

ISSN 3034-2473 (Print)
ISSN 3034-3178 (Online)

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

Volume 2 | Issue 1 | 2025

1
Том 2
2025



ЧИТАЙТЕ В НОМЕРЕ :

Апиксабан для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических пациентов с нарушением функции почек

Особенности системной терапии при метастазах рака почки в головной мозг

Итоги международной конференции по нутритивной терапии FRANC 2024

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главная задача журнала – представлять на страницах журнала оригинальные исследования, новые методики, научные статьи и аналитические обзоры в области поддерживающей терапии в онкологии.

Цель журнала – объединить знания врачей различных специализаций (хирургия, лекарственная терапия, медицинская радиология) в области профилактики и коррекции осложнений противоопухолевого лечения, а также нежелательных проявлений самого онкологического заболевания с целью улучшения качества жизни пациентов.

Основан в 2024 г.

1
ТОМ 2
2025

Учредитель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Редактор В.А. Пржигоцкий

Корректор Е.С. Самойлова

Дизайн: Е.В. Степанова

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 ПИ
№ ФС77-86325 от 11 декабря 2023 г.

**Условия использования статей
в соответствии с лицензией
CC BY 4.0.**

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

ISSN 3034-2473 (Print)
ISSN 3034-3178 (Online)

Поддерживающая терапия
в онкологии. 2025.
Том 2. № 1. 1–68
Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный специалист по клинической онкологии и реабилитации СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Глузман Марк Игоревич, к.м.н., доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий онкологическим отделением № 12 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аванесов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва, Россия)

Агинова Виктория Викторовна, к.б.н., заведующая учебной частью, кафедра последипломного образования врачей департамента профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Анненко Анна Дмитриевна, юрист-аналитик АНО «Национальный аналитико-экспертный центр здравоохранения» (Москва, Россия)

Багирова Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, старший научный сотрудник бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Булычкин Петр Владиславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Габай Полина Георгиевна, к.ю.н., адвокат, вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», доцент кафедры инновационного медицинского менеджмента и общественного здравоохранения Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Голанов Андрей Владимирович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, радиолог, заведующий отделением радиотерапии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

Гречухина Катерина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением химиотерапии Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», ассистент кафедры клинической онкологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Громова Елена Георгиевна, д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, руководитель Центра урологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой Института медицинского образования, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Епифанова Наталья Юрьевна, д.м.н., врач – клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии, профессор кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования по направлению «детская онкология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Жабина Разифа Мидхатовна, д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт, радиотерапевтическое отделение № 1 ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Москва, Россия)

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клиники высоких технологий «Белоостров» (Санкт-Петербург, Россия)

Иванова Анастасия Константиновна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтического) № 11, заведующая отделом организации клинических исследований СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Измаилов Тимур Раисович, д.м.н., профессор кафедры онкологии Института усовершенствования врачей, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Калашникова Ирина Анатольевна, к.м.н., руководитель отдела реабилитации пациентов колопроктологического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», исполнительный директор Российского общества онкоурологов (Москва, Россия)

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз» (Самара, Россия)

Кукош Марина Юрьевна, к.м.н., врач-онколог, доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва, Россия)

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор методического отдела, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

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

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)

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкогинекологическим (хирургических методов лечения) отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Михайлов Алексей Валерьевич, к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением радиотерапии Онкологической клиники ООО «Лечебно-диагностический центр «Медицинский институт им. Березина Сергея», ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Молчанов Сергей Валерьевич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 (онкогинекологии) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, член-корр. РАН, д.м.н., врач хирург, онколог, травматолог-ортопед, руководитель Научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Обухова Ольга Аркадиевна, к.м.н., врач физической и реабилитационной медицины, заведующая отделением медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Петухова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры последипломного образования врачей, ведущий научный сотрудник бактериологической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рева Сергей Александрович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Романов Илья Станиславович, д.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, старший научный сотрудник отделения онкоэндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рык Алла Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, ответственный специалист по энтеральному и парентеральному питанию ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Рябов Андрей Борисович, д.м.н., доцент, заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургии и онкологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва, Россия)

Рязанкина Алла Алексеевна, к.м.н., доцент, научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и дитя» (Уфа, Россия)

Семенов Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-онкоуролог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (онкоурологии) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая научным отделом — ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии, профессор отдела ординатуры и аспирантуры, врач-онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Спасова Арина Павловна, д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, заведующая курсом критической и респираторной медицины кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, доцент Центра постдипломного образования медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Карелия (Петрозаводск, Россия)

Степанова Александра Михайловна, к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Федеральный научный клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Сыгов Александр Викторович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Топузев Рустем Эльдарович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опеля ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственной терапии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Травезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хаджимба Анжелла Славиковна, д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог онкогинекологического (хирургических методов лечения) отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Чжао Алексей Владимирович, академик РИА, РАЕН, МТА, ISC, д.м.н., профессор, руководитель хирургической клиники Европейского медицинского центра, профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аллейба Сария Темуровна, д.м.н., доцент кафедры экспериментальной биологии и медицины Абхазского государственного университета, врач-химиотерапевт ГУ МЗ РА «Национальный онкологический центр» (Сухум, Абхазия)

Беляев Алексей Михайлович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный онколог Северо-Западного федерального округа, президент Ассоциации онкологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, Россия)

Есентаева Сурия Ертугыровна, д.м.н., заведующая кафедрой онкологии Казахстано-Российского медицинского университета, председатель ОО «Научно-медицинское общество» (Алма-Ата, Казахстан)

Жуков Николай Владимирович, д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член правления Российского общества в клинической онкологии (RUSSCO) (Москва, Россия)

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)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, профессор РАН, д.м.н., врач онколог, нейрохирург, хирург-онколог, 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)

Носов Дмитрий Александрович, профессор РАН, д.м.н., заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, главный внештатный детский специалист-гематолог Минздрава России (Москва, Россия)

Рахимов Нодир Махаммадулович, д.м.н., профессор кафедры онкологии Самаркандского медицинского университета, директор Самаркандского областного госпиталя (Самарканд, Узбекистан)

THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

The primary objective of the journal is to present original research, new methodologies, scientific articles, and analytical reviews in the field of supportive therapy in oncology.

The publication aim of the journal is to consolidate the knowledge of doctors of various specializations (surgery, drug therapy, medical radiology) in the area of prevention and correction of complications arising from antitumor treatment, as well as adverse manifestations of oncological disease itself, in order to improve the quality of life of patients.

1
VOL. 2
2025

Founded in 2024

Founder:

PH "ABV-press"

Publisher:

PH "ABV-Press" 24 Kashirskoe
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor V.A. Przhigotskiy

Proofreader E.S. Samoylova

Designer E.V. Stepanova

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
(ПИ No. ФС77-86325
dated 11 December 2023).

**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 3034-2473 (Print)
ISSN 3034-3178 (Online)

The supportive therapy
in oncology. 2025.
Volume 2, No. 1. 1–68.
Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2025

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia, Moscow
region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Orlova, Rashida V., MD, DSc, Professor, Head of the Oncology Department of the Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kogoniya, Lali M., MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Doctors Improvement, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Gluzman, Mark I., MD, PhD, Associate Professor performing medical treatments of the Oncology Department of the Medical Faculty, Saint Petersburg State University; Head of the Oncology Division No. 12, City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avanesov, Anatoly M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Dentistry named after V.S. Dmitrieva at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Aginova, Viktoria V., MD, PhD, Head of the Administrative Unit, Department of Doctors' Postgraduate Education of the Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Aliev, Vyacheslav A., MD, PhD, Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Lead Researcher at the Coloproctology Division, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Alieva, Sevil B., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Radiology Division of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Annenko, Anna D., lawyer analyst, National Analytical Expert Center for Healthcare (Moscow, Russia)

Bagirova, Natalia S., MD, PhD, Professor of the Department of Medical Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher of the Bacteriological Laboratory of the Centralized Scientific Clinical Laboratory Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Beltsevich, Dmitry G., MD, PhD, Professor, Lead Researcher of the Surgery Division, National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bulychkin, Petr V., MD, PhD, Senior Researcher at the Radiotherapy Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimirova, Lubov Yu., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Tumor Drug Treatment at the National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Gabay, Polina G., PhD, lawyer, Vice President of the Foundation for Anticancer Organization Support "Together Against Cancer", Associate Professor at the Department of Innovation Medical Management and Public Healthcare of the Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Golanov, Andrey V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Radiologist, Head of the Radiotherapy Division, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Grechukhina, Katerina S., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Chemotherapy Division of the Center for Outpatient Oncological Care, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department; Teaching Assistant at the Department of Clinical Oncology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Gromova, Elena G., MD, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Darenkov, Sergey P., MD, PhD, Professor, Head of the Urology Department, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; Head of the Urology Center, Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dinikina, Yulia V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Clinic of the Institute of Medical Education, Head of the Division of Oncohematological Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Children, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Epifanova, Natalia Yu., MD, PhD, Clinical Pharmacologist, Head of the Clinical Pharmacology Division, Professor for children's oncology sector of the Department of Doctors' Postgraduate Education of the Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zhabina, Razifa M., MD, PhD, Professor, Radiotherapist at Radiotherapy Division No. 1, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zhukova, Natalia V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Head of the Division of Antitumor Drug Therapy of the High Technology Clinic "Beloostrov" (Saint Petersburg, Russia)

Ivanova, Anastasia K., MD, PhD, Oncologist at the Division of Antitumor Drug Therapy (chemotherapy) No. 11, Head of the Division for Clinical Trial Management, City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

Izmailov, Timur R., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology of the Institute for Doctors Improvement, Head of the Radiotherapy Division, Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kalashnikova, Irina A., MD, PhD, Head of the Division of Rehabilitation of Patients of Coloproctological Profile, A.N. Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kamolov, Bakhodur Sh., MD, PhD, President of the Foundation for Anticancer Organization Support "Together Against Cancer", Executive Director of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)

- Koroleva, Irina A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Reaviz Medical University (Samara, Russia)
- Kukosh, Marina Yu.**, MD, PhD, Oncologist, Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)
- Kuleva, Svetlana A.**, MD, PhD, Professor of the Methodology Division, Head of the Children's Oncological Division, Lead Researcher of the Scientific Division for Innovative Methods in Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; Head Non-Staff Pediatric Specialist Oncologist of the Saint Petersburg Committee on Health (Saint Petersburg, Russia)
- Kutukova, Svetlana I.**, MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Larionova, Vera B.**, MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)
- Leyderman, Ilya N.**, MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Maksimov, Sergey Ya.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Childrens Oncology and Radiotherapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; Head of the Oncological Gynecology (surgical treatment methods) Division, Saint Petersburg N.P. Napalkov Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Saint Petersburg, Russia)
- Markarova, Ekaterina V.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Doctors Improvement, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (Moscow, Russia)
- Mikhaylov, Alexey V.**, MD, PhD, Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Division of the Oncological Clinic at the Treatment and Diagnosis Center "Dr. Sergey Berezin Medical Institute"; Teaching Assistant at the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Molchanov, Sergey V.**, MD, PhD, Head of the Oncology Division of Surgical Treatment Methods No. 3 (oncological gynecology), City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)
- Musaev, Elmar R.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Surgeon, Oncologist, Trauma Orthopedist, Head of the Scientific and Practical Center for Bone and Soft Tissue Tumors, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
- Obukhova, Olga A.**, MD, PhD, Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine, Head of the Medical Rehabilitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Petukhova, Irina N.**, MD, PhD, Professor of the Department of Postgraduate Doctors Education, Lead Researcher of the Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Reva, Sergey A.**, MD, PhD, Head of the Oncology Division No. 6 (andrology and oncological urology), I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Romanov, Ilya S.**, MD, PhD, Oncologist of the Division of Head and Neck Tumors, Senior Researcher of the Oncological Endocrinology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Ryk, Alla A.**, MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Surgery, Endoscopy and Intensive Care, responsible clinical officer for enteral and parenteral nutrition, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
- Ryabov, Andrey B.**, MD, PhD, Associate Professor, General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Surgery and Oncology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)
- Ryazankina, Alla A.**, MD, PhD, Researcher, Anesthesiologist-Resuscitator, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Sakaeva, Dina D.**, MD, PhD, Professor of the Department of Pharmacology with a Course on Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Head Doctor for Oncology, Clinical Hospital "Mother and Child" (Ufa, Russia)
- Semenov, Dmitry V.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Oncological Urologist of the Oncological Division of Surgical Treatment Methods No. 5 (oncological urology), City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)
- Semiglazova, Tatiana Yu.**, MD, PhD, Professor, Head of the Research Division – Lead Researcher of the Research Division of Innovative Methods in Therapeutic Oncology, Professor of the Division of Residency and PhD Programs, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Spasova, Arina P.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a course on Critical and Respiratory Medicine, Head of the course on Critical and Respiratory Medicine at the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a course on Critical and Respiratory Medicine, Associate Professor of the Center for Postgraduate Education of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; Head Anesthesiologist-Resuscitator of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Karelia (Petrozavodsk, Russia)
- Stepanova, Aleksandra M.**, MD, PhD, Deputy Director of Science, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)
- Sytov, Aleksandr V.**, MD, PhD, Head of the Resuscitation and Intensive Care Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Topuzov, Rustem E.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Opperl, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Tryakin, Aleksey A.**, MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director of Science, Head of the Antitumor Drug Therapy Division No. 2 of the N.N. Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Khadzhimba, Anzhella S.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist at the Oncological Gynecology (surgical treatment methods) Division, Saint Petersburg N.P. Napalkov Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Saint Petersburg, Russia)

Khokhlova, Svetlana V., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after A.I. Savitsky, Head of the Antitumor Drug Therapy Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chzhao, Aleksey V., Academician of the RAE, RANS, MTA, ISC, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Clinic of the European Medical Center, Professor of the Department of Emergency and General Surgery named after Professor A.S. Ermolov, Russian Medical Academy of Continuous Education, Ministry of Health of Russia; Lead Researcher at the Thoracic and Abdominal Oncological Surgery Division, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Adleyba, Saria T., MD, DSc, Associate Professor of the Department of Experimental Biology and Medicine at the Abkhaz State University, chemotherapist at the National Oncology Center (Sokhumi, Abkhazia)

Belyaev, Aleksey M., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head Non-Staff Oncologist of the North-Western Federal District, President of the Association of North-Western Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

Esentaeva, Suria E., MD, PhD, Head of the Department of Oncology at the Kazakhstan-Russian Medical University, Chairwoman of the Scientific Medical Society (Almaty, Kazakhstan)

Zhukov, Nikolay V., MD, PhD, Professor, Head of the Interdisciplinary Oncology Division, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Member of the Board of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) (Moscow, Russia)

Zeynalova, Pervin A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies; Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); Member of the Board of the Regional Public Organization Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

Matveev, Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Oncologist, Neurosurgeon, Oncological Surgeon, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Head of the Head and Neck Tumors Division, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies (Moscow, Russia)

Nosov, Dmitry A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Head of the Oncological Division of Antitumor Drug Therapy, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Rumyantsev, Aleksandr G., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, President of the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of the National Society of Children's Hematologists and Oncologists, Chief Children's Specialist Hematologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rakhimov, Nodir M., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Samarkand Medical University, Director of the Samarkand Regional Hospice (Samarkand, Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Д.М. Мулюкова, Д.Д. Сакаева

Что мы знаем о нейротоксичности? 13

С.А. Кулева, А.А. Рязанкина, М.М. Васильева

Наследственные болезни и опухоли у детей 21

Ю.В. Диникина, Н.С. Дехтярева

Управление токсичностью, ассоциированной с применением селуметиниба у детей с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами 30

Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий

Особенности системной терапии при метастазах рака почки в головной мозг (обзор литературы) 44

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.В. Соимова, Е.Г. Громова, А.Л. Елизарова, И.В. Бабкина

Апикасан для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических пациентов с нарушением функции почек 58

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Итоги международной конференции по нутритивной терапии FRANC 2024 66

От редакции

Изменения в ранее опубликованной статье

Название статьи *О.А. Обуховой и соавт.* «Ятрогенное повреждение гортани в области грушевидного синуса и его успешное лечение: описание клинического случая» (<https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-55-62>), опубликованной в журнале «Поддерживающая терапия в онкологии» № 3 за 2024 г., изменено по решению авторов на следующее: «Ятрогенное повреждение гортаноглотки в области грушевидного синуса и его успешное лечение: описание клинического случая». На сайте журнала размещена статья с новым названием (<https://stio.elpub.ru/jour>).

CONTENTS

REVIEWS

<i>Diana M. Mulyukova, Dina D. Sakaeva</i> What do we know about neurotoxicity?	13
<i>Svetlana A. Kulyova, Alla A. Ryazankina, Maria M. Vasileva</i> Hereditary diseases and tumors in children	21
<i>Yulia V. Dinikina, Nadezhda S. Dekhtyareva</i> Management of selumetinib-associated toxicity in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas	30
<i>Dmitry V. Semenov, Rashida V. Orlova, Valery I. Shirokorad, Stanislav V. Kostritsky</i> Features of systemic therapy for treatment of brain metastases of kidney cancer (literature review)	44

CLINICAL CASE

<i>Oxana V. Somonova, Elena G. Gromova, Anna L. Elizarova, Irina V. Babkina</i> Apixaban for the treatment and secondary prevention of thrombotic complications in cancer patients with impaired renal function	58
---	----

NEWS AND EVENTS OF SCIENTIFIC LIFE

Results of the International Conference on Nutritional Therapy FRANC 2024	66
--	----

Editor's note

Changes in a previously published article

The title of the article by O.A. Obukhova et al. "Iatrogenic injury of the larynx in the pyriform sinus region and its successful treatment: description of a clinical case" (<https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-55-62>), published in the journal *The Supportive Therapy in Oncology* No. 3, 2024, changed by the decision of the authors to the following: "Iatrogenic injury of the hypopharynx in the pyriform sinus region and its successful treatment: description of a clinical case". The article with a new title is posted on the website of the journal (<https://stio.elpub.ru/jour>).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-13-20>

Что мы знаем о нейротоксичности?

