недавнее внедрение алгоритмов машинного обучения для автоматического анализа ФВ ЛЖ на основе изображений МРТ, вероятно, еще больше улучшит точность наблюдения и, как было показано, сократит время анализа изображений в среднем с 13 до 0,07 мин. В совокупности эти разработки упрощают использование МРТ сердца, играя все более заметную роль в мониторинге кардиотоксичности [12].

Деформация миокарда. Снижение ФВ ЛЖ является относительно поздним маркером дисфункции миокарда и плохо коррелирует с повреждением миокарда, оцененным по данным биопсии. С учетом того, что ФВ ЛЖ может быть нормальной, несмотря на значительное повреждение миокарда на ранних стадиях кардиотоксичности, необходимы альтернативные, более чувствительные маркеры визуализации, чтобы обеспечить более раннюю диагностику и лечение. Снижение деформации миокарда (включая GLS) предшествует снижению ФВ ЛЖ, и оценка деформации миокарда рекомендуется многими руководствами для включения в ЭхоКГ-наблюдение при кардиоток-

сичности. Снижение пиковой GLS, полученной с помощью ЭхоКГ, более чем на 15 % свидетельствует о кардиотоксичности, и недавно завершённое исследование SUCCOUR (Strain Surveillance of Chemotherapy for Improve Cardiovascular Outcomes) подтвердило возможность использования GLS-контролируемого подхода для наблюдения за развитием кардиотоксичности в тяжёлых клинических случаях [13, 14].

При измерении деформации миокарда с помощью МРТ ранее использовали различные методы, включая маркировку, кодирование смещения с помощью стимулированных эхосигналов (DENSE) и визуализацию с кодированием деформации (SENC). Однако они требуют специального сбора параметров с дополнительной постобработкой и никогда не использовались в клиническом масштабе. Разработка быстрой визуализации с кодированием деформации (fast-SENC) позволяет в режиме реального времени регистрировать деформацию миокарда в пределах одного сердечного сокращения и может применяться для раннего выявления кардиотоксичности с использованием программного обеспечения для анализа MyoStrain [15, 16].

Характеристика ткани миокарда с помощью МРТ позволяет исследовать многие процессы патофизиологии кардиотоксичности, включая определение отека и воспаления миокарда с использованием T2-взвешенных изображений, новых методик T1-, T2-картирования, оценку диффузного фиброза с помощью T1-взвешенных изображений и измерения фракции внеклеточного объема (ФВО), а также оценку очагового фиброза и количественную оценку рубцов с помощью введения гадолиний-содержащего контрастного препарата.

Магнитно-резонансная томография сердца во время лечения антрациклинами показала, что результаты новых методик картирования варьируют в зависимости от времени визуализации в период терапии, хотя ФВО обычно повышается после завершения лечения у пациентов с кардиотоксичностью. Повышенные значения T2 по сравнению с контрольной группой были продемонстрированы вскоре после начала терапии рака (<3 мес), а недавнее исследование на свиньях показало увеличение времени релаксации T2 до каких-либо значимых изменений в T1, ФВО или функции миокарда после введения доксорубина, и эти результаты коррелировали с данными гистологического исследования внутрикардиомиоцитарного отека. Следует отметить, что у животных, у которых лечение доксорубином было приостановлено при увеличении значений T2, не было последующих изменений T1, ФВО или ФВ ЛЖ. Напротив, у животных, которым продолжали терапию доксорубином, ФВ ЛЖ снижалась, а T1 и ФВО увеличивались, что подтверждало гистологические признаки интерстициального фиброза. Таким образом, T2-картирование может служить

маркером кардиотоксичности на стадии, когда повреждение миокарда является обратимым, и, следовательно, имеет большие перспективы в этой области.

В исследованиях отдаленных эффектов антрациклинов у пациентов, получавших терапию 6 лет назад, были обнаружены более высокие значения ФВО, чем у контрольной группы, и это не зависело от вида рака или ССЗ [16].

Таким образом, характеристика тканей с использованием картирования T1, T2 и ФВО может послужить дополнительным ранним маркером кардиотоксичности и дать представление о лежащей в ее основе патофизиологии.

Масса ЛЖ, измеренная с помощью МРТ, снижается после применения антрациклинов и является дополнительным маркером кардиотоксичности. Индексированная масса ЛЖ имеет обратную зависимость от дозы антрациклина и независимо связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в этой группе пациентов. Клеточная основа снижения массы ЛЖ (атрофия миоцитов по сравнению с потерей миоцитов) была изучена с помощью МРТ у пациентов до, во время и после антрациклиновой терапии с использованием показателей ФВО и массы ЛЖ. Показано, что снижение массы ЛЖ во время лечения составляет не менее 40 % из-за уменьшения размера кардиомиоцитов, хотя это частично компенсируется увеличением ФВО. Аналогичные результаты были получены в экспериментальных исследованиях на животных, показавших, что атрофия миоцитов связана со снижением массы ЛЖ во время лечения антрациклинами [16].

Миокардит. Наряду с кардиотоксичностью, сопровождающейся сердечной недостаточностью, лечение рака связано с другими неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами. Несколько классов противоопухолевых препаратов связаны с развитием острого миокардита, при этом наибольшее внимание в настоящее время уделяется ингибиторам иммунных контрольных точек, которые значительно улучшили результаты лечения многих видов рака, однако на фоне терапии прослеживаются редкие, но жизнеугрожающие побочные эффекты. Миокардит был зарегистрирован у 1,16 % пациентов в начале (в среднем 34 дня) курса терапии ингибиторами иммунных контрольных точек с серьезными неблагоприятными сердечными событиями (major adverse cardiovascular events) почти у половины пациентов.

Многие клинические руководства рассматривают МРТ как «золотой стандарт» методов диагностики миокардита, при этом текущие рекомендации включают как T2-взвешенные последовательности (для оценки отека), так и T1-последовательности, ФВО и отсроченное контрастирование с введением гадолиния (для выявления фиброзных изменений) в диагностические критерии [17–19].

Эндомиокардит Леффлера — редко встречающееся приобретенное заболевание сердца, характеризующееся поражением эндокарда и миокарда, нарушением диастолической функции по рестриктивному типу и пристеночным тромбообразованием одного или обоих желудочков. По гемодинамике эндокардит Леффлера представляет собой классическую рестриктивную кардиомиопатию, по патогенезу — следствие гиперэозинофильного синдрома, развивающегося при ряде онкогематологических заболеваний.

Магнитно-резонансная томография является основным диагностическим методом, используемым для оценки эндокардита Леффлера. Этот метод более чувствителен и специфичен, чем трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ для диагностики утолщения эндокарда и пристеночного тромба желудочков. МРТ сердца с контрастным усилением следует проводить для визуализации фиброза миокарда и воспаления [20, 21].

Синдром Такоцубо. Кардиомиопатия Такоцубо чаще встречается у больных раком и связана с многочисленными химиотерапевтическими препаратами, включая фторпиримидины и ингибиторы тирозинкиназы. Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих кардиотоксических эффектов, до конца не изучены. МРТ является важным методом в диагностике синдрома Такоцубо, нарушения сократительной способности апикальных отделов ЛЖ, подъемов значений T1- и T2-карт; кроме того, отсутствие накопления гадолиния в отсроченную фазу контрастирования в высокой степени указывает на кардиомиопатию Такоцубо [22]. Дифференциальная диагностика между ишемической болезнью сердца и кардиомиопатией Такоцубо дает возможность выбрать правильную тактику лечения.

Ишемическая болезнь сердца. Известно, что некоторые химиотерапевтические препараты вызывают ишемию миокарда и повышают риск коронарных событий. В краткосрочной перспективе фторпиримидины, соединения на основе платины, тирозинкиназы и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, а также ингибиторы иммунных контрольных точек могут привести к острой ишемии миокарда и инфаркту миокарда вследствие спазма коронарных сосудов, повреждения эндотелия и тромбоза артерий. Предварительная лучевая терапия средостения может привести к ускорению развития атеросклероза и 4–7-кратному увеличению риска ишемической болезни сердца по сравнению с общей популяцией, что может проявляться через 15–20 лет после лечения.

Стресс-МРТ с аденозином хорошо зарекомендовала себя в оценке как острой, так и хронической ишемической болезни сердца, а новые методы картирования перфузии позволяют проводить прямую количественную оценку резерва перфузии миокарда и диагностики микрососудистых заболеваний. Несмотря на то что

конкретных доказательств эффективности перфузионной МРТ с нагрузкой при онкологических заболеваниях недостаточно, она рекомендуется как для исходной стратификации ССР у пациентов с высоким риском перед введением препаратов, связанных с коронарными событиями, так и перед обширной операцией по поводу ЗНО, а также для оценки состояния пациентов с болью в груди и кардиотоксичностью во время лечения. Использование стресс-визуализации для скрининга поздних эффектов у выживших после лучевой терапии было рекомендовано, но широко не применяется [23].

Оценка заболеваний перикарда с помощью МРТ включает получение анатомической информации (T1-взвешенные изображения темной крови с подавлением сигнала от жировой ткани и без него), а также функциональную оценку (кинорежим, кинорежим в реальном времени и во время дыхания, меченый миокард) и характеристику ткани. Тканевая характеристика также полезна для оценки перикардального заболевания у онкологических больных с острым перикардитом, а T1-картирование выпота может помочь различать этиологию (транссудат, экссудат или геморагическая жидкость).

Клапанные пороки сердца. Пороки клапанов сердца являются частым осложнением лучевой терапии средостения и могут поражать до 10 % пациентов, хотя при использовании современных методов облучения это число значительно сократилось. ЭхоКГ — исследование 1-й линии у пациентов с подозрением на клапанное заболевание, но МРТ может предоставить дополнительную информацию, особенно если ЭхоКГ-данные противоречивы или неадекватны. МРТ позволяет оценить морфологию клапана, измерить объемы и функцию ЛЖ и правого желудочка, предсердий, а также количественно оценить клапанные потоки и скорости с помощью фазово-контрастных методов [24].

Инфильтративная кардиомиопатия. Два вида инфильтративных кардиомиопатий обычно распознаются у пациентов со ЗНО: сердечный амилоидоз и гемосидероз.