Д.М. Мулюкова, Д.Д. Сакаева

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Диана Маратовна Мулюкова diana.mulyukova2@yandex.ru

Неврологическая симптоматика, обусловленная лекарственной противоопухолевой терапией, на сегодняшний день остается проблемой. Степень и частота развития данного вида осложнений зависят от группы препарата, его дозы, а также длительности применения. Для эффективной терапии необходим правильный подход к диагностике и лечению токсических реакций. Лечение неврологических осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии должно иметь индивидуальный подход ввиду различия механизмов развития и степени токсичности для каждого препарата и пациента.

Проведен обзор данных литературы об основных группах нейротоксических препаратов, механизмах их действия и лечения неврологических осложнений на фоне их применения.

Ключевые слова: нежелательное явление, нейротоксичность, противоопухолевая лекарственная терапия

Для цитирования: Мулюкова Д.М., Сакаева Д.Д. Что мы знаем о нейротоксичности? Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):13–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-13-20>

What do we know about neurotoxicity?

Diana M. Mulyukova, Dina D. Sakaeva

Bashkir State Medical University, Ministry of Health Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Diana Maratovna Mulyukova diana.mulyukova2@yandex.ru

Neurologic symptoms caused by drug antitumor therapy remain a problem. The severity and frequency of development of this type of complications depend on the drug group, dose, and duration of use. Effective treatment requires a proper approach to the diagnosis and treatment of toxic reactions. Therapy of neurologic complications during antitumor drug therapy should be based on personalized approach due to the difference in mechanisms of development and degree of toxicity for each drug and particular patient.

Literature data on the main groups of neurotoxic drugs, mechanisms of their action and treatment of neurological complications during their administration are reviewed.

Keywords: adverse event, neurotoxicity, antitumor drug therapy

For citation: Mulyukova D.M., Sakaeva D.D. What do we know about neurotoxicity? Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):13–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-13-20>

Введение

Изучение и лечение неврологических осложнений при терапии злокачественных новообразований — актуальная проблема современной онкологии. По данным ряда научных исследований, неврологические расстройства при проведении противоопухолевой лекарственной терапии встречаются примерно у 15 % боль-

ных и могут существенно снижать качество жизни пациентов и влиять на их выживаемость.

Для лечащего врача крайне важно распознать неврологические осложнения на ранней стадии их развития и дифференцировать с симптомами, непосредственно связанными с основным заболеванием, а также метастатическим поражением, другими невро-

логическими расстройствами и терапией онкологических заболеваний. Раннее выявление признаков токсичности позволяет быстро купировать неблагоприятные неврологические симптомы, а также избежать необратимых последствий.

В настоящем обзоре описаны общие понятия об основных группах препаратов, вызывающих явления полинейропатии, механизмы их действия, а также методы профилактики и лечения данного вида осложнений.

Общие данные

В большинстве случаев нейротоксический эффект химиотерапии проявляется периферической нейропатией (до 40 %), реже — центральной нейротоксичностью (5 %). Степень выраженности нейропатии, вызванной химиотерапией, обычно зависит от дозы цитостатика и типа пораженного нервного волокна: сенсорного, двигательного или вегетативного.

Чаще всего нейротоксичность вызывают химиотерапевтические препараты группы таксанов (паклитаксел, доцетаксел), алкалоиды барвинка (винкристин), соединения платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин). Из таргетных агентов можно выделить антиангиогенные препараты (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб, эверолимус), ингибиторы EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб), а также ритуксимаб, энзалутамид и др.

Согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v.5.0 выделяют 4 степени градации неврологических осложнений [1]:

I степень — бессимптомные, необходимо только наблюдение, не требуется медицинское вмешательство;

II степень — умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность;

III степень — ярко выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность;

IV степень — жизнеугрожающее состояние, требуется срочное медицинское вмешательство.

Препараты платины

Данная группа цитостатиков представлена 3 поколениями препаратов. Механизм их действия связан с синтезом ДНК путем образования внутри- и межнитевых сшивок ДНК, а также связывания с клеточными мембранами. Производные платины тропны к дорзальным нервным ганглиям и чувствительным нервам [2].

Препарат 1-го поколения — цисплатин — снижает вольтаж активированных кальциевых и натриевых каналов спинных ганглиев. По данным гистологического исследования при нейропатии, вызванной цисплатином, выявлены потеря аксонов и атрофия дорзальных корешков. При длительном применении цисплатина

возникает глиальное замещение задних канатиков спинного мозга. Наиболее часто развивается периферическая полинейропатия в виде дистальных симметричных парестезий, наблюдается снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности при относительной сохранности тактильной и температурной. Потеря проприоцептивной чувствительности может приводить к сенситивной атаксии. Первыми чаще страдают стопы. В некоторых случаях парестезии и потеря чувствительности развиваются уже при достижении кумулятивной дозы 200 мг/м², чаще всего полинейропатия возникает при достижении дозы 400 мг/м². Редко цисплатин вызывает энцефалопатию, которая сопровождается судорогами и очаговыми неврологическими симптомами, включая корковую слепоту [3]. Чаще всего осложнение развивается после внутриартериального введения препарата. Ее следует отличать от метаболической энцефалопатии, которая может возникнуть в результате водной интоксикации, вызванной прегидратацией [4]. Отмечено, что терапия цисплатином значительно снижает концентрацию витамина Е, что, вероятнее всего, может являться одной из причин возникновения неврологической симптоматики. Это подтвердилось в 2 рандомизированных исследованиях, где назначение витамина Е больным, получавшим полихимиотерапию, включающую цисплатин и паклитаксел, заметно снижало частоту развития периферической полинейропатии [5].

Нейротоксичность, возникающая в результате применения карбоплатина, встречается реже, чем при применении цисплатина, у 4–6 % пациентов, и, как правило, протекает в менее тяжелой форме. Риск периферической нейропатии на фоне применения карбоплатина повышается у пациентов старше 65 лет и у ранее получавших цисплатин [6].

При использовании препаратов 3-го поколения развивается сенсорная нейропатия, которая, по некоторым данным, возникает более чем у 90 % пациентов.

Существует 2 типа нейропатии: острое состояние, усугубляющееся при воздействии холода, но проходящее, и более хроническая форма, которая возникает после многократного приема препарата и часто проходит, но не исчезает при прекращении приема. Острая нейротоксичность оксалиплатина может проявиться в течение нескольких часов после приема препарата, поскольку она может усиливаться под воздействием низкой температуры или холодных предметов и обычно проходит в течение нескольких часов или дней. Данный тип зависит от дозы и имеет обратимый характер. На сегодняшний день для диагностики используют специальные шкалы острой оксалиплатиновой нейропатии (табл. 1) [7].

Тяжесть острой оксалиплатиновой нейропатии оценивается на основе числа симптомов: 1–2 симптома — I степень; 3–4 — II степень; 5–8 — III степень;

Таблица 1. Специальная шкала Санofi для оксалиплатина и оксалиплатинспецифичная шкала Леви

Table 1. Oxaliplatin Sanofi specific scale and oxaliplatin-specific Levi scale

Баллы Score	Специальная шкала Санofi для оксалиплатина Oxaliplatin Sanofi specific scale	Оксалиплатинспецифичная шкала Леви Oxaliplatin-specific Levi scale
0	Нет симптомов No symptoms	Нет симптомов No symptoms
1	Парестезия/дизестезия, длящаяся недолго, купируемая, не препятствующая выполнению функций Paresthesia/dysesthesia of short duration, resolvable, not interfering with functioning	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение недели Paresthesia/dysesthesia (cold-induced), fully regressing in a week
2	Парестезия/дизестезия, влияющая на выполнение функций, но не на повседневную активность Paresthesia/dysesthesia interfering with function but not daily activities	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение 21 дня Paresthesia/dysesthesia (cold-induced), fully regressing in 21 days
3	Парестезия/дизестезия, сопровождающаяся болью или функциональными ограничениями и ограничивающая повседневную активность Paresthesia/dysesthesia accompanied by pain or functional impairment that interfere with daily activities	Парестезия/дизестезия с неполной регрессией к 21-му дню Paresthesia/dysesthesia with incomplete regression in 21 days
4	Персистирующая парестезия/дизестезия, инвалидизирующая или жизнеугрожающая Persistent paresthesia/dysesthesia that is disabling or life-threatening	Парестезия/дизестезия с функциональными последствиями Paresthesia/dysesthesia with functional consequences

9–11 – IV степень. В случае I степени нет модификации дозы препарата; II степени – редукция дозы на 25–50 %; ≥III степени – отсрочка или отмена терапии.

Более хронический характер сенсорной нейропатии наблюдался примерно у 50 % пациентов, которые получали оксалиплатин с инфузионным введением 5-фторурацила/лейковорина [6]. К тому же примерно у 10 % пациентов данный патологический процесс сохраняется через 2 года после отмены препарата [8].

Таксаны

Противоопухолевое действие препаратов группы таксанов, представителями которых являются паклитаксел и доцетаксел, обусловлено действием на микротрубочки нейронов и шванновские клетки. Это приводит к аксональной дегенерации и демиелинизации, степень которых коррелирует с длительностью противоопухолевой терапии [2]. Частота возникновения нежелательного явления непосредственно связана с разовой и кумулятивной дозой препарата и может достигать 100 %. В отделении медицинской онкологии университетской больницы Кальяри проведен статистический анализ данных о явлениях полинейропатии на фоне применения данного препарата у пациенток с метастатическим раком молочной железы. Ранняя токсичность наблюдалась у 34,7 % пациенток при дозе 320 мг/м² и у 92,7 % при дозе 960 мг/м² [9]. К неврологическим

проявлениям токсичности таксанов относятся симметричные, преимущественно сенсорные расстройства (обычно онемения) в дистальных отделах конечностей. Как правило, 1-е место занимает поражение ног. В процессе химиотерапии парестезии могут распространяться одновременно на дистальные отделы верхних и нижних конечностей. Регресс нарушений чувствительности наблюдается после завершения химиотерапии. Нейротоксическое действие таксанов усиливается при их применении в сочетании с препаратами платины.

Винкоалкалоиды

Винкоалкалоиды также приводят к развитию токсической лекарственной полинейропатии. Механизм действия препаратов данной группы связан с их способностью препятствовать полимеризации тубулина – структурного белка, ответственного за построение микротубулярных систем клетки. Деполимеризация тубулина микротрубочек митотического веретена, появляющегося во время деления клетки, препятствует формированию последнего, что приводит к остановке митоза в метафазе.

Ярким представителем винкоалкалоидов является винкристин. Нейротоксичный эффект винкрестина зависит от интенсивности и режима дозирования. При высокой интенсивности дозирования 4 мг/м² 1 раз в 3 нед проявления токсичности развиваются уже после

1-го введения. При достижении кумулятивной дозы 16 мг/м² парестезии возникают у 60 % пациентов (у 10 % – серьезные); онемение – у 70 % (у 4 % – серьезное); нейропатическая боль – у 62 % (у 16 % – серьезная); шаткость походки – у 12 %; неустойчивость в позе Ромберга: у 23 % – легкая, у 4 % – значительная; снижение силы разгибателя большого пальца – у 14 %; снижение чувствительности во время укола иглой: у 41 % – легкое, у 4 % – сильное; снижение вибрационной чувствительности – у 19 %. При низкоинтенсивном режиме дозирования 2 мг/м² 1 раз в 3 нед частота развития побочных эффектов ниже, в том числе при достижении одинаковых суммарных доз. При достижении суммарной дозы 8 мг/м² парестезия развивается у 34 % пациентов, онемение – у 43 %, нейропатическая боль – у 14 %. Совокупно оцененные побочные эффекты уменьшаются через месяц после отмены препарата на 7 % при низкой интенсивности дозирования и на 31 % – при высокой [2]. Осложнения со стороны центральной нервной системы встречаются редко, поскольку винкристин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер [10]. Однако в редких случаях он может вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, что приводит к гипонатриемии, спутанности сознания и судорогам. Также могут возникать осложнения со стороны центральной нервной системы, не связанные с синдромом неправильной секреции антидиуретического гормона. К ним относятся судороги, энцефалопатия, обратимая задняя лейкоэнцефалопатия, переходящая корковая слепота, атаксия, атетоз и синдром Паркинсона.

Эти данные подтверждены в 2 исследованиях, в которых наблюдалась высокая распространенность нейропатии у 77,8 и 86,2 % пациентов, получающих данный препарат, что требовало снижения дозы или преждевременного прекращения терапии [11].

Метотрексат

Асептический менингит является наиболее распространенным неврологическим осложнением, связанным с интратекальной терапией метотрексатом [12]. Он возникает у 10–50 % пациентов, принимающих препарат [13]. Симптомы обычно начинаются через 2–4 ч после введения и могут продолжаться в течение 12–72 ч. Нейротоксичность, приводящая к асептическому менингиту, характеризуется головной болью, ригидностью мышц затылка, болью в спине, тошнотой, рвотой, лихорадкой и вялостью. Асептический менингит можно предотвратить, вводя метотрексат вместе с гидрокортизоном или используя пероральные кортикостероиды [14]. Имеются сообщения о том, что пациенты с асептическим менингитом впоследствии без осложнений прошли курс лечения метотрексатом. Основным отсроченным осложнением терапии метотрексатом является лейкоэнцефалопатия [14]. Хотя этот

синдром может быть вызван только интратекальным или высокодозным системным метотрексатом, он усугубляется радиотерапией, особенно если она назначается до или во время лечения метотрексатом.

Причина возникновения лейкоэнцефалопатии до настоящего времени мало изучена. В исследованиях на мышинных моделях установлено, что метотрексат активирует микроглию и астроциты в белом веществе, что приводит к истощению миелообразующих клеток и возникновению стойкого дефицита миелинизации [14]. Результаты исследований также показывают, что генетические полиморфизмы метаболизма метионина, который необходим для миелинизации, могут быть фактором риска нейротоксичности, вызванной метотрексатом.

Отсроченная нейротоксичность метотрексата характеризуется когнитивными нарушениями, которые могут появиться через месяцы или годы после лечения препаратом. Клиническая картина варьирует от легкой неспособности к обучению до тяжелой прогрессирующей деменции, сопровождающейся сонливостью, судорогами, атаксией и гемипарезом [14]. Данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии показывают атрофию головного мозга и диффузные поражения белого вещества. Патологические поражения варьируют от потери олигодендроцитов и глиоза до некротической лейкоэнцефалопатии. Состояние многих пациентов стабилизируется или улучшается после прекращения приема метотрексата. Однако у некоторых течение заболевания может прогрессировать и приводить к смерти.

Моноклональные антитела

Дополнительно можно выделить полинейропатии, связанные с терапией моноклональными антителами. Они играют ключевую роль в лечении различных патологий, в том числе онкологических заболеваний и аутоиммунных расстройств. Несмотря на их терапевтическую пользу, лечение моноклональными антителами также ассоциировано с неврологической токсичностью.

База данных по безопасности FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) содержит 79 022 сообщения о нежелательных явлениях, связанных с использованием моноклональных антител, воздействующих на нервную систему. Наиболее часто упоминались такие препараты, как ритуксимаб, бевацизумаб, деносумаб, ниволумаб и трастузумаб. Зарегистрированы такие нежелательные явления, как головная боль, периферическая нейропатия, головокружение и инсульт. Большая часть сообщений о нежелательных явлениях (85,81 %) относилась к серьезным случаям, и в основном это затрагивало женщин (57,04 %) с уровнем смертности 14,09 %. Такие препараты, как панитумумаб, атезолизумаб, бевацизумаб и трастузумаб, показали значительную связь с возникновением побочных

эффектов. По данным анализа непропорционального представления сигналов выявлены случаи миастении, периферической нейропатии и нейротоксичности при использовании нескольких моноклональных антител, что может служить потенциальными сигналами для дальнейшего изучения [15].

Лечение

Лечение неврологических осложнений, возникающих на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии, проводится врачом-онкологом совместно с врачом-неврологом. Тактика лечения при этом зависит от степени тяжести нейротоксичности и варьирует от снижения дозы препарата до полной отмены терапии (табл. 2) [7].

Имеются клинические рекомендации по неврологическим осложнениям химиотерапии [7]. Стратегия выбора лекарственного средства для лечения периферической нейротоксичности базируется на следующем подходе: первоначально назначается один препарат, и при необходимости его дозировка постепенно увеличивается до максимально переносимого уровня. Если эффективность данного препарата оказывается недостаточной, возможно добавление 2-го средства с иным механизмом действия. В качестве альтернативы также может быть принято решение о полной отмене 1-го препарата с его заменой на другой, относящийся к иной фармакологической группе. Терапию начинают при развитии токсичности \geq II степени. При развитии нейропатии I степени целесообразно проведение консультации невролога [7].

На данный момент единственными изученными препаратами при нейротоксичности являются дулоксетин и венлафаксин. N. Farshchian и соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали, что дулоксетин и венлафаксин оказывали благоприятное воздействие на краниальную, моторную, сенсорную невропатию и невропатическую боль [16].

Дулоксетин подавляет обратный захват серотонина и норадренина (норадренина). Данный препарат

используется для лечения депрессивных расстройств, общего тревожного расстройства и фибромиалгии, а также невропатической боли.

По данным Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), у 231 пациента с периферической нейротоксичностью отмечено уменьшение боли при применении дулоксетина по сравнению с плацебо. В группе больных, принимающих дулоксетин, отметили уменьшение боли 59 % пациентов, а в группе плацебо – 38 %. Рекомендуемая начальная доза препарата составила 30 мг/сут в течение 1 нед, далее – 60 мг/сут внутрь (возможно титрование до 120 мг/сут) [7].

Венлафаксин также является ингибитором обратного захвата серотонина и норадренина. Применяется для лечения невропатической боли в дозе 75–150 мг/сут.

Основываясь на этих данных, мы приводим собственный опыт применения венлафаксина у пациентки при развитии нейротоксичности на фоне длительного применения паклитаксела. Пациентка принимала данный препарат в дозе 75 мг/сут в 2 приема на протяжении 1 мес. На фоне приема препарата отмечала выраженную сонливость и незначительное уменьшение симптомов полинейропатии.

Помимо перечисленных препаратов, защитную роль в борьбе с нейродегенерацией, а также невропатической болью могут выполнять витаминные комплексы для поддержания обмена веществ и препараты для улучшения метаболизма в нервных клетках. К данной группе можно отнести: витамины группы B, такие как пиридоксин в дозе 50–300 мг/сут, тиамин по 100 мг 3 раза в день курсом до 2 мес; витамин E; цитофлавин по 2 таблетки внутрь 2 раза в день курсом 25 дней либо по 20 мл 1 раз в день внутривенно капельно курсом 10 дней; альфа-липоевую кислоту по 600 мг/сут внутривенно или внутрь курсом до 3 мес; цитиколин 0,5–2 г/сут внутривенно 3–7 дней с последующим переходом на прием таблеток внутрь 0,5–2 г/сут до 6 нед терапии; тиоктовую кислоту (октолипен) по 600 мг/сут внутривенно; пентоксифиллин в зависимости от степени выраженности нейропатии: при I степени – по 0,1 г 3 раза в день, при II степени – 5 мл внутривенно капельно.

При нейротоксичности центрального генеза подбор препаратов зависит от симптоматики. Например, противосудорожный препарат карбамазепин предложен в качестве профилактики и терапии острой нейротоксичности на фоне применения оксалиплатина [2]. При стойких неврологических нарушениях необходима госпитализация в специализированный стационар.

Профилактика

Рекомендации по профилактике нейропатии также представлены RUSSCO [7]. Каждый врач до начала противоопухолевой лекарственной терапии должен оповестить пациента о мерах профилактики, которые могут облегчить выраженность осложнений. К ним относят:

Таблица 2. Модификация дозы препарата при периферической нейротоксичности

Table 2. Drug dose modification in peripheral neurotoxicity

Степень нейротоксичности Neurotoxicity grade	Модификация Modification
I	Нет модификации No modification
II	Редукция дозы на 25–50 % Dose reduction by 25–50 %
\geq III	Отсрочка или отмена терапии Therapy postponement or cancellation

- предотвращение ожогов (всегда использовать защитные прихватки);
- предотвращение падений (ходьба с опорой, ношение ортезов, достаточное число поручней в квартире и даже в душе);
- облегчение самообслуживания (эргономика пространства, молния вместо пуговиц, небьющаяся посуда);
- соблюдение рекомендаций врача;
- коррекция терапии сопутствующих неврологических заболеваний (лечение радикулопатии и невропатии отдельных нервов);
- выбор здорового образа жизни, включая физическую активность и сбалансированное питание.

Изучаемые режимы профилактики и лечения

В последние годы большой интерес исследователей вызывают наноматериалы в качестве средства лечения и диагностики онкологических заболеваний. О. Ziv-Polat и соавт. показали, что наночастицы оксида железа можно использовать для продления периода полувыведения и доставки нейротрофических факторов роста, чтобы стимулировать регенерацию и развитие нейронов в дорсальных корешковых ганглиях. В частности, стабильность нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), глиального нейротрофического фактора и фактора роста фибробластов 2 повышалась за счет конъюгации с наночастицами оксида железа и приводила к усилению регенерации нервов в периферической нервной системе [17, 18]. С. D. F. Lopes и соавт. использовали тиолированный триметилхитозан для инкапсуляции и доставки ДНК BDNF избирательно к нейронам периферической нервной системы для регенерации нервов. Наночастицы были связаны с нетоксичным карбоксильным фрагментом столбнячного нейротоксина для обеспечения нацеливания на нейронные клетки и исследовались для доставки плазмидной ДНК, кодирующей BDNF, в модели повреждения периферического нерва. Обработка наночастицами TMCSH-NC/BDNF способствовала высвобождению и значительной экспрессии BDNF в нервных тканях, что привело к более эффективному функциональному восстановлению после повреждения по сравнению с контрольными группами [17, 19].

Препараты на основе липидов являются еще одним перспективным методом терапевтической доставки благодаря их способности инкапсулировать гидрофильные и гидрофобные препараты. Y. C. Kuo и соавт. разработали катионную наночастицу на основе твердого липида для доставки фактора роста нервов в целях усиления нейронной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [17, 20]. В лечении периферической невропатии, вызванной химиотерапией, еще многое предстоит улучшить за счет дальнейшего изучения механизма действия химиотерапии на

периферическую нервную систему и устранения этих изменений с помощью создания новых таргетных терапевтических платформ.

Q. Guan и соавт. разработали наночастицы на основе бычьего сывороточного альбумина, нагруженные паклитакселом и ингибитором Pgp циклоспорином А, которые высвобождали терапевтические вещества при лазерном облучении и генерировали активные формы кислорода для многофункциональных светочувствительных частиц. Эти наночастицы продемонстрировали многообещающую эффективность при лечении рака молочной железы в лабораторных условиях и на мышах *in vivo*, не вызывая у мышей системной токсичности, что указывает на их потенциал в предотвращении периферической невропатии, вызванной паклитакселом [17, 21].

Z. Zeng и соавт. разработали самособирающиеся циклодекстриновые наночастицы, предназначенные для инкапсуляции и доставки антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Циклодекстриновые наночастицы продемонстрировали синергетический эффект, нейтрализуя активные формы кислорода, снижая при этом высвобождение провоспалительных цитокинов и защищая клетки от окислительного стресса. Хотя морфин способен облегчать симптомы невропатической боли, ранее было установлено, что он отрицательно влияет на активность антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутазы [22]. Для минимизации побочных эффектов, связанных с морфином, Y. Kuthati и соавт. разработали мезопористые полидофаминовые наночастицы, содержащие морфин, для лечения невропатической боли на модели крыс *in vivo*. Противоболевое действие 2 препаратов сравнивали, вводя крысам с невропатической болью однократную внутривенную инъекцию 15 мг/кг морфина или наночастицы (эквивалент 15 мг морфина) и измеряя механическую гиперчувствительность к порогу отдергивания лапы [23]. Q. Tran и соавт. создали наночастицы на основе поли(молочно-гликолевой) кислоты, инкапсулированные фексофенадином, для длительного облегчения боли на модели невропатической боли у крыс *in vivo*. Инъекция данных наночастиц снижала болевую чувствительность у крыс с перерезанным спинным нервом в зависимости от дозы. Безболевого периода сохранялся в течение 4 дней, тогда как эффективный период при прямой инъекции фексофенадина составлял 3 ч. Наночастицы, содержащие фексофенадин, способны подавлять активацию микроглии, что соответствует роли макрофагов в иницировании воспалительных процессов, и обеспечивают такую же защитную функцию при предотвращении развития периферической невропатии, как и поляризация макрофагов, благодаря внутренним свойствам наноматериалов [17, 24]. Целе направленное воздействие на активные формы кисло-

рода, поляризация глиальных клеток в направлении противовоспалительного состояния, регенерация сенсорных и двигательных нейронов, а также доставка малых молекул и биологических препаратов с помощью наноматериалов — многообещающие подходы к лечению периферической нейропатии, вызванной химиотерапией.

Результаты недавних исследований показали, что мелатонин, который является регулятором цикла сна и бодрствования, в сочетании с традиционными химиотерапевтическими препаратами смягчает различные побочные эффекты, в том числе хроническую периферическую нейропатию. Более того, мелатонин не только изучался при хронической ишемии головного мозга, но и стал многообещающим средством для лечения невропатий различной этиологии. В исследовании на мышинных моделях изучался нейропротекторный потенциал мелатонина в борьбе с нейропатией, вызванной применением винкристина. В результате сделан вывод, что мелатонин ослабляет вызванную винкри-

стином центральную и периферическую нейропатию у крыс, восстанавливает гистологическую структуру спинного мозга и седалищного нерва, уменьшает активацию глиальных клеток и воспаление спинного мозга, но при этом не снижает цитотоксическое действие препарата на раковые клетки [11].

Заключение

Большинство современных противоопухолевых препаратов могут вызвать явление нейротоксичности. Терапия неврологических осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии должна иметь индивидуальный подход ввиду различия механизмов развития и степени токсичности для каждого препарата и конкретного пациента. Применение профилактических средств может лишь несколько снизить степень нейротоксичности. Именно поэтому диагностика и лечение осложнений химиотерапии являются проблемой, требующей дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
2. Ткаченко Е.В., Андреев В.В., Яценко А.В. и др. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании современных цитостатических препаратов, диагностика и лечение. Постцитостатические полинейропатии: патогенез, клинические проявления, тактика ведения: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. 98 с. Tkachenko E.V., Andreev V.V., Yatsenko A.V. et al. Neurotoxicity as a side effect of administration of modern cytostatic drugs, diagnosis and treatment. Post-cytostatic polyneuropathies: pathogenesis, clinical manifestations, treatment tactics: textbook for doctors and students in the system of higher and continuous professional education. Saint Petersburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2020. 98 p. (In Russ.).
3. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В. и др. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невропатия. Вестник офтальмологии 2020;136(4):156–64. DOI: 10.17116/oftalma2020136041156 Ostroumova O.D., Shikh E.V., Rebrova E.V. et al. Drug-induced toxic optic neuropathy. Vestnik oftalmologii = Russian Annals of Ophthalmology 2020;136(4):156–64. (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2020136041156
4. Ситкали И.В., Колоколов О.В. Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017;13(1):174–80. Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Paraneoplastic neurological syndrome: focus on the involvement of the peripheral nervous system (review). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017;13(1):174–80. (In Russ.).
5. Ватутин Н.Т., Скланная Е.В., Эль-Хатиб М.А. и др. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. Гематология и трансфузиология 2016;61(2):105–9. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109 Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A. et al. Peripheral neuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2016;61(2):105–9. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
6. McWhinney S.R., Goldberg R.M., McLeod H.L. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics Mol Cancer Ther 2009;8(1):10–6. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0840
7. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А. и др. Неврологические осложнения. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):354–64. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-20> Latipova D.H., Andreev V.V., Maslova D.A. et al. Neurological complications. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 2. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):354–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-20>
8. Мещерякова А.В., Зинченко А.А. Химиоиндуцированная полинейропатия как осложнение противоопухолевой терапии. Обзор литературы. Синергия наук 2017;15:500–12. Meshcheryakova A.V., Zinchenko A.A. Chemoendocrine neuropathy as a complication of anticancer therapy. a review of the literature. Sinergiya nauk = Synergy of Sciences 2017;15:500–12. (In Russ.).
9. Cimbro E., Dessi M., Ziranu P. Early taxane exposure and neurotoxicity in breast cancer patients. Support Care Cancer 2024;32(10):709. DOI: 10.1007/s00520-024-08908-2
10. Джаныбекова И. А. Анализ значимости гематоэнцефалического барьера при острой лимфобластной лейкемии и нейрорлейкемии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация 2018;41(4):568–75. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575 Dzhanybekova I.A. Analysis of the significance of blood-brain barrier in acute lymphoblastic leukemia and central nervous system leukemia. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo

- universiteta. Meditsina. Farmatsia = Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy 2018;41(4):568–75. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575. (In Russ.).
11. El-Sawaf E.S., El Maraghy N.N., El-Abhar H.S. et al. Melatonin mitigates vincristine-induced peripheral neuropathy by inhibiting TNF- α /astrocytes/microglial cells activation in the spinal cord of rats, while preserving vincristine's chemotherapeutic efficacy in lymphoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2024;492:117134. DOI: 10.1016/j.taap.2024.117134
 12. Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии. *Вестник новых медицинских технологий* 2019;26(1):112–8. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061 Penzin O.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Results of implementation in the clinical practice the prognostic model for assessing the risk development of mielotoxic complications of chemotherapy. *Vestnyk novykh meditsinskih tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies* 2019;26(1):112–8. (In Russ.). DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061
 13. Fukuda Y., Li Y., Segal R.A. A mechanistic understanding of axon degeneration in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Neurosci* 2017;11:481. DOI: 10.3389/fnins.2017.00481
 14. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS2015. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(4):447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461 Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G. et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large b-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(4):447–61. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461
 15. Kumar N., Kalaiselvan V., Arora M.K. Neuronal toxicity of monoclonal antibodies (mAbs): an analysis of post-marketing reports from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) safety database. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80(11):1685–95. DOI: 10.1007/s00228-024-03727-0
 16. Farshchian N., Alavi A., Heydarheydari S., Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(5):787–93. DOI: 10.1007/s00280-018-3664-y
 17. Nevins S., McLoughlin C.D., Oliveros A. et al. Nanotechnology approaches for prevention and treatment of chemotherapy-induced neurotoxicity, neuropathy, and cardiomyopathy in breast and ovarian cancer survivors. *Small* 2024;20(41):e2300744. DOI: 10.1002/smll.202300744
 18. Ziv-Polat O., Shahar A., Levy I. et al. The role of neurotrophic factors conjugated to iron oxide nanoparticles in peripheral nerve regeneration: *in vitro* studies. *Biomed Res Int* 2014;2014:267808. DOI: 10.1155/2014/267808
 19. Lopes C.D.F., Gonçalves N.P., Gomes C.P. et al. BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury. *Biomaterials* 2017;121:83–96. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.025
 20. Kuo Y.C., Rajesh R. Nerve growth factor-loaded heparinized cationic solid lipid nanoparticles for regulating membrane charge of induced pluripotent stem cells during differentiation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017;77:680–9. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.303
 21. Guan Q., Li Y., Zhang H. et al. Laser-responsive multi-functional nanoparticles for efficient combinational chemo-photodynamic therapy against breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2022;216:112574. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112574
 22. Zeng Z., He X., Li C. et al. Oral delivery of antioxidant enzymes for effective treatment of inflammatory disease. *Biomaterials* 2021;271:120753. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120753
 23. Kuthati Y., Busa P., Tummala S. et al. Mesoporous polydopamine nanoparticles attenuate morphine tolerance in neuropathic pain rats by inhibition of oxidative stress and restoration of the endogenous antioxidant system. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(2):195. DOI: 10.3390/antiox10020195
 24. Tran Q., Pham T.L., Shin H.J. et al. Targeting spinal microglia with fexofenadine-loaded nanoparticles prolongs pain relief in a rat model of neuropathic pain. *Nanomedicine* 2022;44:102576. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102576

Вклад авторов

Д.М. Мулюкова, Д.Д. Сакаева: сбор, анализ и обобщение данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.M. Mulyukova, D.D. Sakaeva: data collection, analysis and synthesis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Д. Сакаева / D.D. Sakaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

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: 09.12.2024. **Принята к публикации:** 20.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.04.2025.

Article submitted: 09.12.2024. **Accepted for publication:** 20.01.2025. **Published online:** 14.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-21-29>

Наследственные болезни и опухоли у детей

С.А. Кулева^{1,2}, А.А. Рязанкина^{1,3}, М.М. Васильева²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41**Контакты:** Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

За последние годы для определения генетической основы опухолей у детей наши возможности по использованию анализа в масштабе генома, включая генотипирование высокой плотности и секвенирование экзома и генома, значительно расширились. В частности, экзомное секвенирование способствовало получению доказательств того, что около 10 % детей и подростков с опухолями имеют генетические варианты мутаций, связанные с предрасположенностью к раку.

В обзоре представлен перечень некоторых генетических вариаций, предрасполагающих к солидным опухолям у детей.

Ключевые слова: дети, наследственная болезнь, опухоль**Для цитирования:** Кулева С.А., Рязанкина А.А., Васильева М.М. Наследственные болезни и опухоли у детей. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):21–9.DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-21-29>

Hereditary diseases and tumors in children

Svetlana A. Kulyova^{1,2}, Alla A. Ryazankina^{1,3}, Maria M. Vasileva²¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia**Contacts:** Svetlana Aleksandrovna Kulyova Kulevadoc@yandex.ru

In recent years, our ability to use genome-wide analyses, including whole-genome and whole-exome sequencing, to determine the genetic basis of pediatric tumors has expanded significantly. In particular, exome sequencing has contributed the evidence that approximately 10 % of children and adolescents with tumors have genetic variant mutations associated with cancer susceptibility.

In this review, we present a list of some genetic variations predisposing children to solid tumors.

Keywords: children, hereditary disease, tumor**For citation:** Kulyova S.A., Ryazankina A.A., Vasileva M.M. Hereditary diseases and tumors in children. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):21–9. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-21-29>

Введение

С внедрением технологий секвенирования ускорилось развитие исследований по выявлению генов, с мутациями которых связаны синдромы предрасположенности к раку [1–3]. Это открывает широкие возможности для генетического тестирования. Теперь ни для кого не секрет, что рак является результатом множественных изменений в ДНК опухолевой клетки, включая точечные мутации, изменение числа копий и подавление экспрессии генов эпигенетическими изменениями [4–6]. Большинство этих отклонений происходят в клетках, которые дают начало опухолевому росту (соматические мутации), и не транслируются по наследству. Лишь небольшое число случаев детских опухолей являются наследственно-обусловленными. Наследственный рак в этом случае подразумевает генетическое изменение, которое передалось ребенку от родителя или представляло собой новую конституциональную мутацию, возникшую в половой клетке до оплодотворения, называемую как событие *de novo* [7, 8].