Амилоидоз с отложением амилоида легкой цепи (AL) может наблюдаться у пациентов с миеломой или другими гематологическими ЗНО, а поражение сердца может быть первым проявлением симптомов рестриктивной кардиомиопатии. Характерные признаки, выявляемые при МРТ, включают утолщение стенки ЛЖ, нарушение кинетики гадолиния, субэндокардиальное или трансмуральное накопление гадолиния в отсроченную фазу. Отложение амилоида также приводит к расширению интерстициального пространства, что обуславливает значительное повышение значений T1 и ФВО — эти данные могут быть использованы при дифференциации других рестриктивных кардиомиопатий, а также выступают в качестве мощного прогностического маркера.

Результаты МРТ могут позволить клиницистам отказаться от эндомикардиальной биопсии, если данные для диагностики тканей с целью типирования амилоида будут доступны из других источников.

Кардиомиопатия с перегрузкой железом (гемосидероз) возникает в результате частых переливаний крови при гематологических ЗНО. Отложение железа в миокарде приводит к прогрессирующему снижению систолической функции ЛЖ, которое может быть остановлено с помощью хелатотерапии. Перегрузку миокарда железом по данным МРТ можно определить на основании дефазировки сигнала с укорочением значений T2* и T1, поэтому МРТ сердца с применением карт может использоваться для мониторинга перегрузки железом и регулирования хелатирующей терапии у пациентов с гематологическими заболеваниями с риском перегрузки железом [25, 26].

Сердечные массы и опухоли. Всесторонняя оценка сердечных масс требует информации об анатомии, взаимосвязи с соседними структурами, функции (включая обструкцию или окклюзию сердечно-сосудистых структур), а также характеристике ткани, включая васкуляризацию. МРТ идеально подходит для неинвазивного обследования образований сердца, хотя обычно требуется гистологическое исследование для окончательного диагноза при подозрении на ЗНО. При этом протоколы МРТ сердца обычно включают оценку анатомии в режимах темной и яркой крови, кинорежим для оценки функциональных параметров, характеристики ткани с использованием T1- (с насыщением жиром и без него) и T2-взвешенные последовательности, перфузию в покое, а также раннюю и позд-

нюю отсроченные фазы контрастирования. Сердечные тромбы, как правило, легко выявляются в раннюю отсроченную фазу контрастирования и обычно наблюдаются у онкологических больных с установленными центральными венозными катетерами [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее выявление кардиотоксичности имеет жизненно важное значение и позволяет проводить раннюю профилактическую терапию и модифицировать схемы противоопухолевого лечения. Выживаемость при раке продолжает улучшаться по мере появления новых таргетных химиотерапевтических агентов. Роль кардиоонкологов расширяется с признанием кардиотоксичности, связанной с противоопухолевыми агентами, и того факта, что сердечно-сосудистые события являются основной причиной смерти у выживших от рака. Задачи кардиоонкологической бригады состоят в том, чтобы выявить и предотвратить развитие кардиотоксичности, начать соответствующее лечение и организовать наблюдение для вторичной профилактики. Центральное место в кардиоонкологии занимает растущая потребность в ряде неинвазивных маркеров (как крови, так и изображений), которые должны быть точными и воспроизводимыми, чтобы обеспечить персонализированную стратификацию ССР, которая позволит проводить раннее вмешательство для снижения заболеваемости и смертности. МРТ сердца обеспечивает воспроизводимую оценку структуры и функции сердца, дает характеристику ткани, которую можно использовать для диагностики и наблюдения, а также способствует нашему пониманию лежащей в основе патофизиологии кардиотоксичности [28, 29].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40(48):3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
2. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y. et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2328–38. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1425
3. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
4. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
5. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e123–36. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70409-7
6. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
7. Schwartz R.G., McKenzie W.B., Alexander J. et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82(6):1109–18. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90212-9
8. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T. et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(1):77–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035
9. Otterstad J.E., Froeland G., St John Sutton M., Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic

- measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18(3):507–13. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015273
10. Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N. et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2876–84. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3584
 11. Bellenger N.G., Burgess M.I., Ray S.G. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21(16):1387–96. DOI: 10.1053/euhj.2000.2011
 12. Grothues F., Smith G.C., Moon J.C. et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90(1):29–34. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02381-0
 13. Suerken C.K., D'Agostino R.B. Jr., Jordan J.H. et al. Simultaneous left ventricular volume and strain changes during chemotherapy associate with 2-year postchemotherapy measures of left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2020;9(2):e015400. DOI: 10.1161/JAHA.119.015400
 14. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: the SUCCOUR trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(8):1098–105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019
 15. Steen H., Montenbruck M., Wuelfing P. et al. P318CMR Fast-SENC intramyocardial LV & RV segmental strain detects cardiotoxicity during oncology treatment and impact of cardioprotection therapy before echocardiography. *Eur Heart J* 2019;40(Suppl_1):ehz745.0193. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz745.0193
 16. Jolly M.P., Jordan J.H., Meléndez G.C. et al. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19(1):59. DOI: 10.1186/s12968-017-0373-3
 17. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
 18. Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214
 19. Zhang L., Awadalla M., Mahmood S.S. et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J* 2020;7;41(18):1733–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa051
 20. Скрыбина Е.Н., Сафонова В.Н., Агарева Т.А. Редкий случай эндокардита Леффлера как проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017;13(4):823–8.
 21. Scriabina E.N., Safonova V.N., Agareva T.A. A rare case of Loeffler endocarditis associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Saratovskiy nauchnomeditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific Medical Journal* 2017;13(4):823–8. (In Russ.).
 22. Allderdice C., Marcu C., Kabirdas D. Intracardiac thrombus in leukemia: role of cardiac magnetic resonance imaging in eosinophilic myocarditis. *CASE (Phila)* 2018 Jun;2(3):114–7. DOI: 10.1016/j.case.2017.12.003
 23. Plácido R., Cunha Lopes B., Almeida A.G., Rochitte C.E. The role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18(1):68. DOI: 10.1186/s12968-016-0279-5
 24. Engblom H., Xue H., Akil S. et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19(1):78. DOI: 10.1186/s12968-017-0388-9
 25. Chaosuwanakit N., D'Agostino R. Jr., Hamilton C.A. et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(1):166–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8527
 26. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91(9):947–56.
 27. Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:129. DOI: 10.1186/s12872-016-0311-6
 28. Motwani M., Kidambi A., Herzog B.A. et al. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology* 2013;268(1):26–43. DOI: 10.1148/radiol.13121239
 29. Cancer Research UK. Cancer survival statistic. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival> (accessed 15.10.2020).
 30. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehfj.1920

Вклад авторов

З.З. Иванова, А.А. Ахобеков: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
С.А. Александрова, П.А. Зейналова: научное консультирование, редактирование статьи.

Authors' contributions

Z.Z. Ivanova, A.A. Akhobekov: analysis of publications on the topic of the article, article writing;
S.A. Alexandrova, P.A. Zeynalova: scientific consulting, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.З. Иванова / Z.Z. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0003-4126-6078>
С.А. Александрова / S.A. Alexandrova: <https://orcid.org/0000-0002-7795-9709>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

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

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

Статья поступила: 08.04.2024. **Принята к публикации:** 06.05.2024.
Article submitted: 08.04.2024. **Accepted for publication:** 06.05.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-78-86>

КАРТИРОВАНИЕ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Половодова, Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина, О.Е. Женило, А.Ю. Арджа, М.А. Рогозин, Н.М. Абдуллаева, А.Н. Шевченко, С.Н. Димитриади

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Вероника Васильевна Половодова polovodovanika@gmail.com

Рак тела матки — одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди женского населения. Хирургическое лечение является основным этапом терапии, однако до сих пор остается открытым вопрос об объеме лимфодиссекции у больных с промежуточным риском метастазирования при раке тела матки.

В статье рассмотрены понятие сигнального лимфатического узла, анатомические особенности лимфатической системы тела матки. Приведены описания различных методик определения сигнальных лимфатических узлов, а также данные клинических исследований, оценивающих их диагностическую эффективность и чувствительность. Проведен сравнительный анализ методов оценки, а также их комбинаций, путей введения препаратов.

Ключевые слова: рак тела матки, рак эндометрия, сигнальный лимфатический узел, ICG-метод, радиоизотопный метод, метиленовый синий

Для цитирования: Половодова В.В., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П. и др. Картирование сигнальных лимфатических узлов у больных раком тела матки: современное состояние проблемы. Обзор литературы. MD-Onco 2024;4(2):78–86.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-78-86>

SENTINEL LYMPH NODE MAPPING IN PATIENTS WITH UTERINE CANCER: CURRENT STATE OF THE PROBLEM. LITERATURE REVIEW

V.V. Polovodova, E.V. Verenikina, A.P. Menshenina, O.E. Zhenilo, A.Yu. Ardzha, M.A. Rogozin, N.M. Abdullayeva, A.N. Shevchenko, S.N. Dimitriadis

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Veronika Vasilyevna Polovodova polovodovanika@gmail.com

Uterine cancer is one of the most common malignant diseases among female population. Surgical treatment is the main part of therapy but the question of lymph node dissection volume in patients with intermediate risk of uterine cancer metastasis remains open.

The article considers the concept of sentinel lymph node, anatomical characteristics of uterine lymphatic system. Description of various techniques for identification of sentinel lymph nodes, as well as clinical trial data evaluating their diagnostic effectiveness and sensitivity, are presented. Comparative analysis of the techniques and their combinations, drug administration routes is performed.

Keywords: uterine body cancer, endometrial cancer, sentinel lymph node, ICG technique, radioisotope technique, methylene blue

For citation: Polovodova V.V., Verenikina E.V., Menshenina A.P. et al. Sentinel lymph node mapping in patients with uterine cancer: current state of the problem. Literature review. MD-Onco 2024;4(2):78–86. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-78-86>

ВВЕДЕНИЕ

Рак тела матки (РТМ), или рак эндометрия, является одним из самых распространенных злокачественных новообразований органов репродуктивной систе-

мы. Заболеваемость данной патологией неуклонно растет с каждым годом [1]. Постепенно меняется традиционное представление о РТМ как о болезни женщин пожилого возраста. На сегодняшний день доля пациенток, у которых РТМ диагностирован в репро-

Показания к лимфодиссекции при эндометриоидном раке тела матки I клинической стадии (консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2020 г.)