В 1972 г. А.Г. Knudson выдвинул гипотезу о многоступенчатом мутационном процессе, лежащем в основе малигнизации клетки [9]. Анализируя данные литературы о детских эмбриональных новообразованиях, автор пришел к выводу, что опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спо-

радическими), поскольку первоначальная мутация, необходимая для инициации канцерогенеза, может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. Герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков. Соматическая же мутация унаследованной быть не может. Автор предположил, что герминальная мутация обуславливает наследственную предрасположенность к возникновению злокачественной опухоли, однако для малигнизации клетки единственного мутационного события недостаточно. Необходима как минимум еще одна мутация, которая должна произойти в том же аллеле гомологичной хромосомы, что и первоначальная, но уже на уровне соматической клетки — зиготы или постзиготы. Спустя 11 лет гипотеза о необходимости как минимум 2 мутаций для малигнизации клетки была подтверждена в эксперименте. К настоящему времени известно, что для возникновения трансформированного клеточного клона требуется 5–9 мутаций в разных онкогенах и антионкогенах [10]. Возможно, это происходит благодаря приобретению опухолевыми клетками так называемой генетической нестабильности, выражающейся в их способности к ускоренному мутагенезу.

В целом среди всех наследственных заболеваний можно выделить генные и хромосомные (рис. 1).

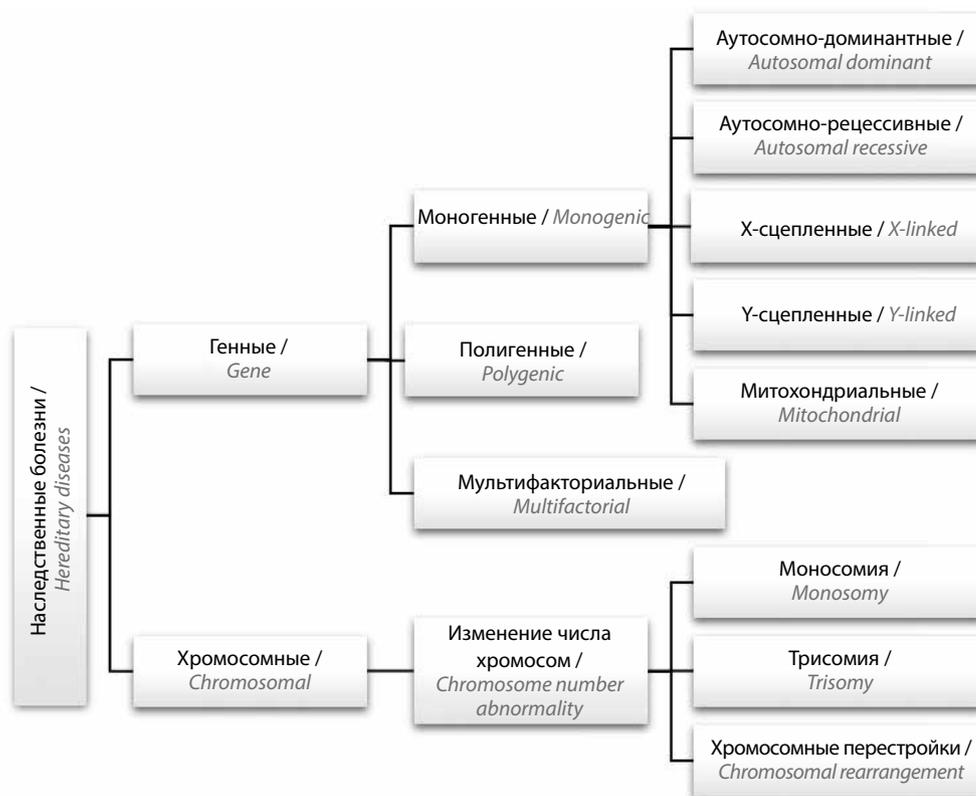


Рис. 1. Наследственные болезни

Fig. 1. Hereditary diseases

Моногенные заболевания

Моногенные заболевания по типу наследования можно разделить на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные и рецессивные, Y-сцепленные (голландрические), митохондриальные [7]. Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные заболевания являются менделирующими, т. е. подчиняются законам Менделя [6]. Наследование митохондриальных заболеваний не подчиняется этим законам, так как митохондрии всегда имеют материнское происхождение. В связи с разным вкладом родителей в механизм наследования X-сцепленные доминантные и рецессивные, а также голландрические заболевания частично не подчиняются законам Менделя.

Конституциональные хромосомные нарушения

Все хромосомные аномалии можно разделить на следующие варианты: делеции, дупликации, транслокации, инверсии, инсерции, появление изохромосом (вследствие аномального деления центромеры), изоцентрических хромосом (вследствие воссоединения 2 поврежденных хромосом), кольцевых хромосом (дефишенси), а также микроаномалии хромосом [11]. Как правило, хромосомные болезни имеют тяжелые клинические проявления и вызывают грубые аномалии развития, которые могут включать дисморфические особенности, врожденные патологии, задержку роста и умственного развития [12]. Большинство хромосомных аномалий возникают в результате ошибок, произошедших во время мужского или женского мейоза, при этом оба родителя имеют нормальное число хромосом, состоящее из 22 пар аутосом и пары половых хромосом. В редких случаях эти нарушения могут возникнуть, если родитель является носителем сбалансированной транслокации и имеет потомство с несбалансированным кариотипом. Благодаря характерным физическим особенностям детей с хромосомными аномалиями у них повышена связь специфических хромосомных нарушений с риском развития злокачественных новообразований [13–15].

Примером хромосомной болезни с нарушением числа соматических хромосом является трисомия по 18-й паре (синдром Эдвардса). У детей с данным заболеванием повышен риск развития опухоли Вильмса (как односторонней, так и двусторонней) [16, 17]. Другим наиболее ярким примером заболевания, вызванного конституциональной хромосомной аномалией, является трисомия по 21-й паре (синдром Дауна), при котором отмечено почти 20-кратное увеличение риска возникновения лейкемии. Трисомия по 21-й паре также является частой находкой в кариотипе лейкозных клеток у пациентов, не имеющих синдрома Дауна. Таким образом, дополнительная хромосома 21, по видимому, относится к числу лейкемогенных, она

может быть приобретена в зародышевой линии или соматически. В общей популяции соотношение подтипов лейкозов характеризуется как 80:20 (лимфоидные:миелоидные), у детей с синдромом Дауна это соотношение меняется в сторону миелоидных лейкозов (60:40). Примерно у 30 % детей с данным синдромом развивается острый мегакариоцитарный лейкоз, демонстрирующий 400-кратное увеличение частоты по сравнению с общей популяцией. В младенчестве у детей с синдромом Дауна может развиваться преходящий миелопролиферативный синдром. У 25 % таких детей миелопролиферативный синдром трансформируется в острый миелоидный лейкоз. Кроме того, у данных пациентов повышена вероятность развития синдрома миелодисплазии, который характеризуется тромбоцитопенией, аномальными мегакариоцитопозом и кариотипом, чаще всего трисомией по хромосоме 8.

Для лейкемии, ассоциированной с синдромом Дауна, характерны соматические мутации в гене *GATA1*; данный факт позволяет предположить, что это раннее событие, вероятно, возникающее внутриутробно. *GATA1* кодирует фактор транскрипции, который необходим для созревания эритроидных клеток и мегакариоцитов. Сам факт наличия хромосомного заболевания является прогностически неблагоприятным при развитии острого лимфобластного лейкоза. Показатель 8-летней выживаемости при остром лимфобластном лейкозе у пациентов с синдромом Дауна составляет 74 ± 2 %, без синдрома — 89 ± 1 % ($p < 0,0001$).

Повышенного риска развития солидных опухолей у детей и взрослых с синдромом Дауна не отмечено.

Аномалии половых хромосом составляют большую группу болезней, возникающую в результате числовых и структурных проблем с X- и Y-хромосомами [18]. Общая частота аномалий достаточно высока: синдром Клайнфельтера (кариотип 47XXY) и синдром Шерешевского–Тернера (кариотип 45X) встречаются в 1 случае на 2000 человек. Из-за отсутствия грубых врожденных аномалий диагноз может быть установлен только в подростковом возрасте. Дети с такими расстройствами имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований [13, 19].

Фенотипически развитая девочка с частичной или полной Y-хромосомой имеет риск развития гонадобластомы. Не являются исключением девочки с синдромами андрогенной резистентности (т. е. тестикулярной феминизации), имеющие кариотип 46XY, дети с дисгенезией гонад, мозаичной формой синдрома Тернера с кариотипом 46XY.

Клинический фенотип мальчиков с кариотипом 47XXY (синдром Клайнфельтера) variabelен и включает высокий рост, бесплодие, недостаточное развитие вторичных половых признаков, гинекомастию. По данным литературы, риск развития внегонадных герминогенных опухолей у таких детей увеличен в 50 раз.

Структурные хромосомные нарушения

Существует группа синдромов, обусловленных незначительным размером (до 5 млн пар оснований), делециями (микроделеционный синдром) или дупликациями (микродупликационный синдром) строго определенных участков хромосом.

Первоначально многие из этих синдромов были описаны как аутосомно-доминантные заболевания (точечные мутации), однако использование современных высоко разрешающих цитогенетических методов позволило установить истинную природу данных заболеваний. Например, ретинобластома может передаваться в результате аутосомно-доминантного типа наследования изменений 1 основания в гене *RBI* или в небольшом проценте случаев ассоциироваться с цитогенетически видимой делецией 13q14 [20–22]. У некоторых пациентов может наблюдаться целый ряд врожденных аномалий, возникающих в результате специфической делеции хромосомы 11p13. Синдром WAGR (Wilms tumor, aniridia, genital anomalies, retardation — опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы, интеллектуальные нарушения) — редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром с частотой заболеваемости от 1:500 000 до 1:1 000 000, который клинически характеризуется сочетанием опухоли Вильмса, аниридии, урогенитальных аномалий и/или гонадобластомы и задержки психомоторного развития [23]. Аниридия чаще развивается у пациентов с делециями WAGR-области, захватывающими локус гена *PAX6*, а нефробластома — в локусе гена *LMO2*. Ген *WT1* расположен на хромосоме 11p13 и кодирует фактор транскрипции, содержащий мотив цинкового пальца, участвующий в регуляции роста и дифференцировке клеток [24, 25]. Конституциональные точечные мутации в области цинкового пальца гена-супрессора *WT1* приводят к синдрому Дениса—Драша. У пациентов с этим синдромом выявляются почечная недостаточность, опухоль Вильмса и псевдогермафродитизм. Это пример, когда полная потеря генного продукта в результате делеции приводит к менее тяжелому заболеванию, чем образование мутантного белка из-за миссенс-мутации. Предполагается, что мутантный белок может оказывать доминантное отрицательное влияние на развитие половых органов [23, 24].

Гипертрофии и ошибки импринтинга

Главными клиническими признаками синдрома Беквита—Видемана являются макроглоссия, омфалоцеле и гигантизм, обнаруживаемые внутриутробно или постнатально. Нередко отмечаются аномалии черепа и лица с развитием гемангиом и пигментных невусов, вертикальные бороздки на мочках и кожные вдавления на задней поверхности ушных раковин, висцеромегалия, цитомегалия коры надпочечников и гипогликемия. Больные имеют предрасположенность к развитию

эмбриональных опухолей, включая нефробластома, рабдомиосаркому, гепатобластома и карциному коры надпочечников [12, 26]. Наиболее частой формой хромосомного дисбаланса при синдроме Беквита—Видемана является частичная трисомия сегмента 11p15.5 с дупликацией отцовского происхождения. У 20 % больных выявляется мозаичная отцовская изодисомия хромосомы 11 [27–29]. Реже развитие синдрома обусловлено эпигенетическими нарушениями, в результате которых происходят потеря импринтинга и, как следствие, биаллельная экспрессия импринтированного гена *IGF2* (инсулиноподобный фактор роста 2). В этом случае однородительская дисомия или какие-либо хромосомные перестройки у больных не выявляются.

Синдром Протея (парциальный гигантизм) — мультисистемное заболевание, характеризующееся асимметричными, непропорциональными гипертрофиями, нарушением регуляции отложения жировой ткани с образованием липом и очаговыми жировыми отложениями, липогипоплазией, характерным церебриформным невусом соединительной ткани («мокасиновые стопы»), обычно присутствующим на подошвах ног, костными аномалиями и умственной отсталостью или неврологическими нарушениями. Мозаичная мутация гена киназы *AKT* (обычно миссенс-изменение с.49G>A, р.Glu17Lys), обнаруживаемая лишь в небольшой части клеток пациента, является причинным генетическим поражением у пациентов с синдромом Протея. Функциональные изменения *AKT* приводят к нарушению регуляции клеточного роста, что объясняет характерный мультисистемный фенотип избыточного роста. У пациентов с синдромом Протея, в отличие от детей с другими синдромами избыточного роста, не развиваются злокачественные новообразования, хотя доброкачественные поражения жировой ткани встречаются чрезвычайно часто [30].

Детский синдром Сотоса (синдром церебрального гигантизма) характеризуется макроцефалией, высоким ростом, задержкой развития и дисморфизмом лица. Заболевание вызвано мутациями *de novo* в гене *NSD1* (белок 1 домена SET, связывающий ядерный рецептор), который располагается на хромосоме 5 и кодирует последовательность одного из факторов транскрипции [31, 32]. Синдром Симпсона—Голаби—Бемеля является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся скелетными, сердечными, почечными и черепно-лицевыми пороками развития [33]. При данных синдромах наблюдаются генерализованный избыточный рост, а также риск возникновения широкого спектра опухолей, например нефробластомы, гонадобластомы, нейробластомы и гепатобластомы. Существует 2 основных типа синдрома Симпсона—Голаби—Бемеля, каждый из которых связан с мутациями определенного гена. При синдроме 1-го типа наблюдаются мутации

гена глипикана 3 (*GPC3*), который повсеместно экспрессируется в мезодермальных тканях. При синдроме 2-го типа предполагается появление мутации в гене *CXORF5*, который является частью комплекса *BRCA1/2*. Механизм, с помощью которого изменения этого гена могут привести к раковому фенотипу, недостаточно описан.

Аутосомно-доминантные нарушения

Аутосомно-доминантные синдромы охватывают большинство семей с моногенными заболеваниями; с ними также связан повышенный риск развития рака как в детстве, так и во взрослом возрасте [34, 35]. К особенностям аутосомно-доминантного наследования относится равная передача гетерозиготной мутации от отца или матери к сыну или дочери. Часто наблюдаются смена поколений и переменное выражение расстройства внутри семьи с «пропущенными» поколениями (на фенотипическом уровне) из-за неполной пенетрантности. Пенетрантность определяется как вероятность того, что у человека, унаследовавшего мутацию, разовьется рассматриваемое заболевание [36]. При синдромах предрасположенности к онкопатологии заболевший ребенок часто оказывается первым в семье, несущим мутантный ген. Такая ситуация возникает в результате того, что ребенок несет гетерозиготную мутацию *de novo* в доминантном гене предрасположенности. Например, 80 % детей с двусторонней ретинобластомой не имеют семейного анамнеза этого заболевания [37, 38]. По мере развития геномных технологий, включая полноэкзомное и полногеномное секвенирование, улучшается диагностика наследственных форм рака даже при отсутствии семейного анамнеза.

Ретинобластома

Изучая данную патологию, А. Knudson предположил, что двусторонняя ретинобластома представляет собой наследственную форму и у таких пациентов уже есть 1 удар или мутация. Наследственные формы ретинобластомы возникают раньше, и двусторонние и множественные первичные опухоли встречаются значительно чаще.

Однако переменная экспрессия приводит к тому, что примерно 15 % пациентов с односторонней ретинобластомой также имеют конституциональную мутацию. Еще более легкая форма, ретинома или ретиноцитомы, которая спонтанно регрессирует, может наблюдаться у здоровых взрослых. Примерно у 10 % людей с зародышевой мутацией *RBI* ретинобластома не развивается [39–41]. Однако пенетрантность варьирует в зависимости от семейной истории, причем специфические мутации (часто миссенс-изменения или аномалии сплайсинга) приводят к тому, что носители мутации имеют более высокий уровень пенетрантности [42]. В таких семьях наблюдается аттенуированная ретинобластома. Лица, имеющие герминальные мутации в гене *RBI*, находятся в группе повышенного риска развития других первичных опухолей, в том числе остеосаркомы и меланомы у детей и лейомиосаркомы у взрослых. Риск развития 2-го новообразования у пациентов, выживших после терапии двусторонней ретинобластомы, к 50 годам составляет 48 % [43]. Лишь немногие люди в данной когорте получают лучевую терапию, что подтверждает существенный риск вторичного (неиндуцированного) рака у всех пациентов с двусторонней ретинобластомой. Для развития ретинобластомы требуется потеря обеих копий (т. е. 2 совпадения) гена *RBI* (рис. 2).

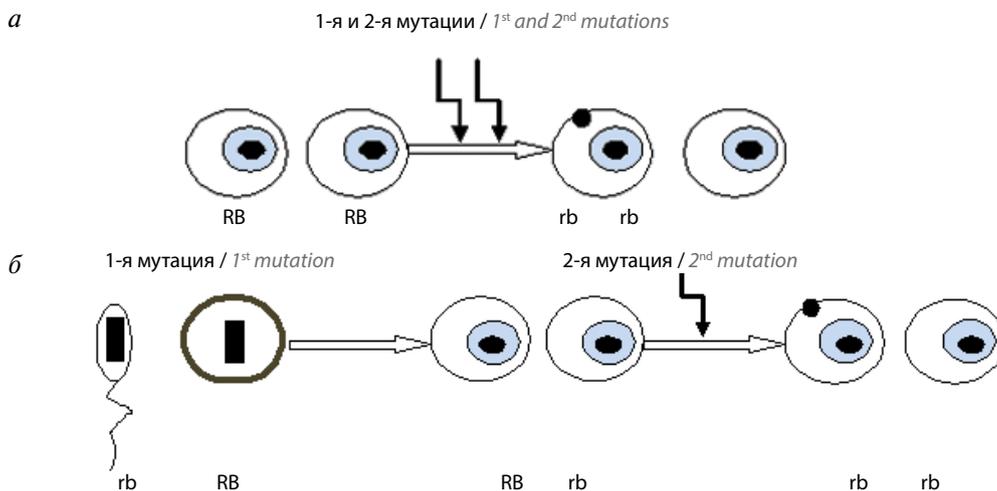


Рис. 2. Молекулярно-генетический механизм ненаследственной ретинобластомы: а — обе мутации происходят в соматической клетке; б — 1-я мутация передается через половые клетки, 2-я происходит в соматических клетках

Fig. 2. Molecular and genetic mechanism of non-hereditary retinoblastoma: а — both mutations occur in a somatic cell; б — 1st mutation is transmitted through reproductive cells, 2nd occurs in somatic cells

При семейной форме наследуется мутация в 1 гене *RBI*, поэтому все клетки организма имеют только 1 нормальный аллель. Если в процессе развития эта нормальная копия мутирует или теряется, то контроль клеточного цикла нарушается и может развиваться ретинобластома. Наиболее распространенными механизмами потери 2-й копии являются потеря всей хромосомы, большие делеции и конверсия гена, обычно приводящая к потере гетерозиготности для маркеров вблизи локуса *RB*. Также может произойти подавление гена путем эпигенетического метилирования промотора *RBI*. У взрослых, перенесших одностороннюю ретинобластому, положительный результат анализа крови на мутацию обнаруживается примерно в 12 % случаев и считается информативным для наследственной формы ретинобластомы и существенного риска развития опухоли у будущих детей [40, 42]. И наоборот, если результаты комплексного анализа крови *RBI* отрицательные, то риск развития ретинобластомы у каждого потомка колеблется от 0,5 до 1 %. Если документально подтверждается, что ребенок не является носителем конституциональной мутации *RBI*, тогда 1) риск развития вторых злокачественных новообразований у него минимальный; 2) проводимая у него лучевая терапия связана с меньшей вероятностью развития индуцированных опухолей; 3) у его родителей имеется незначительный риск рождения еще одного ребенка с ретинобластомой.

Наследственные мутации *TP53*, синдром Ли–Фраумени и варианты его фенотипов

В 1969 г. Фредерик Ли и Джозеф Фраумени сообщили о синдроме наследственной предрасположенности к раку на основании характеристики 4 семей, в которых в раннем возрасте возникли по ≥ 2 случаев сарком [44]. Список опухолей, входящих в синдром Ли–Фраумени, включает пременопаузальный рак молочной железы, лейкемию, аденокарциному, рак желудка, лимфому, колоректальный рак и рак легкого с ранним началом [45].

Ген *TP53* – опухолевый онкосупрессор, включающий 11 экзонов. Он кодирует белок, вовлеченный в различные процессы клеточного цикла (контроль, гомеостаз, апоптоз, репарация ДНК и др.).

Для синдрома Ли–Фраумени выделяют критерии Шомпре [46, 47]:

- 1) наличие саркомы мягких тканей, остеосаркомы, опухоли центральной нервной системы, рака молочной железы, карциномы коры надпочечника у пациента в возрасте до 46 лет, а также кровного родственника 1-й или 2-й линии родства (мать, отец, сестра, брат, тетя, дядя, бабушка или дедушка), у которого установлен один из указанных диагнозов в возрасте до 56 лет;

- 2) наличие нескольких онкологических диагнозов из перечисленных в п. 1 в возрасте до 46 лет;
- 3) установленный диагноз аденокарциномы, карциномы сосудистого сплетения или рабдомиосаркомы эмбрионального анапластического подтипа в любом возрасте;
- 4) рак молочной железы, выявленный в возрасте до 31 года.

Мутации в гене *TP53* могут как инициировать начальный этап канцерогенеза в случае герминальной природы синдрома, так и возникать и отбираться в ходе опухолевого прогрессирования в случае спорадической формы опухоли, при этом новообразование становится более агрессивным и химиорезистентным [48–50]. Мутации могут появляться во всем гене, хотя в основном ограничены высококонсервативными областями. Для гена *TP53* более характерны миссенс-замены (75 %). Другие изменения включают вставки и делеции со сдвигом рамки (9 %), нонсенс-мутации (7 %), синонимичные замены (5 %). У некоторых пациентов опухоли не демонстрируют потерю гетерозиготности и считается, что мутация *TP53* действует в доминантно-отрицательной форме. Фенотип рака при синдроме Ли–Фраумени весьма разнообразен, а корреляции генотип:фенотип при мутации *TP53* четко не описаны – сообщается только о нескольких эффектах генетических модификаторов [51]. В частности, средний возраст возникновения опухолей значительно меньше у носителей мутации *TP53*, имеющих аллель G MDM2 SNP309, по сравнению с теми, кто гомозиготен по этой аллели. Аналогичным образом носители аллели аргинина кодона 72 *TP53* имеют более раннее начало развития опухоли, чем те, кто несет гомозиготный аллель пролина. Совокупная комбинация статуса кодонов 72 SNP309 и TP53 MDM2, длины теломера в клетках периферической крови и, возможно, специфических мутаций *TP53* может в конечном итоге использоваться в качестве прогностического биомаркера типа рака и возраста начала заболевания при синдроме Ли–Фраумени [51].

Наследование изменения в процессинге микроРНК: *DICER1*

Появление новых платформ для открытия генов, а также распознавание новых фенотипов привели к описанию новых наследственных синдромов. Один из них, синдром *DICER1*, характеризуется фенотипической ассоциацией характерных дизонтогенетических, гиперпластических процессов или явно злокачественных опухолей [52]. Наиболее частой из них является плевропульмональная бластома. Другие проявления включают опухоли яичников из клеток Сертоли–Лейдига, узловую гиперплазию щитовидной железы, бластому гипофиза, пинеобластому, папиллярный и фолликулярный рак

щитовидной железы, рабдомиосаркому шейки матки, кистозную нефрому и опухоль Вильмса [53–55].

Ген *DICER1* расположен на хромосоме 14q32.13 и кодирует белок массой около 200 кДа — эндорибонуклеазу семейства РНКаз III, участвующую в процессе производства и созревания большинства микроРНК. Являясь цитоплазматическим регулятором экспрессии генов, микроРНК осуществляет посттранскрипционную регуляцию матричной РНК посредством ее деградации или трансляционной репрессии (РНК-индуцированный комплекс молчания). Инактивация *DICER1* не подчиняется двухударной теории А. Knudson и происходит посредством уникального механизма: первоначальная инактивирующая мутация уменьшает вдвое количество белка *DICER1* дикого типа, за ней следует 2-й удар (часто миссенс-мутация), который специфически устраняет продукцию 5'-зрелых микроРНК [56, 57]. Пенетрантность заболевания сильно варьирует, и многие патологические процессы в мутированном организме вялотекущие. Но в детском возрасте возможно появление таких злокачественных опухолей, как плевропульмональная бластома и пинеобластома [55, 57].

Заключение

Ранее считалось, что 4–10 % случаев злокачественных опухолей у детей являются результатом наслед-

ственных генетических мутаций. Однако в настоящее время уже доказано, что эта цифра несколько занижена. В педиатрической практике разработаны и применяются ДНК-тесты для выявления большого числа нераковых состояний, включая муковисцидоз, мышечную дистрофию, гемофилию [58]. Растет доступность методов репродуктивного тестирования, объединяя пренатальную и преимплантационную генетическую диагностику [59]. Многие генетические синдромы, например синдромы Беквита–Видемана, Костелло, анемия Фанкони, синдромы Горлина, Нуна, Ли–Фраумени и др., характеризуются генетической и/или аллельной гетерогенностью и связаны с риском развития различных типов опухолей у детей [60]. Технические аспекты тестирования и интерпретации генов предрасположенности к раку очень сложны. Некоторые тесты на редкие заболевания доступны только при включении пациента в клинические исследования.

К сожалению, дети с наследственными болезнями имеют неблагоприятный для жизни прогноз. Проведение генетических тестов и их правильная интерпретация могут привести к изменению диагностической оценки с прицельным вниманием к стратификации пациентов по группам риска развития злокачественных опухолей, а также модификации клинического ведения такого пациента с акцентом на улучшение качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sweet-Cordero E.A., Biegel J.A. The genomic landscape of pediatric cancers: implications for diagnosis and treatment. *Science* 2019;363(6432):1170–5. DOI: 10.1126/science.aaw3535
- Gröbner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J. et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers [published correction appears in *Nature* 2018;559(7714):E10]. *Nature* 2018;555(7696):321–7. DOI: 10.1038/nature25480
- Zhang J., Walsh M.F., Wu G. et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
- Akhavanfar S., Padmanabhan R., Yehia L. et al. Comprehensive germline genomic profiles of children, adolescents and young adults with solid tumors. *Nat Commun* 2020;11(1):2206. DOI: 10.1038/s41467-020-16067-1
- Postema F.A.M., Hopman S.M.J., Hennekam R.C., Merks J.H.M. Consequences of diagnosing a tumor predisposition syndrome in children with cancer: a literature review. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(1). DOI: 10.1002/psc.26718
- Bamshad M.J., Ng S.B., Bigham A.W. et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011;12(11):745–55. DOI: 10.1038/nrg3031
- Ballinger M.L., Goode D.L., Ray-Coquard I. et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1261–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30147-4
- Musa J., Grünewald T.G.P. Interaction between somatic mutations and germline variants contributes to clinical heterogeneity in cancer. *Mol Cell Oncol* 2020;7(1):1682924. DOI: 10.1080/23723556.2019.1682924
- Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68(4):820–3. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820
- Brodeur G.M., Nichols K.E., Plon S.E. et al. Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):e1–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0702
- Scott R.H., Stiller C.A., Walker L. et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43(9):705–15. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723
- Scott R.H., Douglas J., Baskcomb L. et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 2008;40(11):1329–34. DOI: 10.1038/ng.243
- Maas S.M., Vansenne F., Kadouch D.J. et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith–Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A* 2016;170(9):2248–60. DOI: 10.1002/ajmg.a.37801
- Scollon S., Anglin A.K., Thomas M. et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Couns* 2017;26(3):387–434. DOI: 10.1007/s10897-017-0077-8
- Hameed M., Mandelker D. Tumor syndromes predisposing to osteosarcoma. *Adv Anat Pathol* 2018;25(4):217–22. DOI: 10.1097/PAP.000000000000190
- Treger T.D., Chowdhury T., Pritchard-Jones K., Behjati S. The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(4):240–51. DOI: 10.1038/s41581-019-0112-0
- Mahamdallie S., Yost S., Poyastro-Pearson E. et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing

- study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(5):322–31. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5
18. Astuti D., Morris M.R., Cooper W.N. et al. Germline mutations in *DIS3L2* cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. *Nat Genet* 2012;44(3):277–84. DOI: 10.1038/ng.1071
 19. Shuman C., Smith A.C., Steele L. et al. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet A* 2006;140(14):1497–503. DOI: 10.1002/ajmg.a.31323
 20. Dommering C.J., Mol B.M., Moll A.C. et al. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet* 2014;51(6):366–74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102264
 21. Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15021. DOI: 10.1038/nrdp.2015.21
 22. Lohmann D.R., Gallie B.L. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;129C(1):23–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.30024
 23. Кулева С.А., Имянитов Е.Н. Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика. *Онкопедиатрия* 2017;4(4):283–9. DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814
Kulyova S.A., Imyanitov E.N. Wilm's tumor: syndrome-based and molecular diagnostics. *Onkopediatria* 2017;4(4):283–9. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814
 24. Segers H., Kersseboom R., Alders M. et al. Frequency of *WT1* and 11p15 constitutional aberrations and phenotypic correlation in childhood Wilms tumour patients. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3249–56. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.008
 25. Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984–8. DOI: 10.1542/peds.2004-0467
 26. Weksberg R., Nishikawa J., Caluseriu O. et al. Tumor development in the Beckwith–Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of *KCNQ1OT1*. *Hum Mol Genet* 2001;10(26):2989–3000. DOI: 10.1093/hmg/10.26.2989
 27. Smith A.C., Squire J.A., Thorner P. et al. Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4(6):550–8. DOI: 10.1007/s10024001-0110-6.
 28. Pappas J.G. The clinical course of an overgrowth syndrome, from diagnosis in infancy through adulthood: the case of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2015;45(4):112–7. DOI: 10.1016/j.cppeds.2015.03.001
 29. Cooper W.N., Luharia A., Evans G.A. et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;13(9):1025–32. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201463
 30. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes [published correction appears in *Nature* 2014;510(7503):176]. *Nature* 2014;505(7483):302–8. DOI: 10.1038/nature12981
 31. Nance M.A., Neglia J.P., Talwar D. et al. Neuroblastoma in a patient with Sotos' syndrome. *J Med Genet* 1990;27(2):130–2. DOI: 10.1136/jmg.27.2.130
 32. Fagali C., Kok F., Nicola P. et al. MLPA analysis in 30 Sotos syndrome patients revealed one total *NSD1* deletion and two partial deletions not previously reported. *Eur J Med Genet* 2009;52(5):333–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.07.001
 33. Cottureau E., Mortemousque I., Moizard M.P. et al. Phenotypic spectrum of Simpson–Golabi–Behmel syndrome in a series of 42 cases with a mutation in *GPC3* and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C(2):92–105. DOI: 10.1002/ajmg.c.31360
 34. Ripperger T., Bielack S.S., Borkhardt A. et al. Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017;173(4):1017–37. DOI: 10.1002/ajmg.a.38142
 35. Gambale A., Russo R., Andolfo I. et al. Germline mutations and new copy number variants among 40 pediatric cancer patients suspected for genetic predisposition. *Clin Genet* 2019;96(4):359–65. DOI: 10.1111/cge.13600
 36. Dehainault C., Garancher A., Castéra L. et al. The survival gene *MED4* explains low penetrance retinoblastoma in patients with large *RB1* deletion. *Hum Mol Genet* 2014;23(19):5243–50. DOI: 10.1093/hmg/ddu245
 37. Taylor M., Dehainault C., Desjardins L. et al. Genotype–phenotype correlations in hereditary familial retinoblastoma. *Hum Mutat* 2007;28(3):284–93. DOI: 10.1002/humu.20443
 38. Imperatore V., Pinto A.M., Gelli E. et al. Parent-of-origin effect of hypomorphic pathogenic variants and somatic mosaicism impact on phenotypic expression of retinoblastoma. *Eur J Hum Genet* 2018;26(7):1026–37. DOI: 10.1038/s41431-017-0054-6
 39. Rushlow D.E., Mol B.M., Kennett J.Y. et al. Characterisation of retinoblastomas without *RB1* mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 2013;14(4):327–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7
 40. Chen Z., Moran K., Richards-Yutz J. et al. Enhanced sensitivity for detection of low-level germline mosaic *RB1* mutations in sporadic retinoblastoma cases using deep semiconductor sequencing. *Hum Mutat* 2014;35(3):384–91. DOI: 10.1002/humu.22488
 41. Amirano S., Marozza A., Somma S. et al. Next generation sequencing in sporadic retinoblastoma patients reveals somatic mosaicism. *Eur J Hum Genet* 2015;23(11):1523–30. DOI: 10.1038/ejhg.2015.6
 42. Cygan K.J., Soemedi R., Rhine C.L. et al. Defective splicing of the *RB1* transcript is the dominant cause of retinoblastomas. *Hum Genet* 2017;136(9):1303–12. DOI: 10.1007/s00439-017-1833-4
 43. Mendoza P.R., Grossniklaus H.E. The biology of retinoblastoma. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;134:503–16. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.012
 44. Correa H. Li–Fraumeni syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5(2):84–8. DOI: 10.1055/s-0036-1579759
 45. Villani A., Shore A., Wasserman J.D. et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li–Fraumeni syndrome: 11-year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1295–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2
 46. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C. et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020;28(10):1379–86. DOI: 10.1038/s41431-020-0638-4
 47. Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M. et al. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
 48. Sherborne A.L., Lavergne V., Yu K. et al. Somatic and germline *TP53* alterations in second malignant neoplasms from pediatric cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2017;23(7):1852–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0610
 49. Mirabello L., Yeager M., Mai P.L. et al. Germline *TP53* variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7):d101. DOI: 10.1093/jnci/djv101
 50. Birch J.M., Alston R.D., McNally R.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline *TP53* mutations. *Oncogene* 2001;20(34):4621–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1204621
 51. Ognjanovic S., Olivier M., Bergemann T.L., Hainaut P. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. *Cancer* 2012;118(5):1387–96. DOI: 10.1002/encr.26390
 52. De Kock L., Wu M.K., Foulkes W.D. Ten years of *DICER1* mutations: provenance, distribution, and associated phenotypes. *Hum Mutat* 2019;40(11):1939–53. DOI: 10.1002/humu.23877

53. De Kock L., Geoffrion D., Rivera B. et al. Multiple DICER1-related tumors in a child with a large interstitial 14q32 deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2018;57(5):223–30. DOI: 10.1002/gcc.22523
54. McCluggage W.G., Apellaniz-Ruiz M., Chong A.L. et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the ovary and fallopian tube: rare neoplasms associated with germline and somatic DICER1 mutations. *Am J Surg Pathol* 2020;44(6):738–47. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001442
55. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P. et al. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol* 2022;35(1):4–22. DOI: 10.1038/s41379-021-00905-8
56. Palculict T.B., Ruteshouser E.C., Fan Y. et al. Identification of germline DICER1 mutations and loss of heterozygosity in familial Wilms tumour. *J Med Genet* 2016;53(6):385–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103311
57. Doros L., Yang J., Dehner L. et al. DICER1 mutations in embryonal rhabdomyosarcomas from children with and without familial PPB-tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(3):558–60. DOI: 10.1002/psc.24020
58. Yin R., Kwok C.K., Zheng J. Whole genome sequencing analysis. In: *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. Eds.: S. Ranganathan, M. Gribskov, K. Nakai, C. Schönbach. Academic Press, 2019. Pp. 176–183.
59. Tam V., Patel N., Turcotte M. et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2019;20(8):467–84. DOI: 10.1038/s41576-019-0127-1
60. Parsons D.W., Roy A., Yang Y. et al. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(5):616–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5699

Вклад авторов

С.А. Кулева: разработка идеи, написание текста статьи;

А.А. Рязанкина: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, окончательное одобрение статьи;

М.М. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы несут ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части статьи.