Indications for lymph node dissection in stage I endometrial cancer (ESGO, ESMO, ESTRO consensus, 2020)

Инвазия в миометрий Invasion into the myometrium	Степень дифференцировки Differentiation grade	Риск лимфогенных метастазов Risk of lymphogenic metastases	Тазовая и поясничная лимфодиссекция Pelvic and lumbar lymph node dissection
<1/2 (стадия IA) <1/2 (stage IA)	Высокая и умеренная Well and moderate	Низкий Low	Нет No
<1/2 (стадия IA) <1/2 (stage IA)	Низкая Poor	Промежуточный Intermediate	Возможна для уточнения стадии Possible for stage confirmation
>1/2 (стадия IB) >1/2 (stage IB)	Высокая Well and moderate	Промежуточный Intermediate	Возможна для уточнения стадии Possible for stage confirmation
>1/2 (стадия IB) >1/2 (stage IB)	Низкая Poor	Высокий High	Да Yes

Примечание. ESGO — Европейское общество гинекологической онкологии; ESMO — Европейское общество медицинской онкологии; ESTRO — Европейское общество радиотерапии и онкологии.

Note. ESGO — European Society of Gynaecological Oncology; ESMO — European Society for Medical Oncology; ESTRO — European Society for Radiotherapy and Oncology.

дуктивным и в перименопаузальном возрасте, составляет почти 40 % от общего числа больных [2].

Преобладающий тип метастазирования РТМ — лимфогенный. Прогрессирование процесса сопровождается лимфогенной, лимфогематогенной и имплантационной диссеминацией. Частота обнаружения метастазов РТМ в тазовых лимфатических узлах (ЛУ) колеблется от 12 до 16 %. Вероятность лимфогенного метастазирования превышает 50 % у больных с сочетанием следующих 4 неблагоприятных факторов [3]:

- 2-й патогенетический вариант;
- низкая степень дифференцировки;
- переход опухоли на шейечный канал;
- инвазия в миометрий более половины толщины.

Система лимфооттока от матки представлена лимфатическими капиллярами и сосудами, образующими сети и сплетения во всех слоях стенки матки. Лимфатические сосуды, отводящие лимфу от дна и верхней части тела матки, проходят между листками широкой связки матки и соединяются с лимфатическими сосудами маточных труб и яичника, затем следуют вдоль яичниковой артерии в толще *lig. suspensorium ovarii* и подходят к поясничным узлам. Участок тела матки у места отхождения маточных труб дренируется лимфатическими сосудами, идущими в толще круглой связки матки к поверхностным паховым узлам. От передней поверхности тела и шейки матки лимфа оттекает во внутренние подвздошные, а затем последовательно в общие подвздошные и поясничные узлы. От задней поверхности тела и шейки матки лимфа поступает в крестцовые узлы, а затем в поясничные узлы [4].

Такое разнообразие путей оттока лимфы обуславливает разнообразие путей метастазирования РТМ и рака шейки матки (РШМ) и необходимость расширенных экстирпаций матки при ее злокачественных поражениях [5].

Консенсусом Европейских обществ гинекологической онкологии (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO), медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), радиотерапии и онкологии (European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO) 2020 г. определены следующие показания к лимфодиссекции при эндометриоидном РТМ (см. таблицу).

В ряде случаев (стадии IA (G_3) и IB (G_1/G_2)) объем хирургического лечения не имеет точных показаний. Остается открытым вопрос, какая лечебная тактика в данном случае будет наиболее правильной.

СИГНАЛЬНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ И МЕТОДЫ ИХ ДЕТЕКЦИИ

В клинических и практических рекомендациях по лечению РТМ указано, что в качестве альтернативы лимфодиссекции при промежуточном риске прогрессирования эндометриоидного РТМ I клинической стадии можно определять сторожевые (сигнальные) лимфатические узлы (СЛУ) [6]. Исследование считается информативным, если СЛУ выявлены в малом тазу с обеих сторон. Если на одной из сторон СЛУ не найден, выполняют ипсилатеральную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании СЛУ следует применять ультрастадирование. При выявлении метастазов в СЛУ выполняют тазовую и поясничную лимфодиссекции.

Как известно, СЛУ — первый ЛУ, которого достигают метастазирующие клетки из первичной опухоли перед распространением в последующие (дистальные) группы ЛУ. Теоретически, если СЛУ отрицательный, остальные ЛУ в этой лимфатической цепи также должны быть отрицательными. Но эта гипотеза в настоящее время остается достаточно спорной. Так, в ряде исследований были представлены результаты, в которых СЛУ с помощью детекции не был определен, а при послеоперационном гистологическом анализе патоморфологически подтверждено наличие метастазов РТМ в ЛУ [7]. Тем не менее биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) представляет собой наименее инвазивный метод, используемый для выявления метастазов в СЛУ и микрометастазов в ЛУ.

Техника детекции СЛУ была впервые описана в 1960 г. Е.А. Gould и соавт. [8] при лечении рака околоушной слюнной железы, а позже, в 1977 г., применена R.M. Cabanas [9] для лечения карциномы полового члена. В дальнейшем картирование СЛУ стали применять при лечении других солидных опухолей, включая рак молочной железы, меланому и рак вульвы. В настоящее время картирование СЛУ является стандартом хирургического стадирования у больных раком молочной железы и при меланоме на ранних стадиях заболевания [10, 11].

В онкогинекологии детекция СЛУ впервые была применена у больных раком вульвы. В первом многоцентровом обсервационном исследовании GROINSS-V, проведенном в период с 2000 по 2006 г., изучали безопасность и клиническую эффективность детекции СЛУ у больных раком вульвы I стадии [12]. Исследование GROINSS-V-I показало, что отказ от пахово-бедренной лимфаденэктомии не ухудшает показатели выживаемо-

сти у больных раком вульвы на ранней стадии с отрицательным СЛУ, что приводит к уменьшению послеоперационных осложнений, связанных с лечением [12].

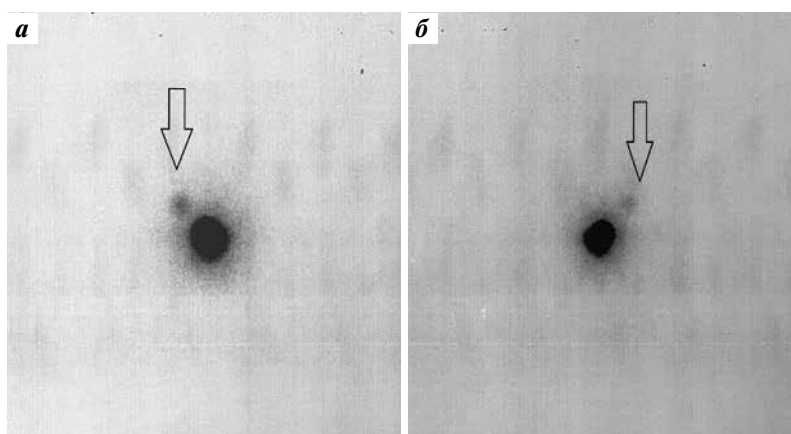
В настоящее время выделяют следующие виды детекции СЛУ: колориметрический метод, радионуклидный метод с технецием-99m (^{99m}Tc), флуоресцентный метод, комбинированный метод.

Колориметрический метод. Существует несколько видов красителей (метиленовый синий, изосерный синий и патентованный синий), которые используют для детекции СЛУ. Краситель может достигать лимфатических сосудов и узлов вокруг опухоли, первый окрасившийся узел считается СЛУ.

Внедрение картирования синим красителем было выполнено D.L. Morton и соавт. в 1992 г. у больных меланомой кожи [13]. В 1994 г. А.Е. Giuliano и соавт. впервые применили колориметрический метод при раке молочной железы [14]. Этот метод является простым, экономичным, быстрым в исполнении, применяется интраоперационно. Методика не требует дополнительного оборудования для обнаружения окрасившихся лимфатических сосудов и узлов.

Итальянские ученые S. Restaino и соавт. в 2017 г. пришли к выводу, что инъекция синего красителя в шейку матки не уступает методу с использованием индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG), при этом является относительно недорогой, безопасной, удовлетворяющей требованиям процедурой, позволяющей указать на наличие СЛУ матки [15].

Недостаток метода — способность синего красителя диффундировать в область параметральных пространств, что затрудняет детекцию регионарных СЛУ [16]. Нельзя игнорировать риск возможной аллергической реакции на введение препарата [17].



Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (лимфосцинтиграфия) малого таза больной раком тела матки после перитуморальной введения меченого ^{99m}Tc коллоидного радиофармпрепарата. Определяется накопление радиофармпрепарата в проекции внутритазового лимфатического узла справа (обозначен стрелкой). Передняя (а) и задняя (б) проекции

Single-photon emission computed tomography (lymphoscintigraphy) of the pelvis of a patient with uterine cancer after peritumoral administration of labeled ^{99m}Tc colloid radiopharmaceutical. Radiopharmaceutical accumulation in the projection of the intrapelvic lymph node on the right is observed (arrow). Anterior (a) and posterior (b) projections

Радионуклидный метод. Инъекции радиоактивно меченных коллоидов с интраоперационным определением СЛУ при использовании зондов для обнаружения γ -излучения при раке молочной железы были внедрены в 1993 г. D.N. Krag и соавт. [18]. Данный метод широко используется при лечении больных раком молочной железы, вульвы и меланомой.

Методика предполагает применение как открытых, так и лапароскопических γ -зондов. Лимфосцинтиграфия или трехмерная однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭТ/КТ), могут использоваться для определения количества и местоположения СЛУ в предоперационном периоде (см. рисунок), что является главным их преимуществом [19].

Еще одним преимуществом изотопов с радиоактивной меткой является проникновение сигнала через глубокие ткани, что может быть актуальным у больных РТМ на фоне ожирения.