Authors' contributions

S.A. Kulyova: idea development, article writing, final article approval;

A.A. Ryazankina: review of publications on the article topic, scientific editing, final article approval;

M.M. Vasileva: review of publications on the article topic, final article approval.

All the authors are responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Кулева / S.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

А.А. Рязанкина / A.A. Ryazankina: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>

М.М. Васильева / M.M. Vasileva: <https://orcid.org/0009-0000-1190-7220>

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: 16.12.2024. **Принята к публикации:** 23.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.04.2025.

Article submitted: 16.12.2024. **Accepted for publication:** 23.01.2025. **Published online:** 14.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-30-43>

Управление токсичностью, ассоциированной с применением селуметиниба у детей с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами

Ю.В. Диникина, Н.С. Дехтярева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2***Контакты:** Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Согласно статистическим данным крупных исследований, нейрофиброматоз является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний, ассоциированных с опухолевым синдромом, встречаемость которого среди населения составляет 1/3000–1/6000 случаев. Среди доброкачественных новообразований, характерных для нейрофиброматоза 1-го типа, наиболее часто встречаются кожные и плексиформные нейрофибромы, составляя в совокупности до 95 % всех доброкачественных опухолей, ассоциированных с данным заболеванием.

Многообещающие результаты в лечении неоперабельных симптоматических плексиформных нейрофибром продемонстрировал препарат селуметиниб – селективный ингибитор митогенактивируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типов. Общая доля пациентов с объективным ответом достигла 68 %. В 2021 г. препарат прошел государственную регистрацию и включен в государственный реестр лекарственных средств. Развитие клинически значимых нежелательных явлений на фоне специфической терапии может являться причиной отмены селуметиниба, снизить приверженность пациентов к терапии и, как следствие, отрицательно влиять на общую эффективность лечения.

Представлен обзор профиля нежелательных явлений селуметиниба, методов их профилактики и лечения на основании существующих международных рекомендаций.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, плексиформная нейрофиброма, таргетная терапия, токсичность

Для цитирования: Диникина Ю.В., Дехтярева Н.С. Управление токсичностью, ассоциированной с применением селуметиниба у детей с нейрофиброматозом 1-го типа и плексиформными нейрофибромами. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):30–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-30-43>

Management of selumetinib-associated toxicity in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas

Yulia V. Dinikina, Nadezhda S. Dekhtyareva*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia***Contacts:** Yulia Valerevna Dinikina dinikina_yuv@almazovcentre.ru

According to the statistics of major studies, neurofibromatosis is one of the most common genetic diseases associated with tumor syndrome with incidence rate of 1 case per 3000–6000 people. The most common benign neoplasms typical for neurofibromatosis type 1 are plexiform and cutaneous neurofibromas which amount to up to 95 % of all NF1-associated benign tumors.

Selumetinib is a selective mitogen-activated protein kinase types 1 and 2 inhibitor which showed promising results in the treatment of inoperable symptomatic plexiform neurofibromas. Objective response rate for selumetinib was 68 %. In 2021, selumetinib was registered in the Russian Federation and included into the State Register of Medicinal Remedies. It is important to consider that development of clinically significant adverse events during this therapy can cause drug discontinuation, reduce patients' adherence to therapy and as a result negatively affect the overall treatment effectiveness.

The article presents a review of adverse events of selumetinib, their prevention and treatment options based on the current international guidelines.

Keywords: neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibroma, targeted therapy, toxicity

For citation: Dinikina Yu.V., Dekhtyareva N.S. Management of selumetinib-associated toxicity in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):30–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-30-43>

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) имеет характеристики мультисистемного генетически детерминированного моногенного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, 100 % пенетрантностью и широкой вариабельностью экспрессивности [1]. Существует высокая (до 42 %) частота мутаций *de novo*, что объясняется очень большими размерами гена *NF1* и его сложной структурной организованностью [2]. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, частота встречаемости НФ1 варьирует в пределах 1 случая на 2–3 тыс. населения [3]. Однако истинная распространенность по-прежнему неизвестна с учетом низкой выявляемости среди пациентов, имеющих легкую форму заболевания, а также возраст-зависимого появления специфических симптомов, что в ряде случаев определяет позднюю постановку диагноза [4, 5].

Ген-супрессор опухолевого роста *NF1* расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q11.2) и кодирует синтез белка нейрофибромина. Нейрофибромин является отрицательным регулятором клеточной пролиферации, роста, дифференцировки и миграции клеток при участии киназы RAS/ее аналогов по сигнальному пути RAS-MAPK, тем самым контролируя ее роль в каскаде событий онкогенеза [6]. Нейрофибромин продуцируется многими тканями в организме человека, однако наибольший уровень его экспрессии обнаружен в нервных клетках и специализированных клетках нейроглии (олигодендроциты и шванновские клетки), что, в частности, определяет и наиболее характерные фенотипические проявления заболевания [7]. Помимо кожных, неврологических, эндокринных, ортопедических нарушений, у пациентов с НФ1 имеет место повышенный риск развития опухолевых заболеваний, сохраняющийся на протяжении всей жизни. Патогенез опухолевого синдрома определяется как двухударная модель, при этом 1-м событием является мутация зародышевой линии в гене *NF1*, а 2-м — соматическая мутация, приводящая к биаллельной инактивации гена *NF1* в клетках опухоли [8].

Подходы к оказанию помощи пациентам с НФ1 основываются на принципах мультидисциплинарности, своевременности, пациент-ориентированности, направлены на максимально возможное улучшение ка-

чества и продолжительности жизни. Определяющее значение имеют динамический мониторинг заболеваний, в том числе опухолевых, и их клинически значимых симптомов, а также персонализированный выбор наиболее эффективных методов их коррекции.

Одним из частых проявлений НФ1, особенно у пациентов детского возраста, являются плексиформные нейрофибромы (ПН). Они представляют собой доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов, частота встречаемости которых находится в пределах 25–40 % [9]. Наиболее частая локализация — области головы и конечностей, тем не менее характерна высокая вариабельность. ПН в большинстве случаев демонстрируют диффузный инфильтративный рост с вовлечением в патологический процесс нервных узлов и сплетений, распространением в окружающие ткани с высокой вероятностью развития неврологической симптоматики. Клинические проявления ПН зависят от ее размеров и локализации, однако для большей части случаев характерны болевой синдром, нарушение функции, косметический дефект [10]. При этом симптомы ПН не всегда имеют прямую связь с размерами опухоли, а в большей степени определяются ее локализацией. В ряде случаев (10–15 %) ПН могут подвергаться трансформации в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, склонных к метастазированию и имеющих крайне неблагоприятный прогноз с 5-летней общей выживаемостью <50 % [11, 12].

До недавнего времени единственным методом лечения ПН являлось хирургическое удаление. Однако такие факторы, как высокая васкуляризация, диффузный характер роста, определяющие отсутствие четких границ, большие размеры и сложная локализация ПН, являются причиной высокой частоты их нерезектабельности и последующего продолженного роста.

В июне 2021 г. в России для лечения симптоматических неоперабельных ПН у детей старше 3 лет с НФ1 одобрен селуметиниб — пероральный селективный ингибитор митогенактивируемой протеинкиназы (МЕК) 1-го и 2-го типов [13]. Механизм действия селуметиниба заключается в ингибировании активности МЕК и сигнального пути RAF-МЕК-ERK, что может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых он активирован (рис. 1) [14].

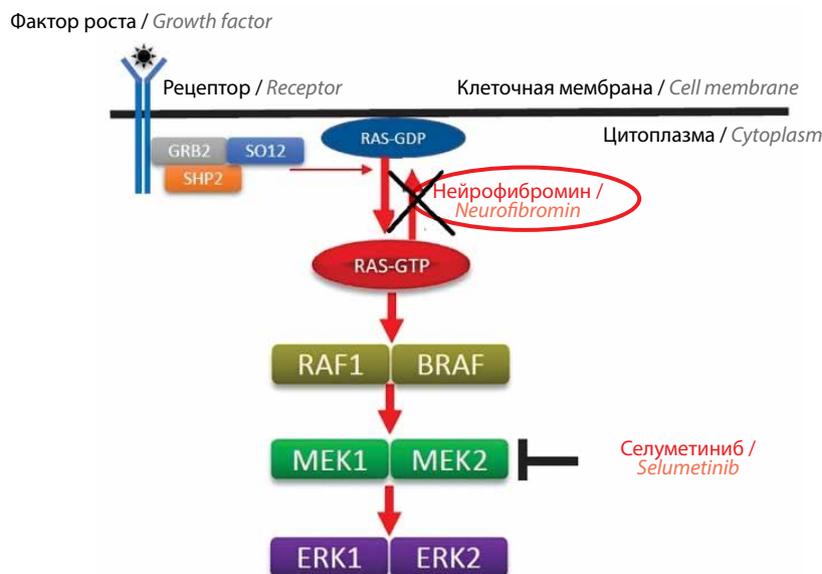


Рис. 1. Механизм действия селуметиниба [14]

Fig. 1. Selumetinib mechanism of action [14]

Результаты исследования SPRINT II фазы продемонстрировали клинически значимую эффективность монотерапии селуметинибом с достижением объективного ответа у 68 % пациентов, который сохранялся не менее года. Помимо уменьшения размеров опухоли, до 68 % пациентов отмечали купирование по крайней мере 1 из ассоциированных с ПН осложнений, включая болевой синдром и функциональные нарушения. При этом большинство детей и родителей (72 и 86 % соответственно) сообщили об улучшении качества жизни на фоне терапии по сравнению с исходным уровнем [15, 16].

Рекомендуемая дозировка селуметиниба составляет 25 мг/м² 2 раза в сутки (каждые 12 ч) в зависимости от площади поверхности тела пациента [17]. Степень тяжести и варианты нежелательных явлений (НЯ), а также возможности их коррекции путем назначения сопроводительной терапии определяют необходимость отмены и/или редукации дозы препарата, а в ряде случаев — прекращения лечения, что может влиять на его эффективность.

Особенности нежелательных явлений, ассоциированных с приемом селуметиниба

Согласно международным данным, основные нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у пациентов детского возраста на фоне терапии селуметинибом, были со стороны кожи и ее придатков, желудочно-кишечного тракта, лабораторных показателей, дыхательной системы, органов зрения, также наблюдался ряд других, более редких НЯ (табл. 1) [18]. Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития НЯ зарегистрированы у 78 и 32 % пациентов соответ-

ственно, при этом наиболее частыми показаниями к изменению дозы были тошнота, рвота, паронихии, диарея.

Самым распространенным (до 75 %) вариантом токсичности на фоне применения селуметиниба является возрастзависимое поражение кожи. Возможными причинами этого могут быть созревание сальных желез, изменение микрофлоры кожных покровов, происходящие в период полового созревания [19, 20]. Так, для пациентов препубертатного возраста наиболее характерен ксероз, манифестирующий в 1-й месяц терапии и связанный с изменением гомеостаза кератиноцитов на фоне ингибции MEK. Как правило, ксероз не ограничивается определенными участками тела и может прогрессировать до состояния экземы, напоминая клинические симптомы атопического дерматита [17, 21]. Пациенты в постпубертатном периоде с большей вероятностью будут иметь акнеподобную сыпь с наиболее частым вовлечением кожи лица, груди и спины (рис. 2).

Поражение волос в большинстве случаев характеризуется депигментацией и истончением (рис. 3). Механизм развития можно объяснить ролью пути MAPK в стимулировании выработки пигмента волос и защите волосяного фолликула от иммуноопосредованного повреждения во время стадии катагенеза [22].

Другим распространенным явлением остаются паронихии с преимущественным поражением пальцев ног, представляющие значимые неудобства для пациентов и снижающие их качество жизни, что прежде всего обусловлено выраженностью болевого синдрома, снижением двигательной активности, невозможностью носить привычную обувь [23].

Таблица 1. Наиболее вероятные нежелательные явления на фоне терапии селуметинибом по данным исследования SPRINT, фаза II [15]**Table 1.** The most likely adverse events during selumetinib therapy per the phase II SPRINT trial [15]

Вариант токсичности Toxicity type	Частота возникновения, % Incidence rate, %
Конституциональная: Constitutional:	
утомляемость fatigue	59
лихорадка fever	57
увеличение массы тела increased body weight	12
Кожные покровы: Skin:	
сухость кожи dryness	58
акнеформная сыпь acneiform rash	54
макулопапулезный дерматит maculopapular dermatitis	34
паронихии paronychias	45
Желудочно-кишечный тракт: Gastrointestinal tract:	
рвота vomiting	82
тошнота nausea	73
диарея diarrhea	77
боль в животе stomachache	56
Лабораторные показатели: Laboratory parameters:	
повышение уровня креатинфосфокиназы increased creatine phosphokinase	76
повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы increased alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase	50
Гематологическая токсичность (анемия) Hematological toxicity (anemia)	36

Несмотря на то что НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются крайне редко, потенциальный вред, который они могут принести пациенту, довольно высок. В исследовании II фазы SPRINT у 22 % участников наблюдалось бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка с медианой времени до ее развития 226 дней. Все зарегистрированные случаи были нетяжелыми, бессимптомными и не приводили к прерыванию/прекращению терапии или снижению дозы [24, 25]. Также следует уделять

**Рис. 2.** Акнеформная сыпь кожи лица у девочки на фоне приема селуметиниба**Fig. 2.** Acneiform rash on a girl's face during selumetinib administration**Рис. 3.** Депигментация волос на фоне приема селуметиниба**Fig. 3.** Hair depigmentation during selumetinib administration**Рис. 4.** Паронихии пальцев стоп на фоне приема селуметиниба**Fig. 4.** Toe paronychia during selumetinib administration

внимание таким признакам сердечно-сосудистой патологии, как увеличение интервала QT, аритмия, неконтролируемая гипертензия [26].

Большинство возникающих офтальмологических НЯ в виде светобоязни, сухости глаз, слезотечения, нечеткости зрения имели доброкачественное течение, не требуя снижения дозировки или прекращения приема селуметиниба [27, 28]. Однако в литературе и в исследовании SPRINT описаны редкие случаи серьезных НЯ на фоне применения ингибиторов MEK, таких как отслойка пигментного эпителия сетчатки или центральная серозная ретинопатия, что определяет необходимость прохождения регулярного офтальмологического обследования в период применения селуметиниба не реже чем 1 раз в 3–6 мес или чаще при появлении жалоб. Более частый мониторинг может быть рекомендован пациентам с имеющимися офтальмологическими нарушениями на момент инициации терапии, детям младшего возраста, пациентам с ограниченными вербальными

навыками, трудностями интерпретации симптомов и вербализации своих жалоб [28–31].

Также одним из редких, но требующих внимания вариантов токсичности селуметиниба являются периферические отеки, механизм развития которых на фоне применения МЕК-ингибиторов до конца не изучен. Отеки часто являются ранним признаком выраженной задержки жидкости и фактором риска развития сердечной недостаточности. При появлении периферических отеков рекомендовано выполнение стандартного кардиологического обследования, включающего электрокардиографию и эхокардиографию [32].

Данные о применении селуметиниба у беременных женщин отсутствуют, тем не менее результаты исследований на животных продемонстрировали наличие токсичности в отношении плода, в частности вероятность эмбриофетальной смерти, структурных пороков развития и снижения массы тела. В связи с указанными рисками беременность является абсолютным противопоказанием к применению селуметиниба; также терапия не рекомендована женщинам репродуктивного возраста, не использующим средства контрацепции. Следует помнить, что селуметиниб может снижать эффективность пероральных контрацептивов, что опре-

деляет необходимость дополнительного использования барьерных методов контрацепции [33].

Мониторинг нежелательных явлений на фоне терапии селуметинибом

Принимая во внимание данные о профиле токсичности селуметиниба, крайне важно проводить динамическое наблюдение за пациентами для ее своевременной диагностики и коррекции [34]. Международные рекомендации по контролю токсичности определяют необходимость динамического клинического мониторинга, лабораторной и инструментальной диагностики, осмотров специалистами узкого профиля (табл. 2). Тем не менее объем и регламентируемые сроки мониторинга могут варьировать и определяться индивидуально в зависимости от типа и степени тяжести НЯ.

Степень тяжести НЯ определяется согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Event, CTCAE) [35], при этом одними из определяющих факторов необходимости редукции дозы являются переносимость конкретного НЯ пациентом и возможность контроля с помощью поддерживающей терапии [36]. Случаи НЯ IV степени тяжести или непереносимость/отсутствие

Таблица 2. Объем и регламентируемые сроки мониторинга нежелательных явлений на фоне терапии селуметинибом

Table 2. Volume and prescribed monitoring times for adverse events during selumetinib therapy

Метод диагностики Diagnosis method	Перед инициацией терапии Prior to therapy initiation	Первые 3 мес терапии First 3 months of therapy	Последующая терапия Subsequent therapy
Осмотр лечащего врача с оценкой соматического статуса (невролог/детский онколог/педиатр) Examination by the treatment physician with evaluation of functional status	+	Ежемесячно (реже – индивидуально) Every month (rarer on individual basis)	
Эхокардиография Echocardiography	+	+	Каждые 3–6 мес (чаще при наличии показаний) Every 3–6 months (if indicated)
Электрокардиография Electrocardiography	+	+	Каждые 3 мес Every 3 months
Клинический анализ крови, уровня креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, липазы Blood work, creatine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lipase levels	+	1 раз в месяц Once a month	Каждые 3–6 мес Every 3–6 months
Осмотр офтальмолога, включая офтальмоскопию и оптическую когерентную томографию (при наличии показаний) Examination by an ophthalmologist including ophthalmoscopy and optical coherence tomography (if indicated)	+	Через 1 мес после инициации терапии One month after therapy initiation	Каждые 3–6 мес Every 3–6 months
Осмотры врачей-специалистов (эндокринолог, дерматолог, кардиолог, гастроэнтеролог) Examination by specialists (endocrinologist, dermatologist, cardiologist, gastroenterologist)		По показаниям If indicated	

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы селуметиниба при развитии нежелательного явления [28]

Table 3. Guidelines on selumetinib dose modification after adverse event [28]

Степень тяжести по СТСАЕ Severity per CTCAE	Рекомендации по изменению дозы Recommendations on dose modification
I или II (переносимая – контролируется с помощью поддерживающей терапии) I or II (manageable: can be controlled using supportive therapy)	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показаниям Continue therapy and control the condition per clinical indications
II (непереносимая – не контролируется с помощью поддерживающей терапии) или III II (unmanageable: can't be controlled using supportive therapy) or III	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях) Halt therapy until toxicity decreases to grade 0 or 1, decrease dose by 1 level at therapy continuation (in accordance with the guidelines on dose reduction in case of adverse events)
IV	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных реакциях). Рассмотреть необходимость прекращения терапии Halt therapy until toxicity decreases to grade 0 or 1, decrease dose by 1 level at therapy continuation (in accordance with the guidelines on dose reduction in case of adverse events). Consider the necessity to discontinue therapy

Примечание. СТСАЕ – Общие терминологические критерии нежелательных явлений.

Note. CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Event.

контроля при НЯ II–III степеней требуют прекращения терапии до уменьшения токсичности с последующим возобновлением приема препарата. В редких случаях рецидивирующей токсичности IV степени тяжести показано решение вопроса о полной отмене препарата (табл. 3). Подробные рекомендации о снижении дозы препарата в зависимости от площади поверхности тела представлены в инструкции по применению и требуют внимания врача-специалиста, осуществляющего наблюдение за пациентом [33]. Безусловно, снижение дозы или отмена селуметиниба может приводить к утрате эффекта в отношении роста опухоли, тем не менее в случаях кратковременного перерыва с последующим возобновлением терапии статистически значимой корреляции с неблагоприятным прогнозом не отмечено [36].

Профилактика нежелательных явлений и управление токсичностью на фоне таргетной терапии селуметинибом

С учетом необходимой продолжительности таргетной терапии селуметинибом и вариабельности ассоциированных НЯ очевидна необходимость междисциплинарного и тщательного активного наблюдения пациентов на протяжении всего периода лечения. Основная задача врачей-специалистов заключается в своевременной диагностике НЯ, назначении сопроводительной терапии, коррекции принимаемой дозы/временной отмене селуметиниба при наличии показаний [37].

В 2024 г. опубликованы рекомендации по коррекции НЯ, связанных с применением селуметиниба у детей с НФ1 и ПН. Участниками консенсуса являлись специалисты разного профиля, которые представили единое мнение о наилучших методах мониторинга, профилактики и лечения [28]. Эксперты отметили, что оценка НЯ должна быть стандартизована с применением грейдирования согласно терминологии СТСАЕ [35], методы сопроводительной терапии следует применять с учетом локальных стандартов, а принятие решения о снижении дозы/отмене препарата должно основываться на рекомендациях по применению селуметиниба [33]. Одним из ключевых принципов управления токсичностью является ее профилактика, основанная на понимании механизмов развития НЯ (табл. 4).

Как отмечено ранее, управление токсичностью селуметиниба – сложная междисциплинарная проблема, при этом рекомендуемые экспертами методы лечения предложены на основании собственного опыта [28]. Врачи должны принимать во внимание локальные регламентирующие принципы оказания помощи с учетом наличия/доступности лекарственных препаратов/средств для коррекции НЯ. Решение о снижении дозы, прерывании, модификации режима терапии принимается лечащим врачом, имеющим наибольшую компетенцию в таргетной терапии, и в соответствии с инструкцией по применению препарата [33]. Основные рекомендации по управлению НЯ у пациентов детского возраста на фоне приема селуметиниба представлены в табл. 5.

Таблица 4. Рекомендации по профилактике нежелательных явлений на фоне приема селуметиниба [28]

Table 4. Guidelines on adverse event prevention during selumetinib administration [28]

Вариант токсичности Toxicity type	Профилактика Prevention	
	рекомендовано recommended	не рекомендовано not recommended
Все All	<p>Строгое соблюдение рекомендаций по применению селуметиниба; исключение вероятности передозировки, межлекарственных взаимодействий (консультация специалиста при необходимости приема других лекарственных препаратов); своевременное обращение к врачу при наличии любых вопросов или первых признаков НЯ</p> <p>Strict adherence to selumetinib administration guidelines; exclusion of probability of overdosing, drug-drug interactions (consultation with a specialist if other drugs must be administered); timely doctor visit in case of questions or first signs of AE</p>	<p>Самостоятельное изменение принимаемой дозы; несоблюдение рекомендаций врача по профилактике и мониторингу НЯ; самолечение НЯ</p> <p>Self-guided dose modification; non-compliance with doctor's recommendations on AE prevention and monitoring; self-treatment of AE</p>
Дерматологическая Dermatological		
Паронихии Paronychias	<p>Предотвращение травматизации рук и ног, нетравматичный маникюр и педикюр; в случаях рецидивирующего течения — консультации подолога, дерматолога, детского хирурга</p> <p>Prevention of arm and leg injuries, non-traumatic manicure and pedicure; in cases of recurrences, consultations with podiatrist, dermatologist, pediatric surgeon</p>	<p>Ношение тесной обуви; продолжительные прогулки; ношение тяжелых без перчаток; короткое обрезание ногтей, в том числе вблизи ногтевого валика</p> <p>Wearing tight shoes; long walks; heavy lifting without gloves; short nail trimming including near the nail fold</p>
Экзематозная сыпь Eczematous rash	<p>Увлажнение кожи 2 раза в день с использованием эмоллиентов, предпочтительно после принятия душа и по мере необходимости (эмоллиенты — увлажняющие лосьоны, кремы (в том числе содержащие экстракт овса, мочевины), мази (в том числе содержащие минеральное масло)); увлажнение губ (средства с вазелином/парафином, патентованные бальзамы, масло для губ); смягчающие шампуни</p> <p>Moisturizing skin twice a day using emollients, preferably after shower and as necessary (emollients are moisturizing lotions, creams (including containing oat extract, urea), ointments (including containing mineral oils)); moisturizing lips (formulations with vaseline/paraffin, patented balsams, lip oil); soothing shampoos</p>	<p>Частое мытье горячей водой (мытьё рук, душ, ванна), частое купание (более 1 раза в день) уменьшает гидратацию кожи; продукты с использованием ароматизаторов</p> <p>Frequent washing with hot water (washing hands, shower, bath), frequent bathing (more than once a day) decreases skin hydration; products with fragrances</p>
Акнеформная сыпь Acneiform rash	<p>Ношение защитной одежды при длительном пребывании на солнце (шляпа, защитные очки, одежда с длинными рукавами, брюки); защита открытых участков кожи с помощью солнцезащитных средств; бережное бритье без использования спиртовых лосьонов; применение мягких очищающих средств для сухой и чувствительной кожи без добавок и ароматизаторов; использование свободного натурального нательного белья</p> <p>Wearing protective clothing during long stays in the sun (hat, protective glasses, clothes with long sleeves, pants); protection of naked areas of the skin with sunscreens; careful shaving without alcohol-containing lotions; use of mild cleaning products for dry and sensitive skin without additives and fragrances; use of natural underwear</p>	<p>Чрезмерное пребывание на солнце; использование мочалок, скрабов, пилингов; ношение синтетического белья</p> <p>Excessive staying in the sun; use of loofas, scrubs, pilings; wearing synthetic underwear</p>

Окончание табл. 4
End of table 4

Вариант токсичности Toxicity type	Профилактика Prevention	
	рекомендовано recommended	не рекомендовано not recommended
Все варианты All types	<p>Доступ к психологической поддержке для снижения компульсивного поведения, приводящего к дерматологическим НЯ или усугубляющего их (например, навязчивое чесание или кусание ногтей)</p> <p>Access to psychological support to decrease compulsive behaviors causing and worsening dermatological AEs (for example, compulsive scratching and nail biting)</p>	—
Гастроинтестинальная Gastrointestinal		
Стоматит Stomatitis	<p>Регулярная гигиена полости рта: чистка зубов не менее 2 раз в день, чистка языка, замена зубных щеток не реже 1 раза в 3 мес; использование антисептических средств для полоскания рта, ополаскивание солевым раствором или бикарбонатом натрия, использование мягких зубных щеток;</p> <p>регулярный осмотр полости рта с оценкой признаков стоматита; профессиональная гигиена полости рта</p> <p>Regular oral hygiene: brushing of teeth at least 2 times a day, tongue cleaning, toothbrush replacement at least every 3 months; use of antiseptics for mouth wash, rinsing with salt solution or sodium bicarbonate, use of soft toothbrushes; regular examination of the oral cavity with evaluation of signs of stomatitis; professional oral hygiene</p>	Использование спиртосодержащих ополаскивателей для полости рта Use of alcohol-containing mouthwashes
Тошнота/рвота, расстройства стула Nausea/vomiting, bowel disorders	<p>Консультация гастроэнтеролога, особенно в случаях анамнеза гастрита;</p> <p>информирование пациента о возможном развитии диареи, необходимости обращения к врачу;</p> <p>учет периодичности дефекации и сопутствующих симптомов; психологическая помощь/консультирование для мотивации следовать рекомендациям диеты</p> <p>Consultation with a gastroenterologist, especially in cases with history of gastritis;</p> <p>informing the patient about possible diarrhea, necessity of consulting a doctor; monitoring of bowel movement frequency and concomitant symptoms; psychological help/consultation to motivate adherence with the diet</p>	Употребление жареной, жирной, соленой пищи Eating fried, fatty, salty foods

Примечание. Здесь и в табл. 5: НЯ — нежелательное явление.
Note. Here and in table 5: AE — adverse event.

Таблица 5. Рекомендации по управлению нежелательными явлениями на фоне приема селуметиниба [28]

Table 5. Guidelines on adverse event management during selumetinib administration [28]

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Паронихия Paronychia	Все All	Смягчение пораженных ногтей антисептической (хлоргексидин, раствор повидон-йода) ванночкой 2 раза в сутки; топические антибиотики (при ограниченном поражении) – банеоцин, лосьон клиндамицин, сульфадиазин серебра; комбинированные топические стероиды и топические антибиотики Softening of the affected nails with antiseptic (chlorhexidine, povidone iodine solution) bath twice a day; topical antibiotics (for limited lesions): baneocin, clindamycin lotion, silver sulfadiazine; combination topical steroids and topical antibiotics	—
	Легкая Mild	Топические кортикостероиды (бетаметазон, бетаметазона дипропионат, флуоцинолона ацетонид, мометазона фураат, триамцинолон, гентамицина сульфат, клобетазола пропионат); при сочетании с инфекцией, но поражении только 1 пальца руки или ноги – местные антибактериальные средства Topical corticosteroids (betamethasone, betamethasone dipropionate, fluocinolone acetone, mometasone furoate, triamcinolone, gentamicin sulfate, clobetasol propionate); in combination with infection but involving only 1 finger or toe, local antibacterial products	В случаях инфекции, множественного поражения – системная антибактериальная терапия с учетом возраста ребенка, профиля безопасности препарата, чувствительности возбудителя (цефуроксим, ампициллин/сульбактам, амоксициллин и клавулановая кислота, азитромицин, миноциклин (старше 8 лет), клиндамицин; при признаках грибковой инфекции – противогрибковая терапия; избегать системного применения кларитромицина, эритромицина, рифампицина, флуконазола, итраконазола (межлекарственное взаимодействие!) In cases of infection affecting multiple areas, systemic antibacterial therapy taking into account the child's age, drug safety profile, infectious agent sensitivity (cefuroxime, ampicillin/sulbactam, amoxicillin and clavulanic acid, azithromycin, minocycline (for age 8 years and older), clindamycin; in cases of signs of fungal infection, antifungal therapy; avoid systemic administration of clarithromycin, erythromycin, rifampicin, fluconazole, itraconazole (drug-drug interactions!)
	Тяжелая Severe	Консультация специалиста-подолога, хирургическое лечение Consultation with a podiatrist, surgical treatment	При отсутствии эффекта от проводимой терапии рассмотреть возможность снижения дозы или отмены селуметиниба; возобновление терапии – не ранее 2 нед от момента купирования паронихии If the therapy does not have an effect, consider dose reduction or selumetinib discontinuation; therapy continuation at least 2 weeks after paronychia relief

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Экзематозная сыпь Eczematous rash	Все All	Увлажнение кожи эмоллиентами 2 раза в день; топические стероиды низкой активности (гидрокортизон, флуоцинолона ацетонид), при отсутствии эффекта в течение 3–7 дней – переход к сильнодействующим топическим стероидам (бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, триамцинолон, клобетазола пропионат); кремы с противовоспалительным эффектом (пимекролимус); при вовлечении кожи головы – смягчающие шампуни, шампуни для раздраженной кожи (содержащие деготь) Moisturizing skin with emollients twice a day; low-potency topical steroids (hydrocortisone, fluocinolone acetonide), in the absence of effect for 3–7 days, transition to potent topical steroids (betamethazone, fluocinolone acetonide, triamcinolone, clobetasol propionate); creams with anti-inflammatory effect (pimecrolimus); if skin on the head is involved, soothing shampoos, shampoos for inflamed skin (with tar)	При наличии зуда – антигистаминные препараты (цетиризин, лоратадин); при нарушении сна – антигистаминные препараты с седативным действием In the presence of itching, antihistamines (cetirizine, loratadine); if sleep is affected, antihistamines with sedative effect
Акнеформная сыпь Acneiform rash	Легкая Mild	Топические антибиотики и/или топические кортикостероиды низкой активности (см. рекомендации для экзематозной сыпи) Topical antibiotics and/or topical low-potency corticosteroids (see recommendations for eczematous rash)	–
	Тяжелая Severe	Для пациентов младше 8 лет предпочтительно использование местных антибиотиков (мупирицин 2 %, клиндамицин 2 %) For patients under 8 years of age, the use of local antibiotics is preferable (mupirocin 2 %, clindamycin 2 %)	Пероральные антибактериальные препараты: доксициклин (старше 8 лет), цефалексин (младше 8 лет), миноциклин (старше 8 лет); избегать: кларитромицин, эритромицин (межлекарственные взаимодействия!) Oral antibacterial drugs: doxycycline (for age 8 years and older), cefalexin (under 8 years of age); to avoid: clarithromycin, erythromycin (drug-drug interactions!)
Стоматит Stomatitis	Все All	Уход за полостью рта (см. раздел профилактики); местные анальгетики: пероральные гели/растворы с лидокаином/кетопрофеном; топические нистатины; антисептики для полоскания полости рта Oral hygiene (see the prevention section); local analgesics: oral gels/solutions with lidocaine/ketoprofen; topical nystatin; antiseptics for mouth wash	Парацетамол при выраженном болевом синдроме Paracetamol for severe pain syndrome
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	Все All	Диета (см. раздел профилактики); исключить течение гастрита Diet (see prevention section); exclude gastritis progression	–

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	Тяжелая Severe	—	Противорвотные препараты: ондансетрон, дименгидринат, метоклопрамид, гранисетрон; ингибиторы протонной помпы – лансопразол (омепразол нельзя!); консультация гастроэнтеролога Antiemetic drugs: ondansetron, dimenhydrinate, metoclopramide, granisetron; proton pump inhibitors: lansoprazole (omeprazole is forbidden!); consultation with a gastroenterologist
Диарея Diarrhea	Все All	Учет периодичности дефекации и сопутствующих симптомов; диета (см. раздел профилактики) Monitoring of bowel movement frequency and concomitant symptoms; diet (see prevention section)	Дети старше 6 лет – лоперамид; дети 3–6 лет: смектит диоктаэдрический (до 7 дней); диарея тяжелой степени – приостановить прием селуметиниба Children above 6 years of age: loperamide; children 3–6 years of age: smectite dioctahedral (up to 7 days); severe diarrhea: halt selumetinib administration
Периферические отеки Peripheral edema	Все All	Ношение компрессионного белья, массаж, ограничение соли Wearing compression underwear, massage, limited salt	Выявление и коррекция основной причины развития отеков; при отеках тяжелой степени – прерывание терапии селуметинибом/снижение дозы Identification and correction of the main cause of edema; for severe edema, halting selumetinib administration/dose reduction
Снижение фракции выброса левого желудочка Decreased left ventricular ejection fraction	Бессимптомная (снижение ≥ 10 процентных пунктов от исходного значения и ниже установленной нижней границы нормы) Asymptomatic (decrease ≥ 10 percentage points from the baseline and lower than the lower normal limit)	Приостановить терапию до разрешения НЯ; при возобновлении терапии – снижение дозы на 1 уровень, мониторинг Halt therapy until AE is managed; after therapy continuation, dose reduction by 1 level, monitoring	
	Тяжелая (симптоматическое снижение или снижение III или IV степени тяжести) Severe (symptomatic decrease or grade III or IV decrease)	Прекратить применение селуметиниба; консультация кардиолога Discontinue selumetinib administration; consultation with a cardiologist	