В настоящий момент используют несколько радиофармпрепаратов (РФП) и их вариаций. ^{99m}Tc -серный коллоид имеет размер частиц от 40 до 1000 нм, что обуславливает его медленную миграцию от места введения и затрудняет выполнение динамической лимфосцинтиграфии, в то время как ^{99m}Tc -коллоид сульфидения и ^{99m}Tc -человеческий сывороточный альбумин достигают СЛУ в течение 10–15 мин у 97 % больных и сохраняются в них на протяжении 24 ч, не распространяясь далее, поэтому являются более предпочтительными [20, 21]. Отрицательным моментом применения коллоидов сывороточного альбумина человека, меченных ^{99m}Tc , и отфильтрованных коллоидов ^{99m}Tc -серы может быть медленная скорость выведения остаточных доз препарата из места инъекции [22].

В 2014 г. в Европе был одобрен РФП Лимфосик (^{99m}Tc -tilmanocept) для выявления ЛУ при злокачественных новообразованиях. Препарат разработан для визуализации и интраоперационного определения СЛУ у больных раком молочной железы, при меланоме или локализованной плоскоклеточной карциноме полости рта. Также данный РФП может применяться для визуализации СЛУ у больных со злокачественными новообразованиями шейки матки [23, 24].

В России также в 2014 г. для визуализации СЛУ Томским НИИ онкологии совместно с Томским политехническим университетом был разработан оригинальный РФП на основе меченого ^{99m}Tc γ -оксида алюминия (^{99m}Tc - Al_2O_3). Экспериментальное изучение нового отечественного РФП ^{99m}Tc - Al_2O_3 показало, что разработанный нанокolloид в несколько раз активнее накапливается в ЛУ по сравнению с импортным аналогом, и его практическое применение позволяет облегчить интраоперационное выявление СЛУ. Полученные данные свидетельствуют о высоких показателях чувствительности и специфичности, что

позволяет определять СЛУ с высокой эффективностью [25].

Исследование J. Pollard и соавт. [26] посвящено сравнению диагностической эффективности 2 РФП: отфильтрованного ^{99m}Tc -серного коллоида и ^{99m}Tc -tilmanocept (Лимфосик). В исследование были включены 63 пациента с меланомой различной локализации. В результате установлено, что разработанный РФП (Лимфосик) превосходит ^{99m}Tc -коллоидную серу лишь по скорости миграции из места введения до СЛУ, однако процент аккумуляции Лимфосика в СЛУ уступал ^{99m}Tc -коллоидной сере (1,5 и 3,5 % соответственно), при этом количество выявленных СЛУ оказалось сопоставимым. Авторами сделан вывод, что разработанный РФП не превосходит в диагностической эффективности ^{99m}Tc -серный коллоид [24, 26].

Единственным зарегистрированным отечественным РФП является Сентискан (^{99m}Tc -коллоид алюминия). Препарат продемонстрировал высокую эффективность в обнаружении СЛУ при РТМ и раке вульвы. А.С. Шевчуком и соавт. в 2023 г. были представлены клинические случаи с использованием Сентискана ^{99m}Tc , который с высокой точностью позволил определить наличие СЛУ [27].

Радиоактивные индикаторы, такие как ^{99m}Tc , могут оставаться в высокой концентрации в СЛУ и излучать γ -лучи, которые будут обнаружены γ -детектором и ОФЭТ/КТ. На место инъекции в шейке матки также реагируют γ -детекторы, что затрудняет возможность отличить его от параметральных ЛУ [28].

В работе С.В. Канаева и соавт. рассматривался вопрос об определении возможности гибридной визуализации (ОФЭТ/КТ) индивидуальных путей лимфооттока от первичной опухоли и локализации СЛУ у больных РШМ в предоперационном периоде с использованием меченных ^{99m}Tc коллоидных частиц (^{99m}Tc -технефит). В результате исследования была продемонстрирована эффективность использования ОФЭТ/КТ для визуализации индивидуальных путей лимфооттока у каждой конкретной больной [29].

В НИИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) применяется методика БСЛУ с использованием радиоколлоида «Технефит, ^{99m}Tc » у больных раком молочной железы [30].

Флуоресцентный метод. Использование флуоресценции ICG является модификацией метода определения СЛУ с помощью красителя в сочетании с флуоресцентной навигацией [31]. Флуоресцентный краситель ближнего инфракрасного диапазона проникает через ЛУ и стимулирует флуоресценцию в ближнем инфракрасном свете (700–900 нм) [32]. Рандомизированное исследование с участием 180 больных РТМ и РШМ показало, что ICG позволил идентифицировать 97 % СЛУ из общего числа удаленных ЛУ, тогда как синий краситель — только 47 % [33]. Применения ICG следует избегать

у пациентов с аллергией на йод и печеночной недостаточностью, поскольку он полностью метаболизируется в печени [33]. Флуоресцентная визуализация с помощью ICG имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами, включая лимфографию в реальном времени, в том числе низкую частоту побочных реакций (от 0,07 до 0,5 %) и высокую чувствительность метода без необходимости облучения.

А.К. Sinno и соавт. было установлено, что частота обнаружения СЛУ при флуоресцентной визуализации с ICG выше по сравнению с колориметрической визуализацией с изосульфоновым синим у больных РТМ, подвергавшихся картированию СЛУ [34].

В испытании SHREC проводили проспективную оценку точности алгоритма выявления тазового СЛУ при РТМ высокого риска. Были проанализированы результаты у 257 больных, которым ICG вводили непосредственно в ткань шейки матки: у 54 больных метастазы в тазовые ЛУ были подтверждены морфологически, у 52 — идентифицированы с помощью алгоритма СЛУ-ICG. Алгоритм СЛУ-ICG имел чувствительность 98 % и отрицательную прогностическую ценность 99,5 %. Нежелательных явлений во время процедуры не отмечено [35].

В исследовании В.А. Алимова и соавт. была проанализирована эффективность хирургических подходов для стадирования РТМ при различных степенях риска лимфогенного метастазирования с использованием в одной из групп ICG-картирования. Авторы пришли к выводу, что у больных РТМ I стадии с низким риском лимфогенного метастазирования целесообразно использовать ICG-картирование с БСЛУ ($p = 0,0015$). Больным РТМ с промежуточной и высокой степенью риска лимфогенного метастазирования целесообразно рекомендовать БСЛУ с ICG-картированием и микростадированием при наличии соответствующего оборудования. По мнению В.А. Алимова и соавт., при БСЛУ выявляют от 30 до 60 % микрометастазов [36].

Комбинированный метод. Стандартом для наиболее эффективного картирования СЛУ и при РШМ, и при РТМ является двойная методика, включающая комбинацию ^{99m}Tc и метиленового синего. По данным литературы, частота обнаружения СЛУ как с метиленовым синим, так и с ^{99m}Tc в каждом из случаев колеблется от 80 до 100 % [37]. По данным Н. Niikura и соавт., инъекция радиоизотопа в шейку матки в сочетании с инъекцией синего красителя в тело матки при РТМ не сопряжена с развитием нежелательных явлений [38].

На базе онкогинекологического и радиологического отделений НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнен сравнительный анализ результатов детекции СЛУ при помощи флуоресцентного метода с использованием ICG и радиоизотопного — с меченым ^{99m}Tc коллоидным РФП у больных РТМ, прооперированных лапароскопическим доступом в объеме гистерэктомии с лимфаденэктомией. Сравнительная оценка

детекции СЛУ у больных РТМ с помощью флуоресцентного с ICG и радиоизотопного методов свидетельствует о сопоставимости 2 методов по частоте выявления (84 % против 78 %, $p = 0,832$) и определению локализации СЛУ. Предварительные результаты указывают на возможность использования каждого метода самостоятельно или в комбинации [39].

В исследовании А. Buda и соавт. 118 больным РТМ и 45 больным РШМ I стадии проводили картирование СЛУ одним из следующих методов. Картирование СЛУ РФП ^{99m}Tc с синим красителем было выполнено у 77 из 163 женщин, у 38 — только с синим красителем и у 48 — с ICG. Общая частота обнаружения СЛУ составила 89 % для синего красителя, 97 % — для сочетания ^{99m}Tc с синим красителем и 100 % — для ICG. При этом частота билатерального картирования для ICG составила 85 %, что было статистически значимо выше, чем при использовании ^{99m}Tc с синим красителем (58 %) и при использовании только синего красителя (54 %). После проведенного морфологического исследования у 19 % больных были выявлены метастатически пораженные ЛУ, но лишь у 3 (10 %) больных были метастазы в СЛУ, обнаруженные только при дополнительном срезе при проведении ультразвукадирования [40].

М. Frumovitz и соавт. сравнивали 2 метода картирования СЛУ с помощью красителя изосульфоновый синий и флуоресценции с ICG у больных раком молочной железы. Авторы продемонстрировали, что ICG с помощью флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне выявил больше СЛУ, чем краситель изосульфоновый синий у больных РШМ и РТМ. При использовании ICG частота обнаружения СЛУ у больных раком молочной железы составила 97–100 %, тогда как при использовании синего красителя — 88–89 % [33].

Другим вариантом комбинированного метода является сочетание ^{99m}Tc и ICG. По данным F.P. Verbeek и соавт., предварительное смешивание ICG с Тс-нанокolloидом обеспечивает интраоперационную визуализацию СЛУ в режиме реального времени и, по-видимому, это является оптимальной комбинацией индикаторов с точки зрения частоты интраоперационного обнаружения СЛУ — 100 % [31, 41].

Методики введения препаратов. В онкогинекологической практике существуют 3 различных метода выполнения инъекций в зависимости от места введения: цервикальная инъекция, гистероскопическая миометриальная/перитуморальная инъекция и трансабдоминальная субсерозная/миометрическая инъекция в дно матки.

Инъекция в шейку матки — наиболее распространенный и простой способ. Раствор ICG вводят поверхностно в подслизистую оболочку (2–3 мм) и глубоко в строму (1–2 см) четырех цервикальных квадрантов [42]. Исследования подтвердили, что при поверхностной цервикальной инъекции препарат может проникать

в сосуды матки, перешеек, тело матки и параметральные пространства, в то время как при глубокой инъекции он может достигать парааортальных ЛУ через воронко-тазовую связку [43, 44].

Цервикальная инъекция с использованием как синего красителя, так и РФП приводит к более быстрому обнаружению СЛУ. В некоторых исследованиях глубокая инъекция в шейку матки продемонстрировала более высокие результаты проникновения препарата в маточные сосуды, параметрий, нижний сегмент матки и области трубных углов [45, 46]. В исследовании A. Cousins и соавт. было показано, что инъекция красителя в шейку матки является надежным методом визуализации лимфатического дренажа матки [47]. При цервикальной инъекции препарата для обнаружения СЛУ важны техника и время введения, так как фармакологические характеристики контрастного вещества влияют на его распределение по лимфатической системе и время депонирования в ЛУ [47].

Гистероскопическая инъекция индикатора представляет собой введение препарата в миометрий с помощью гистероскопа, введенного в полость матки. В многоцентровом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании группы MITO (Multicenter Italian Trials in Illustration) проводили сравнение введения препарата ICG посредством 2 разных методик: цервикальной и гистероскопической [48]. Исследователи пришли к выводу, что инъекция в шейку матки позволяет лучше идентифицировать тазовые ЛУ, чем введение препарата в тело матки. Однако при гистероскопической инъекции обнаружение парааортальных СЛУ было выше, чем при цервикальном введении [48].

Систематический обзор B. Cormier и соавт. (2015) продемонстрировал, что парааортальные ЛУ картируются в 39, 2 и 17 % случаев после корпоральной (т. е. фундальной и перитуморальной), обычной шейной и более глубокой (3–4 см) шейной инъекциях красителя [49].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КАРТИРОВАНИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

Методика картирования СЛУ включена в клинические рекомендации онкологических сообществ разных стран. Согласно рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), версия 1.2023, ключевым моментом для успешного определения СЛУ является соблюдение алгоритма, который требует выполнения лимфодиссекции в случае неудачного картирования, а также удаления всех увеличенных и подозрительных ЛУ независимо от результатов обнаружения СЛУ. В случае определения СЛУ только с 1 стороны показано выполнение адекватной лимфаденэктомии. Возможно отка-

заться от лимфодиссекции, если при интраоперационном патоморфологическом исследовании отсутствует инвазия опухоли в миометрий и цервикальный канал. Обязательным является проведение протокола ультразвукового стадирования с указанием объема поражения ЛУ. Протокол ультразвукового стадирования включает серийное получение срезов, часть которых окрашивают гематоксилином и эозином, а часть — цитокератином для иммуногистохимического исследования [50].

Сообщество ESGO/ESTRO/Европейское общество патологии (European Society of Pathology, ESP) рекомендует применять методику БСЛУ для хирургического стадирования при низком и умеренном риске лимфогенного метастазирования. При отсутствии инвазии в миометрий от БСЛУ можно отказаться. При промежуточно-высоком и высоком риске данная методика является приемлемой альтернативой лимфодиссекции. Если СЛУ не обнаружены ни на одной из сторон таза, больным показана адекватная лимфодиссекция [51].

Принципиальных различий в рекомендациях онкологических сообществ нет. В качестве значимых аспектов в рекомендательных документах NCCN и ESGO/ESTRO/ESP отмечаются соблюдение правил методики определения СЛУ, опыт хирурга и техническая оснащенность. Рекомендации сообществ допускают повторное введение препарата, если СЛУ не был визуализирован. Однако есть различия в определении необходимости интраоперационного патоморфологического исследования. Сообщество ESGO/ESTRO/ESP не рекомендует использование свежесзамороженных срезов для оценки инвазии миометрия. Также следует отметить, что ЛУ, в которых обнаружены изолированные опухолевые клетки, должны обозначаться pN0(i+) (NCCN), при этом нет исследований, подтверждающих, что их наличие оказывает влияние на прогноз заболевания (ESGO/ESTRO/ESP) [50, 51].

С 2022 г. картирование СЛУ включено в отечественные рекомендации. В качестве альтернативы лимфодиссекции при промежуточном риске прогрессирования эндометриоидного РТМ I клинической стадии можно определять СЛУ. Исследование считается информативным, если СЛУ выявлены в малом тазу с обеих сторон. Если на одной из сторон СЛУ не найден, выполняют ипсилатеральную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании СЛУ следует применять ультразвуковое стадирование. При выявлении метастазов в СЛУ рекомендовано выполнение тазовой и поясничной лимфодиссекции [6].

В настоящее время современные технологии в медицине позволяют не только вовремя определить пути и риски метастазирования РТМ, но и уменьшить объем хирургической резекции в связи с неоправданностью применения некоторых ультраагрессивных методов при ранних стадиях РТМ. Согласно международным клиническим рекомендациям возможно опре-

деление СЛУ любым доступным в клинике методом. Наиболее часто используемыми являются радиоизотопный, флуоресцентный и комбинированные методы. Радиоизотопный метод оптимален для использования в России, так как на протяжении многих лет существует не только собственное производство различных радиоколлоидов, доступных для применения у онкологических больных, но и γ -зонды для интраоперационного обнаружения СЛУ. Использование ICG сопоставимо по эффективности с радиоизотопным методом. Ограничением для проведения данной методики является высокая скорость распределения красителя, что предъявляет определенные временные требования к данному методу. Комбинированные методы демонстрируют наибольшую чувствительность и самый высокий уровень детекции СЛУ [37]. Недостаток данного метода связан с экономической составляющей — вне зависимости от комбинации препаратов метод является дорогостоящим. НИИ онкологии Томского НМИЦ онкологии и МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии занимают передовые позиции по разработке препаратов для данной методики детекции СЛУ. Тем не менее использование радиоизотопных индикаторов требует большей оснащенности медицинских учреждений, а также специально

обученного медицинского персонала, что затрудняет их повсеместное внедрение, особенно в странах с отсутствующим или ограниченным доступом к радиоизотопам. Основной проблемой при использовании радиоизотопного метода является отсутствие зарегистрированных показаний для паратуморального введения препаратов. В России зарегистрирован ряд препаратов, применение которых разрешено для детекции СЛУ: «Сентискан», ^{99m}Tc (Томск, Россия), «Нанотоп», ^{99m}Tc (Германия), «Нанотех», ^{99m}Tc (ООО «Диамед», Россия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование методики картирования СЛУ актуально при РТМ промежуточного риска прогрессирования в связи с возможностью достижения оптимального объема лимфодиссекции у конкретной пациентки. Методика позволяет отказаться от выполнения радикальной лимфоденэктомии у пациенток с отсутствием метастатического поражения ЛУ, в случае же выявления метастазов в СЛУ полная лимфодиссекция обеспечивает лучший локо-региональный контроль над опухолью. Безусловно, для каждого онкологического учреждения должна быть предоставлена возможность выбора методики детекции СЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кит О.И., Коваленко Н.В., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В. Биоинформационные и клинические аспекты идентификации дифференциально экспрессируемых генов опухолевыми клетками при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки. Медицинский вестник Северного Кавказа 2023;18(1):37–41. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18009
Kit O.I., Kovalenko N.V., Maksimov A.Yu., Verenikina E.V. Bioinformational and clinical aspects of identification of differentially expressed genes by tumor cells in endometrial carcinoma and rare forms of uterine body cancer. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus 2023;18(1):37–41. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2023.18009
2. Рыков М.Ю., Венедиктова М.Г. Клинические лекции по онкогинекологии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 320 с. DOI: 10.33029/9704-6967-5-KTO-2022-1-320
Rykov M.Yu., Venediktova M.G. Clinical lectures on oncogynecology: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 320 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-6967-5-KTO-2022-1-320
3. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 384 с. DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384
Oncogynecology: national guide. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Styliidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 384 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384
4. Wagner M.M., van der Zee A.G.J., Oonk M.H.M. History and updates of the GROINSS-V studies. Cancers (Basel) 2022;14(8):1956. DOI: 10.3390/cancers14081956
5. Коган И.И. Клиническая анатомия женского таза: иллюстрированный авторский цикл лекций. Под ред. Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 152 с.
Kagan I.I. Clinical anatomy of the female pelvis: illustrated author's cycle of lectures. Ed. by G.T. Sukhikh. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 152 p. (In Russ.).
6. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3S2):263–79. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of the uterine body cancer and uterine sarcomas. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 1. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(3S2):263–79. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279
7. Tanis P.J., Nieweg O.E., Vald's Olmos R.A. et al. History of sentinel node and validation of the technique. Breast Cancer Res 2001;3(2):109–12. DOI: 10.1186/bcr281
8. Gould E.A., Winship T., Philbin P.H., Kerr H.H. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. Cancer 1960;13:77–8. DOI: 10.1002/1097-0142(196001/02)13:1<77::aid-cnrcr2820130114>3.0.co;2-d
9. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
10. Salman L., Cusimano M.C., Marchocki Z., Ferguson S.E. Sentinel lymph node mapping in high-grade endometrial cancer. Curr Oncol 2022;29(2):1123–35. DOI: 10.3390/curroncol29020096
11. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11(10):927–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2
12. Oonk M.H., van Hemel B.M., Hollema H. et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. Lancet Oncol 2010;11(7):646–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70104-2

13. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
14. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391–8; discussion 398–401. DOI: 10.1097/00000658-199409000-00015
15. Restaino S., Ronsini C., Finelli A. et al. Role of blue dye for sentinel lymph node detection in early endometrial cancer. *Gynecol Surg* 2017;14(1):23. DOI: 10.1186/s10397-017-1026-0
16. Du J., Li Y., Wang Q. et al. Sentinel lymph node mapping in gynecological oncology. *Oncol Lett* 2017;14(6):7669–75. DOI: 10.3892/ol.2017.7219
17. Bézu C., Coutant C., Salengro A. et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol* 2011;20(1):e55–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.10.002
18. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335–9; discussion 340. DOI: 10.1016/0960-7404(93)90064-6
19. Perissinotti A., Paredes P., Vidal-Sicart S. et al. Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):42–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.022
20. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V. et al. Experimental study of ^{99m}Tc-aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC'16). AIP Conf Proc 2016;1760:020012. DOI: 10.1063/1.4960231
21. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of the extent of surgical treatment in patients with stage I in cervical cancer. Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications (PC'16). AIP Conf Proc 2016;1760:020013. DOI: 10.1063/1.4960232
22. Eshima D., Fauconnier T., Eshima L., Thornback J.R. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med* 2000;30(1):25–32. DOI: 10.1016/S0001-2998(00)80059-8
23. Unkart J.T., Hosseini A., Wallace A.M. Tc-99m tilmanocept versus Tc-99m sulfur colloid in breast cancer sentinel lymph node identification: results from a randomized, blinded clinical trial. *J Surg Oncol* 2017;116(7):819–23. DOI: 10.1002/jso.24735
24. Чернышова Л.А., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Радикальная трахеэктомия при раке шейки матки. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2020. 147 с.
- Chernyshova L.A., Kolomiets L.A., Chernov V.I. Radical trachelectomy for cervical cancer. *Novosibirsk: Siberian Branch of RAS*, 2020. 147 p. (In Russ.).
25. Чернышова Л.А., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2018;17(1):82–91. DOI: 10.21294/1814-48612018-17-1-82-91
- Chernyshova A.L., Kolomiec L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Detection of sentinel lymph nodes in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2018;17(1):82–91. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-48612018-17-1-82-91
26. Pollard J.H., Raman C., Zakharia Y. et al. Quantitative test-retest measurement of ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC in tumor and normal tissue. *J Nucl Med* 2020;61(8):1145–52. DOI: 10.2967/jnumed.119.236083
27. Шевчук А.С., Крылов А.С., Князев Р.И., Афанасьева К.В. Определение сторожевых лимфатических узлов при гинекологическом раке с использованием радиофармпрепарата Сентискан, ^{99m}Tc. Современная онкология 2023;25(1):91–8. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202140
- Shevchuk A.S., Krylov A.S., Knyazev R.I., Afanasieva K.V. Determination of sentinel lymph nodes in gynecological cancer using the radiopharmaceutical sentiscan. A case series. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2023;25(1):91–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202140
28. Kraft O., Havel M. Detection of sentinel lymph nodes in gynecologic tumours by planar scintigraphy and SPECT/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2012;21(2):47–55. DOI: 10.4274/Mirt.236
29. Канаев С.В., Бисярин М.И., Крживицкий П.И. и др. Предоперационная ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки: предварительный анализ полученных данных. Вопросы онкологии 2019;65(4):524–31. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-524-531
- Kanaev S.V., Bisyarin M.I., Krzhivitskiy P.I. et al. Preoperative SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer: preliminary analysis of the data. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019;65(4):524–31. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-524-531
30. Босенко Е.С., Луганская Р.Г., Шатова Ю.С. и др. Опыт применения методики биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2019;5:57–61.
- Bosenko E.S., Luganskaya R.G., Shatova Yu.S. et al. Experience of sentinel lymph node biopsy technique in patients with breast cancer at Rostov Research Institute of Oncology. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnikh i fundamentalnikh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2019;5:57–61. (In Russ.).
31. Handgraaf H.J., Verbeek F.P., Tummers Q.R. et al. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: a review of the current state of the art. *Gynecol Oncol* 2014;135:606–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.005
32. Bogani G., Raspagliesi F., Leone Roberti Maggiore U., Mariani A. Current landscape and future perspective of sentinel node mapping in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2018;29(6):e94. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e94
33. Frumovitz M., Plante M., Lee P.S. et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1394–403. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30448-0
34. Sinno A.K., Fader A.N., Roche K.L. et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):281–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.022
35. Persson J., Salehi S., Bollino M. et al. Pelvic sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77–85. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.025
36. Алимов В.А., Скугарев С.А., Греков Д.Н. и др. Диагностическая значимость ICG-картирования сторожевых лимфоузлов у больных раком эндометрия I стадии. Сибирский онкологический журнал 2023;22(6):35–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-35-44
- Alimov V.A., Skugarev S.A., Grekov D.N. et al. Diagnostic value of ICG for sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2023;22(6):35–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-35-44
37. Van de Lande J., Torrenga B., Raijmakers P.G. et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):604–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.010
38. Niikura H., Kaiho-Sakuma M., Tokunaga H. et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):299–303. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.018

39. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Ибрагимов З.Н. и др. Возможности детекции сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия радиоизотопным и флуоресцентным (ICG) методами. Вопросы онкологии 2017;63(2):304–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-304-308
- Berlev I.V., Ulrikh E.A., Ibragimov Z.N. et al. Possibilities of detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer by radioisotope and fluorescent (ICG) methods. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2017;63(2):304–8. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-304-308.
40. Buda A., Crivellaro C., Elisei F. et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer ^{99m}Tc and/or blue dye. Ann Surg Oncol 2016;23(7):2183–91. DOI: 10.1245/s10434-015-5022-1
41. Verbeek F.P., Tummers Q.R., Rietbergen D.D. et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer using combined radioactive and fluorescence guidance. Int J Gynecol Cancer 2015;25(6):1086–93. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000419
42. Eriksson A.G., Montovano M., Beavis A. et al. Impact of obesity on sentinel lymph node mapping in patients with newly diagnosed uterine cancer undergoing robotic surgery. Ann Surg Oncol 2016;23(8):2522–8. DOI: 10.1245/s10434-016-5134-2
43. Abu-Rustum N.R. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. J Natl Compr Cancer Network 2014;12(2):288–97. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0026
44. René Franklin C., Tanner E.J. 3rd. Where are we going with sentinel lymph node mapping in gynecologic cancers? Curr Oncol Rep 2018;20(12):96. DOI: 10.1007/s11912-018-0744-4
45. Abu-Rustum N.R., Khoury-Collado F., Gemignani M.L. Techniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer. Gynecol Oncol 2008;111(2 Suppl): S44–50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.027
46. Khoury-Collado F., Abu-Rustum N.R. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. Int J Gynecol Cancer 2008;18(6):1163–8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01188.x
47. Cousins A., Thompson S.K., Wedding A.B., Thierry B. Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging. Biotechnol Adv 2014;32(2):269–79. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.011
48. Ditto A., Casarin I., Pinelli C. et al. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: a multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. Eur J Cancer 2020;140:1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.030
49. Cormier B., Rozenholc A.T., Gotlieb W. et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. Gynecol Oncol 2015;138(2):478–85. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.039
50. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(2):181–209. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0006
51. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230

Вклад авторов

В.В. Половодова: анализ и обобщение данных литературы, написание текста статьи;
Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина: постановка проблемы, разработка концепции статьи, интерпретация результатов исследования;
О.Е. Женило, Н.М. Абдуллаева: сбор данных литературы, редактирование текста статьи;
А.Ю. Арджа: критический анализ данных литературы, редактирование текста статьи;
М.А. Рогозин: анализ и обобщение данных литературы;
А.Н. Шевченко: обобщение результатов обзора, критический пересмотр текста статьи;
С.Н. Димитриади: обобщение результатов обзора.

Authors' contributions

V.V. Polovodova: analysis and generalization of literature data, article writing;
E.V. Verenikina, A.P. Menshenina: problem statement, article concept development, interpretation of research results;
O.E. Zhenilo, N.M. Abdullayeva: collecting literature data, editing of the article;
A.Yu. Ardza: critical analysis of literature data, editing of the article;
M.A. Rogozin: analysis and generalization of literature data;
A.N. Shevchenko: summarizing the results of the review, critical revision of the article;
S.N. Dimitriadi: summarizing the results of the review.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Половодова / V.V. Polovodova: <https://orcid.org/0009-0004-8863-6229>
Е.В. Вереникина / E.V. Verenikina: <https://orcid.org/0000-0002-1084-5176>
А.П. Меньшенина / A.P. Menshenina: <https://orcid.org/0000-0002-7968-5078>
О.Е. Женило / O.E. Zhenilo: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8530>
А.Ю. Арджа / A.Yu. Ardza: <https://orcid.org/0000-0001-6787-3007>
М.А. Рогозин / M.A. Rogozin: <https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>
Н.М. Абдуллаева / N.M. Abdullayeva: <https://orcid.org/0000-0002-7364-1963>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>

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

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

Статья поступила: 03.04.2024. **Принята к публикации:** 07.05.2024.
Article submitted: 03.04.2024. **Accepted for publication:** 07.05.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-87-92>

МОДУЛЯЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ОДНОГО ПАЦИЕНТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Фролова, О.В. Дымова, К.Н. Петренко, С.А. Цацурова, А.Л. Беджаниян

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2

Контакты: Юлия Валерьевна Фролова julrab@rambler.ru

На сегодняшний день этиологические причины неблагоприятных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим колоректальным раком у одного пациента, особенно старше 60 лет, многофакторны: от недиагностированных своевременно вышеуказанных патологических состояний до плохой приверженности лечению. Именно многоуровневый подход является будущей гарантией снижения нагрузки на общественное здравоохранение, связанной с этими наиболее часто встречаемыми нозологиями.

Цель работы — на основании данных мировой литературы проанализировать дискуссии между разными экспертами, результаты фундаментальных и клинических исследований в поиске новых перспектив лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией и коморбидным колоректальным раком на основании состава и функции кишечной микробиоты.

Поиск литературы проводился в электронной базе PubMed с использованием ключевых слов: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*. Дополнительные источники были найдены по перекрестным ссылкам литературы. Период поиска — 2023 г.

Микробиом кишечника является потенциальным маркером для лучшей стратификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака и прогнозирования краткосрочных и долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и онкологических событий. Однако для разработки однозначных рекомендаций и выводов требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: микробиота кишечника, кардиоонкология, онкохирургия, колоректальный рак, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Фролова Ю.В., Дымова О.В., Петренко К.Н. и др. Модуляция кишечной микробиоты как новая стратегия профилактики и лечения коморбидных хронических сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака у одного пациента. Обзор литературы. MD-Onco 2024;4(2):87–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-87-92>

MODULATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A NEW STRATEGY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF COMORBID CHRONIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND COLORECTAL CANCER IN ONE PATIENT. REVIEW

Yu.V. Frolova, O.V. Dymova, K.N. Petrenko, S.A. Tsatsurova, A.L. Bedzhanyan

B.V. Petrovsky Russian Scientific Centre of Surgery; 2 Abrikosovsky Ln., Moscow 19991, Russia

Contacts: Yulia Valeryevna Frolova julrab@rambler.ru

To date, the etiological causes of adverse outcomes associated with cardiovascular diseases and concomitant colorectal cancer in one patient, especially over 60 years of age, are multifactorial: from undiagnosed timely above-mentioned pathological conditions to poor adherence to treatment. It is a multi-level approach that is the future guarantee of reducing the burden on public health as a result of these most common nosologies.

The aim of the work is to evaluate discussions between different experts with an analysis of fundamental and clinical studies based on world literature in the search for new prospects for the treatment of patients with cardiovascular pathology and comorbid colorectal cancer based on the composition and function of the intestinal microbiota.

A literature search was conducted in the PubMed electronic database using the keywords: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*. Additional sources were identified through literature cross-referencing. Search period: 2023.

The gut microbiome is a potential marker for better risk stratification of cardiovascular diseases, colorectal cancer, and prediction of short- and long-term major adverse cardiovascular and cancer events. To develop clear recommendations and conclusions, additional research is required.

Keywords: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*

For citation: Frolova Yu.V., Dymova O.V., Petrenko K.N. et al. Modulation of the intestinal microbiota as a new strategy for the prevention and treatment of comorbid chronic cardiovascular diseases and colorectal cancer in one patient. Review. MD-Onco 2024;4(2):87–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-87-92>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы благодаря ранней диагностике и достижениям в лечении онкологических заболеваний продолжительность жизни пациентов с колоректальным раком (КРР) увеличилась. В связи с этим наблюдается заметное совпадение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и КРР у одного пациента. Согласно современным данным, значимую роль в борьбе с КРР и ССЗ играет кишечная микробиота.

Цель настоящей работы — на основании данных мировой литературы проанализировать дискуссии между разными экспертами, результаты фундаментальных и клинических исследований в поиске новых перспектив лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией и коморбидным КРР на основании состава и функции кишечной микробиоты.

Поиск литературы осуществлялся в электронной базе PubMed с использованием ключевых слов: *intestinal microbiota, cardio-oncology, oncosurgery, colorectal cancer, cardiovascular diseases*. Дополнительные источники были найдены по перекрестным ссылкам литературы. Период поиска — 2023 г.

ВОПРОСЫ ВЗАИМОСВЯЗИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Микробиота представляет собой совокупность бактерий, архей, эукариот, бактериофагов, вирусов и грибов, покрывающих поверхности и полости человеческого тела. В кишечнике здорового человека обитает $>10^{14}$ микроорганизмов, большинство из которых находятся в подвздошной и толстой кишке: грамположительные *Firmicutes* и грамотрицательные *Bacteroidetes* являются основными типами, за которыми следуют *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Faecalibacteria* [1, 2]. Пропорции этих типов микроорганизмов не являются фиксированными. Разные типы и семейства, штаммы и виды конкурируют за различные экологические ниши. Соответственно, в зависимости от возраста, пола, генетики, диеты и заболеваний могут возникать значительные индивидуальные различия между фенотипически похожими и здоровыми людьми [3]. На сегодняшний день проанализированы функции и роль этих бактерий в поддержании гомеостаза, метаболизма и иммунитета и показано, что дисбактериоз в кишеч-

нике тесно связан с развитием и прогрессированием ССЗ, злокачественных новообразований (КРР, рак молочной железы и гепатоцеллюлярная карцинома), а также ожирения, сахарного диабета 2-го типа, астмы, депрессии, кардиометаболических заболеваний [1–3]. Некоторые патологические состояния желудочно-кишечного тракта могут нарушать кишечный барьер, что позволяет бактериям и их метаболитам перемещаться в отдаленные органы, в частности сердце, что в конечном итоге может быть связано с системным воспалением и развитием ССЗ.

Рак и ССЗ являются основными причинами заболеваемости и смертности от хронических заболеваний во всем мире [4]. Ранняя диагностика и достижения в лечении значительно улучшили выживаемость при КРР в последние годы. Как отмечено выше, в связи с увеличением продолжительности жизни и, соответственно, возраста пациентов, выживших после лечения КРР, наблюдается более заметное совпадение между развитием ССЗ и КРР у одного пациента. ССЗ становятся серьезной причиной смерти многих пациентов старше 65 лет, перенесших КРР, конкурируя с его рецидивом [5]. Среди пациентов с КРР смертность от причин, не связанных с раком, примерно на 50 % выше, чем в популяции без этого заболевания, и у значительной части этих пациентов имеются ССЗ. Однако связь между ССЗ и КРР полностью не охарактеризована, и послеоперационное наблюдение преимущественно сосредоточено на рецидивах рака, не связанных с ССЗ.

Микробиота человека участвует в различных физиологических функциях, включая переваривание и расщепление пищевых компонентов, сбор недоступных питательных веществ, регуляцию иммунной системы, поддержание барьерной функции кишечника, а также регуляцию функций мозга и поведения [6]. Микробы в кишечнике производят множество метаболитов из экзогенных пищевых веществ или эндогенных метаболитических соединений, продуцируемых хозяином и резидентными микроорганизмами. Эти метаболиты микробного происхождения являются основными факторами перекрестных помех между хозяином и микробиотой и прямо или косвенно влияют на кардиометаболическое здоровье хозяина в зависимости от структуры и функций микробного сообщества [7].

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И КОМОРБИДНЫМ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

С годами микробиота кишечника изменяется под воздействием питания, стрессов, лечения антибиотиками и старения организма. Поскольку популяция пожилых людей быстро увеличивается, необходимо как можно скорее внедрять методы профилактики и коррекции микробиоты кишечника для контроля развития и/или профилактики ССЗ и КРР, тесно связанных с модификацией образа жизни.

По-прежнему остается актуальной разработка терапевтического потенциала оси «кишечник—метаболит—сердце» как новой мишени для лечения ССЗ. Недавние исследования показали важность кишечной микробиоты в борьбе с КРР и ССЗ. Состав (или разнообразие) микробиоты различается у пациентов с данными заболеваниями и у здоровых людей, и применение пробиотиков или пребиотиков показало свою терапевтическую эффективность [8]. Поэтому крайне важно разработать новые стратегии профилактики и скрининга этих коморбидных и наиболее часто встречаемых нозологий.

Колоректальный рак является 2-м наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием, на долю которого приходится от 8 до 10 % новых случаев рака во всем мире. Это заболевание занимает 2-е место в структуре смертности от рака с ежегодным уровнем летальности от 8 до 9 % [9]. Несмотря на то что популяционный колоноскопический скрининг и лечение способствуют снижению заболеваемости и смертности от КРР, в некоторых высокоразвитых странах, а также в ряде развивающихся стран, все еще наблюдается тенденция к росту заболеваемости и смертности от КРР, которые можно считать маркером социально-экономического развития страны. Так, в Китае, в период с 1990 по 2019 г. наблюдалось увеличение количества новых случаев, заболеваемости и смертности от КРР на 474,03; 144,01 и 36,15 %, соответственно, а с 2010 г. эти показатели превысили уровень аналогичных среднемировых статистических показателей [10]. По прогнозам, ожидается, что в течение следующих 50 лет число заболевших КРР в мире увеличится и к 2070 г. будет диагностировано 34 млн новых случаев КРР, что вдвое больше, чем было диагностировано в 2018 г. [11].

На сегодняшний день КРР — многофакторное заболевание, возникающее в результате генетических, эпигенетических и экологических нарушений, таких как употребление в пищу канцерогенов, отсутствие физической активности и курение [3]. Формирование принципиально новых представлений о патофизиологии КРР имеет важное значение для разработки эффективных стратегий лечения данного онкологического

заболевания. Известно, что микробиота кишечника тесно связана с заболеваемостью и профилактикой КРР посредством бактериальных метаболитов, инвазии, транслокации, модуляции защиты хозяина и взаимодействия с бактериально-иммунной системой [12–14]. Вследствие опосредованного токсинами повреждения ДНК и развития стойкого неконтролируемого воспаления микробиота кишечника играет решающую роль в развитии КРР, а микробы-кандидаты, ассоциированные с колоректальной опухолью, на данный момент все еще в процессе активной идентификации [2, 15–17]. Кроме того, окружающая среда самой опухоли может характеризоваться нарушением кровотока в толстой кишке, истощением слизистого барьера, изменением секреции муцина, воспалением и изменениями в секреторном высвобождении IgA, которые в совокупности способствуют образованию аберрантной биопленки и нарушению метаболизма гликолиза [18–21]. Идентификация опухолеспецифических микробов, присутствующих в образцах слизистой оболочки и/или фекалий и отсутствующих у здоровых людей [22–24], побуждает исследовать их точную роль в этиологии заболевания. Энтеротоксические штаммы *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus gallolyticus* являются кандидатами на роль ассоциированных с опухолью микробных видов и могут рассматриваться в качестве факторов, обуславливающих прогрессирование КРР [25, 26].

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время сохраняют лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности во всем мире, а также по значительным и растущим затратам на здравоохранение. Согласно результатам исследования GBD-2019, общее число случаев ССЗ почти удвоилось за последние десятилетия — с 271 млн в 1990 г. до 523 млн в 2019 г., число летальных исходов от ССЗ выросло с 12,1 млн в 1990 г. до 18,6 млн в 2019 г., составив 33 % всех случаев смерти в мире [27].

Кишечник человека колонизирован примерно 100 трлн микроорганизмов, включая полезные, нейтральные и патогенные бактерии, которые взаимодействуют между собой для поддержания гомеостаза кишечной микробиоты. *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют примерно 90 % от общего микробного состава кишечника, за ними следуют *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, протеобактерии (5–10 %), актинобактерии (3 %) и *Verrucobacteria* [1, 2].

Микробиота кишечника играет важную роль в здоровье человека, поддерживая целостность эпителиального барьера кишечника хозяина, модулирует иммунную систему хозяина путем предотвращения инвазии патогенных микроорганизмов. Грибы, протисты, археи и вирусы также относятся к микробиоте кишечника, но об их роли в гомеостазе кишечника известно мень-

ше. Кроме того, большинство исследований основано на моментальных снимках ландшафтов микробиома только в 1 момент времени, и в клинической практике не существует общего эффективного и систематического метода обнаружения микроорганизмов [28]. Несмотря на то что кишечная микробиота незаменима в поддержании здоровья человека на протяжении всей жизни, детальное понимание этого процесса все еще находится на ювенильной стадии [29]. Дисбактериоз кишечника, вызванный изменениями в составе кишечной микробиоты, в конечном итоге изменяет кишечные метаболиты, способствуя трансформации физиологического состояния «хозяина» из здорового в патологическое.

В последние годы метагеномное секвенирование подтвердило, что микробиота кишечника участвует в патогенезе таких ССЗ, как атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность [30–34], и что возникновение и развитие ССЗ тесно связаны с изменениями в составе и структуре микробиоты кишечника. Так, J. Li и соавт. сообщили о полученных исследованиях кишечной флоры у пациентов с артериальной гипертензией: наиболее значимыми характеристиками явились повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, снижение содержания пробиотиков и увеличение содержания *Prevotella* и *Klebsiella* [34]. Метаболиты кишечной микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью, производные триптофана и индола, катехин и N-оксид триметиламина, являются прямыми факторами, вызывающими развитие и прогрессирование кардиометаболических заболеваний, и возможность контроля над ними рассматривается как новый прорыв в профилактике и лечении данных заболеваний [35]. Вышеописанные метаболиты образуются в результате бактериального метаболизма пищевых субстратов, модификации молекул хозя-

ина или непосредственно из бактерий. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, могут ли циркулирующие микробные метаболиты выполнять роль медиаторов и быть целью вмешательства при ССЗ [28, 36–39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день исследование роли микробиома кишечника при наличии хронических ССЗ и КРР у одного пациента является новой областью исследований. Ведь многие распространенные онкологические заболевания поддаются профилактике за счет активного внедрения глобального партнерства для решения проблем общественного здравоохранения, профилактических программ с адекватными ресурсами и согласованными действиями.

Модуляция кишечной микробиоты с целью обратить вспять установленный микробный дисбактериоз является новой стратегией профилактики и лечения ССЗ и КРР у пациентов старше 60 лет. Учитывая индивидуальную реакцию «хозяина» на вмешательство в микробиом кишечника, разработка персонализированной микробиомной терапии может стать ключом к успешному клиническому лечению. Конечной целью должны стать оценка соотношения риска и пользы, а также персонифицированный отбор пациентов. Понимание конкретных механизмов влияния дисбаланса микробиома кишечника на развитие и патогенез ССЗ и КРР будет способствовать разработке новых терапевтических подходов и имеет большие перспективы для осуществления точного вмешательства в этиологию этих нозологий. Таким образом, микробиом кишечника является потенциальным маркером для лучшей стратификации рисков развития ССЗ, КРР и прогнозирования краткосрочных и долгосрочных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и онкологических событий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shimizu Y. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living. *World J Gastroenterol* 2018;24(42):4750–8; DOI: 10.3748/wjg.v24.i42.4750
- Nouri R., Hasani A., Asgharzadeh M. et al. Roles of gut microbiota in colorectal carcinogenesis providing a perspective for early diagnosis and treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2022;23(13):1569–80. DOI: 10.2174/1389201023666220307112413
- Alasiri G.A. Effect of gut microbiota on colorectal cancer progression and treatment. *Saudi Med J* 2022;43(12):1289–99. DOI: 10.15537/smj.2022.43.12.20220367
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
- Kim H., Park I.J., Han Y. et al. Cardiovascular morbidities in postoperative colorectal cancer patients. *Sci Rep* 2021;11(1):21359. DOI: 10.1038/s41598-021-00735-3
- Alam M.J., Puppala V., Uppulapu S.K. et al. Human microbiome and cardiovascular diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2022;192(1):231–79. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2022.07.012
- Shelton C.D., Byndloss M.X. Gut epithelial metabolism as a key driver of intestinal dysbiosis associated with noncommunicable diseases. *Infect Immun* 2020;88(7):e00939–19. DOI: 10.1128/IAI.00939-19
- Soerjomataram I., Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(10):663–72. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z
- Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA A Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- Huo R.X., Wang Y.J., Hou S.B. et al. Gut mucosal microbiota profiles linked to colorectal cancer recurrence. *World J Gastroenterol* 2022;28(18):1946–64. DOI: 10.3748/wjg.v28.i18.1946

11. Xia C., Cai Y., Ren S., Xia C. Role of microbes in colorectal cancer therapy: cross-talk between the microbiome and tumor micro-environment. *Front Pharmacol* 2022;13:1051330. DOI: 10.3389/fphar.2022.1051330
12. Fong W., Li Q., Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene* 2020;39(26):4925–43. DOI: 10.1038/s41388-020-1341-1
13. Fabbri A., Bracci L. Immunomodulatory properties of CNF1 toxin from *E. coli*: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Cancer Res* 2022;12(2):651–60.
14. Wong S.H., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(11):690–704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8
15. Shi Y., Cui H., Wang F. et al. Role of gut microbiota in postoperative complications and prognosis of gastrointestinal surgery: a narrative review. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(29):e29826. DOI: 10.1097/MD.00000000000029826
16. Lucafò M., Curci D., Franzin M. et al. Inflammatory bowel disease and risk of colorectal cancer: an overview from pathophysiology to pharmacological prevention. *Front Pharmacol* 2021;12:772101. DOI: 10.3389/fphar.2021.772101
17. Popov J., Caputi V., Nandeesh N. et al. Microbiota-immune interactions in ulcerative colitis and colitis associated cancer and emerging microbiota-based therapies. *Int J Mol Sci* 2021;22. DOI: 10.3390/ijms222111365
18. Yu L.C. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci* 2018;25(1):79. DOI: 10.1186/s12929-018-0483-8
19. Yang Y., Gharaibeh R.Z., Newsome R.C., Jobin C. Amending microbiota by targeting intestinal inflammation with TNF blockade attenuates development of colorectal cancer. *Nat Cancer* 2020;1(7):723–34. DOI: 10.1038/s43018-020-0078-7
20. Zamani S., Taslimi R., Sarabi A. et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:449. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00449
21. Quaglio A.E.V., Grillo T.G., De Oliveira E.C.S. et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2022;28(30):4053–60. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4053
22. Jin M., Shang F., Wu J. et al. Tumor-associated microbiota in proximal and distal colorectal cancer and their relationships with clinical outcomes. *Front Microbiol* 2021;12:727937. DOI: 10.3389/fmicb.2021.727937
23. Appunni S., Rubens M., Ramamoorthy V. et al. Emerging evidence on the effects of dietary factors on the gut microbiome in colorectal cancer. *Front Nutr* 2021;8:718389. DOI: 10.3389/fnut.2021.718389
24. Keller D.S., Windsor A., Cohen R., Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech Coloproctol* 2019;23(1):3–13. DOI: 10.1007/s10151-019-1926-2
25. Olén O., Erichsen R., Sachs M.C. et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet* 2020;395(10218):123–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0
26. Wang L., Yu K.C., Hou Y.Q. et al. Gut microbiome in tumorigenesis and therapy of colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2023;238(1):94–108. DOI: 10.1002/jcp.30917
27. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019 update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
28. Garg Y., Kanwar N., Chopra S. et al. Microbiome medicine: microbiota in development and management of cardiovascular diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2022;22(14):1344–56. DOI: 10.2174/1871530322666220624161712
29. Peng J., Xiao X., Hu M., Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sci* 2018;214:153–7. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.063
30. Tang W.H.W., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(3):137–54. DOI: 10.1038/s41569-018-0108-7
31. Lu Y., Zhang Y., Zhao X. et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:900381. DOI: 10.3389/fcvm.2022.900381
32. Zhou X., Jin M., Liu L. et al. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Heart Failure* 2020;7(1):188–93. DOI: 10.1002/ehf2.12552
33. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y. et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2022;14(13):2654. DOI: 10.3390/nu14132654
34. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017;5(1):14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x
35. Zhen J., Zhou Z., He M. et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1085041. DOI: 10.3389/fendo.2023.1085041
36. Oniszczuk A., Oniszczuk T., Gancarz M., Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules* 2021;26(4):1172. DOI: 10.3390/molecules26041172
37. Sanchez-Rodriguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J. et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients* 2020;12(3):605. DOI: 10.3390/nu12030605
38. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., Manolis A.S. Gut microbiota and cardiovascular disease: symbiosis versus dysbiosis. *Curr Med Chem* 2022;29(23):4050–77. DOI: 10.2174/0929867328666211213112949
39. Jin L., Shi X., Yang J. et al. Gut microbes in cardiovascular diseases and their potential therapeutic application. *Protein Cell* 2021;12(5):346–59. DOI: 10.1007/s13238-020-00785-9

Вклад авторов

Ю.В. Фролова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.В. Дымова, А.Л. Беджанян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
К.Н. Петренко, С.А. Цацурова: анализ и обработка материала.

Authors' contributions

Yu.V. Frolova: research design development, review of publications on the topic of the article, article writing;
O.V. Dymova, A.L. Bedzhanyan: research design development, review of publications on the topic of the article;
K.N. Petrenko, S.A. Tsatsurova: analysis and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Фролова / Yu.V. Frolova: <https://orcid.org/0000-0002-2075-8543>
О.В. Дымова / O.V. Dymova: <https://orcid.org/0000-0002-3624-4774>
К.Н. Петренко / K.N. Petrenko: <https://orcid.org/0000-0003-1705-928X>
С.А. Цацурова / S.A. Tsatsurova: <https://orcid.org/0000-0002-5165-1204>
А.Л. Беджанян / A.L. Bedzhanyan: <https://orcid.org/0000-0002-4377-0035>

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Минобрнауки России (FURG-2023-0002).
Funding. The study was conducted with the support of the Ministry of Education and Science of Russia (FURG-2023-0002).

Статья поступила: 02.04.2024. **Принята к публикации:** 30.04.2024.
Article submitted: 02.04.2024. **Accepted for publication:** 30.04.2024.