Окончание табл. 5
End of table 5

Вариант токсичности Toxicity type	Степень тяжести Severity grade	Местная терапия/общие рекомендации Local therapy/general recommendations	Системная терапия Systemic therapy
Повышение уровня креатинфосфокиназы Increased creatine phosphokinase	Умеренная (в 5 раз выше нормы без рабдомиолиза) Moderate (5 times higher than the norm without rhabdomyolysis)	Коррекция дозы селуметиниба в соответствии с инструкцией по применению Dose correction in accordance with the instructions for use	
	Тяжелая (рабдомиолиз) Severe (rhabdomyolysis)	Перманентная отмена селуметиниба Permanent discontinuation of selumetinib	
Офтальмологические нарушения Ophthalmologic disorders	Отслойка пигментного эпителия сетчатки, центральная серозная ретинопатия Retinal pigment epithelial detachment	Мониторинг НЯ согласно рекомендациям AE monitoring per guidelines	Приостановить терапию до разрешения НЯ; при возобновлении терапии – снижение дозы на 1 уровень, мониторинг Halt therapy until AE relief; after therapy continuation, dose reduction by 1 level, monitoring
	Окклюзия вен сетчатки Retinal vein occlusion		Перманентная отмена селуметиниба Permanent discontinuation of selumetinib

Заключение

Селуметиниб при использовании у пациентов с НФ1 и симптоматическими ПН ассоциирован с широким спектром мультисистемной токсичности, что определяет необходимость активного регулярного мониторинга НЯ с выполнением осмотров врачей-специалистов и применением ряда диагностических методов. Лишь своевременное выявление и коррекция НЯ позволяют достичь удовлетворительной переносимости терапии и минимизировать риски снижения ее эффек-

тивности на фоне вынужденной отмены препарата. Врачи на этапе инициации лечения должны в полном объеме информировать пациентов и их родителей о всех возможных рисках, связанных с приемом селуметиниба, правилах приема, необходимом объеме наблюдения, в то время как пациенты не должны пренебрегать рекомендациями по способам профилактики и коррекции ожидаемых НЯ, а также незамедлительно обращаться за медицинской помощью при их развитии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol 2009;61(1):1–14. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
- Choi J., An S., Lim S.Y. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. Arch Craniofac Surg 2022;23(1):6–16. DOI: 10.7181/acfs.2022.00633
- Peduto C., Zanolio M., Nigro V. et al. Neurofibromatosis type 1: pediatric aspects and review of genotype-phenotype correlations. Cancers (Basel) 2023;15(4):1217. DOI: 10.3390/cancers15041217
- DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608
- Xiong R., Lei J., Wang L. et al. Efficient analysis of adverse drug events and toxicological mechanisms of newly marketed drugs by integrating pharmacovigilance and network toxicology: selumetinib as an example. Front Pharmacol 2024;15:1432759. DOI: 10.3389/fphar.2024.1432759
- Longo J.F., Weber S.M., Turner-Ivey B.P., Carroll S.L. Recent advances in the diagnosis and pathogenesis of neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated peripheral nervous system neoplasms. Adv Anat Pathol 2018;25(5):353–68. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000197
- Bergoug M., Doudeau M., Godin F. et al. Neurofibromin structure, functions and regulation. Cells 2020;9(11):2365. DOI: 10.3390/cells9112365
- Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. Hum Genomics 2011;5(6):623–90. DOI: 10.1186/1479-7364-5-6-623
- Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):144–52. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152
- Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. Rossiyskiy

- zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):144–52. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152
10. Collins-Sawaragi Y.C., Ferner R., Vassallo G. et al. Location, symptoms, and management of plexiform neurofibromas in 127 children with neurofibromatosis 1, attending the National Complex Neurofibromatosis 1 service, 2018–2019. *Am J Med Genet A* 2022;188(6):1723–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.62691
 11. Мустафин Р.Н. Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа. *Современная онкология* 2022;24(2):209–15. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431
 - Mustafin R.N. Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: a review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2022;24(2):209–15. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431
 12. Suppiah S., Mansouri S., Mamatjan Y. et al. Multiplatform molecular profiling uncovers two subgroups of malignant peripheral nerve sheath tumors with distinct therapeutic vulnerabilities. *Nat Commun* 2023;14(1):2696. DOI: 10.1038/s41467-023-38432-6
 13. Пивоварова А.М., Дорофеева М.Ю., Забродина А.Р. и др. Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция. *Русский журнал детской неврологии* 2024;19(2):8–19. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19
 - Pivovarova A.M., Dorofeeva M.Yu., Zaborodina A.R. et al. Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(2):8–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19
 14. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5850. DOI: 10.3390/ijms22115850
 15. Gross A.M., Wölters P., Baldwin A. et al. SPRINT: phase II study of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN). *Pediatr Oncol* 2018;36(15):10503. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10503
 16. Gross A.M., Wölters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382(15):1430–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
 17. Campagne O., Yeo K.K., Fangusaro J., Stewart C.F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selumetinib. *Clin Pharmacokinet* 2021;60(3):283–303. DOI: 10.1007/s40262-020-00967-y
 18. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943
 19. Luu M., Boone S.L., Patel J. et al. Higher severity grade of erlotinib-induced rash is associated with lower skin phototype. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(7):733–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04117
 20. Borgia P., Piccolo G., Santangelo A. et al. Dermatologic effects of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: clinical challenges and therapeutic management. *J Clin Med* 2024;13(6):1792. DOI: 10.3390/jcm13061792
 21. Boull C.L., Gardeen S., Abdali T. et al. Cutaneous reactions in children treated with MEK inhibitors, BRAF inhibitors, or combination therapy: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2020;84(6):1554–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.044
 22. Akilli Öztürk Ö., Pakula H., Chmielowiec J. et al. Gab1 and Mapk signaling are essential in the hair cycle and hair follicle stem cell quiescence. *Cell Rep* 2015;13(3):561–72. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.015
 23. Palmeiro A.G., Silva L., Pimentel B. et al. MEK inhibitor-induced paronychia in a paediatric population: a tertiary centre experience. *Australas J Dermatol* 2023;64(3):e245–51. DOI: 10.1111/ajd.14079
 24. Abdel-Rahman O., ElHalawani H., Ahmed H. Risk of selected cardiovascular toxicities in patients with cancer treated with MEK inhibitors: a comparative systematic review and meta-analysis. *J Glob Oncol* 2015;1(2):73–82. DOI: 10.1200/JGO.2015.000802
 25. Australian product information. *Koselugo® (selumetinib sulfate) capsules*. Alexion Pharmaceuticals, Inc. PM-2020-05290-1-4 FINAL. 2024.
 26. Glen C., Tan Y.Y., Waterston A. et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2022;4(1):1–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.096
 27. Avery R.A., Trimboli-Heidler C., Kilburn L.B. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J AAPOS* 2016;20(3):268–71. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.01.012
 28. Azizi A.A., Hargrave D., Passos J. et al. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract* 2024;11(5):515–31. DOI: 10.1093/nop/npae038
 29. Jeng-Miller K.W., Miller M.A., Heier J.S. Ocular effects of MEK inhibitor therapy: literature review, clinical presentation, and best practices for mitigation. *Oncologist* 2024;29(5):e616–21. DOI: 10.1093/oncolo/oyae014
 30. Hummel L., Ameri M., Alqahtani S. et al. Incidence of ophthalmological complications in NF-1 patients treated with MEK inhibitors. *Curr Oncol* 2024;31(5):2644–9. DOI: 10.3390/curroncol31050199
 31. Coltin H., Perreault S., Larouche V. et al. Selumetinib for symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: a national real-world case series. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69(8):e29633. DOI: 10.1002/pbc.29633
 32. Yang Y., Liu Y.H., Sun X. et al. Risk of peripheral edema in cancer patients treated with MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1663–75. DOI: 10.1080/03007995.2017.1349657
 33. Общая характеристика лекарственного препарата Коселуго® (капсулы, 10 мг, 25 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-№(005053)-(ПГ-РУ) от 25.09.2024. General characteristics of the drug Koselugo® (capsules, 10 mg, 25 mg). Registration certificate LP-No.(005053)-(RG-RU) dated 09/25/2024. (In Russ.).
 34. Kang E., Yoon H.M., Lee B.H. Neurofibromatosis type I: points to be considered by general pediatricians. *Clin Exp Pediatr* 2021;64(4):149–56. DOI: 10.3345/cep.2020.00871
 35. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
 36. Kim H., Yoon H.M., Kim E.K. et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol* 2024;26(12):2352–63. DOI: 10.1093/neuonc/noae121
 37. Yoshida Y., Tozawa K., Koto R. et al. Patient characteristics, treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs among patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 with and without plexiform neurofibromas in Japan. *Curr Med Res Opin* 2024;40(4):723–31. DOI: 10.1080/03007995.2024.2322698

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование;

Н.С. Дехтярева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление списка литературы.

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: research design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing, scientific editing;

N.S. Dekhtyareva: review of publications on the article topic, data analysis, article writing, preparation of the reference list.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Диникина / Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Н.С. Дехтярева / N.S. Dekhtyareva: <https://orcid.org/0000-0001-6547-0925>

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. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of children's data.

Статья поступила: 23.12.2024. Принята к публикации: 05.02.2025. Опубликовано онлайн: 14.04.2025.

Article submitted: 23.12.2024. Accepted for publication: 05.02.2025. Published online: 14.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-44-57>

Особенности системной терапии при метастазах рака почки в головной мозг (обзор литературы)

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;²СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, п. Истра, 27**Контакты:** Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

В статье представлен обзор современных методов системной терапии у больных с метастазами в головной мозг рака почки на основании анализа современных данных литературы, которые свидетельствуют в пользу мультимодальной стратегии лечения, включающей системную терапию, лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство. Основная цель лекарственной терапии – замедление прогрессирования метастатического процесса, повышение показателей выживаемости у данной категории пациентов. В настоящее время оптимальный подход к лечению метастазов в головной мозг при почечно-клеточном раке не определен.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, системная терапия, метастаз в головном мозге**Для цитирования:** Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Особенности системной терапии при метастазах рака почки в головной мозг (обзор литературы). Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):44–57.DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-44-57>

Features of systemic therapy for treatment of brain metastases of kidney cancer (literature review)

Dmitry V. Semenov^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Valery I. Shirokorad³, Stanislav V. Kostritsky³¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;²Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Moscow Region 143423, Russia**Contacts:** Dmitry Vladimirovich Semenov sema.69@mail.ru

The article presents a review of modern methods of systemic therapy in patients with brain metastases of kidney cancer based on analysis of up-to-date literature data which support multimodal treatment strategy including systemic therapy, radiotherapy and/or surgical treatment. The main goal of drug therapy is to slow down metastatic process progression, increase survival of these patients. Currently, the optimal approach to treatment of brain metastases of renal cell carcinoma has not been established.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, systemic therapy, brain metastases**For citation:** Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Features of systemic therapy for treatment of brain metastases of kidney cancer (literature review). Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):44–57. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-44-57>

Введение

Метастазы в головной мозг (МГМ) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом при солидных опухолях [1], включая метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) [2]. В настоящее время, согласно мировым данным, МГМ при мПКР составляют 7,3 % на момент начала системной терапии заболевания и связаны с низкими показателями общей выживаемости (ОВ) [3]. По данным крупных популяционных исследований, частота МГМ составляет 5–20 % [4, 5]. Показатель 2-летней ОВ в серии случаев пациентов с МГМ, получавших двойную иммуноонкологическую терапию, составил 68 % [6]. Несмотря на то что системная терапия является основным методом лечения пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) с МГМ, из-за плохого проникновения терапевтических агентов в головной мозг также используют локальную терапию. Основными методами являются стереотаксическая радиохирургия, радиотерапия на весь объем мозга или хирургическая резекция [7, 8], а также комбинация системной и фокальной терапии [9, 10]. В связи с отсутствием стандартизированных скрининговых мероприятий по раннему выявлению МГМ истинная заболеваемость может не включать данные пациентов с бессимптомным течением болезни, которые не проходят обследование.

Метастазы в головной мозг

По данным ряда исследований, у 50 % больных с МГМ наблюдаются множественные поражения, при этом медиана выживаемости без лечения составляет около 3,2 мес [11–16] (данные обобщены в табл. 1). Следует отметить, что в исследованиях включали пациентов с различными гистологическими подтипами образований, кроме того, только в 3 исследованиях были выявлены синхронные МГМ с частотой 9,8; 10,8 и 12,0 % соответственно.

К сожалению, исключение пациентов с интракраниальными метастазами практически из всех крупных клинических исследований подчеркивает настоятельную необходимость проведения дополнительных исследований. Данные последних публикаций поставили под сомнение убеждение, что головной мозг является иммунологическим убежищем, защищенным гематоэнцефалическим барьером. Молекулярные основы метастазирования в головной мозг при ПКР плохо изучены из-за отсутствия крупных когортных исследований с молекулярным анализом тканей. Однако на основании небольших когортных исследований были выявлены несколько геномных и транскриптомных различий, которые позволяют предположить механизмы миграции, колонизации и роста метастатических клеток в головном мозге. Биологические пути метастазирования ПКР в головной мозг представлены на рис. 1.

Установлено, что другие иммунные клетки, включая активированные лимфоциты CD8⁺ и регуляторные Т-клетки, могут мигрировать через барьеры центральной нервной системы (ЦНС) и играть решающую роль в возникновении и развитии МГМ [17, 18]. Однако МГМ ассоциируются со сложным микроокружением опухоли, характеризующимся плотной инфильтрацией опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, экспрессирующих ингибирующие факторы иммунного ответа, такие как PD-1 и PD-L1. Таким образом, существует потенциал для применения иммуномодулирующих препаратов у пациентов с МГМ и первичными опухолями ЦНС [19, 20].

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

В настоящее время ингибиторы тирозинкиназы (tyrosine kinase inhibitors, TKI) могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать воздействие на ЦНС [21]. Исследования по оценке TKI у пациентов с ПКР и МГМ представлены в табл. 2.

В частности, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб или кабозантиниб считаются безопасными и эффективными препаратами для лечения МГМ ПКР [22–25]. Несмотря на это, в исследовании III фазы METEOR (кабозантиниб во 2-й линии) 264 (28,6 %) из 922 пациентов не смогли принять участие в исследовании на этапе скрининга из-за наличия МГМ [26]. Ограниченный ретроспективный анализ проведен для изучения влияния TKI на МГМ у пациентов с ПКР [23, 24]. Результаты применения TKI в дополнение к локальному лечению МГМ были ассоциированы со значительным улучшением показателей выживаемости пациентов (отношение рисков 0,60 [0,52, 0,69]; $p < 0,00001$). Другой субанализ исследования III фазы TARGET показал, что частота развития новых вторичных поражений головного мозга у пациентов, получавших сорафениб, была ниже, чем у пациентов в группе плацебо (3 % против 12 %; $p < 0,05$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что сорафениб может снизить риск появления новых МГМ, даже если он не улучшает показатели ОВ [22]. Еще одним TKI, продемонстрировавшим эффективность при МГМ, является сунитиниб. М.Е. Gore и соавт. по результатам крупного исследования с расширенным доступом при мПКР сообщили, что у пациентов, получавших сунитиниб, клиническая польза (преимущество) составила 42 %, а стабилизация заболевания наблюдалась в 33 % случаев [25]. Более того, несколько сообщений подтверждают использование пазопаниба и кабозантиноба как мощных TKI для лечения больных ПКР с МГМ [27–31]. В частности, М. Hingorani и соавт. представили случай регрессии МГМ при комбинации пазопаниба и паллиативной лучевой терапии всего мозга у пациента с ПКР [32]. В ретроспективном когортном

Таблица 1. Частота метастазов в головной мозг при метастатическом почечно-клеточном раке по данным исследований [11–16]
Table 1. Incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma according to research data [11–16]

Исследование Study	Источник Source	Число пациентов с риском Number of patients at risk	Годы Years	Гистологический тип Histology	Время оценки Time of evaluation	Частота метастазов в головном мозге, % Incidence of brain metastasis, %
Schouten (2002)	MCR	114	1986–1995	н. д. NR	н. д. NR	9,80
Bianchi (2012)	NIS	11,157	1998–2007	н. д. NR	н. д. NR	8,10
Wuylar (2014)	Институциональные данные Institutional	246	1967–1995	ccRCC	Аутопсия Autopsy	15,0
Chandrasekar (2017)	SEER	6610	2010–2013	Смешанный (42 % ccRCC, 48 % неизвестно) Mixed (42 % ccRCC, 48 % unknown)	Диагноз метастатического заболевания Diagnosis of metastatic disease	9,80
Sagney (2017)	SEER	7463	2010–2013	н. д. NR	Диагноз метастатического заболевания Diagnosis of metastatic disease	10,80
De Giorgi (2019)	EAP	389	2015–2016	Смешанный (92 % ccRCC) Mixed (92 % ccRCC)	Начало терапии 2-й линии Start of 2 nd line therapy	8,20
Flirrot (2019)	Исследование II фазы Phase 2 trial	729	2016–2017	ccRCC	Начало 2-й линии терапии Start of 2 nd line therapy	10,40
Suarez-Sargiento (2019)	Институциональные данные Institutional	473	2011–2014	Смешанный (81 % ccRCC) Mixed (81 % ccRCC)	н. д. NR	13,50
Sun (2019)	SEER	NR	2010–2013	Смешанный (78 % ccRCC) Mixed (78 % ccRCC)	Диагноз метастатического заболевания Diagnosis of metastatic disease	12,00
Bowman (2019)	Институциональные данные Institutional	268	2006–2015	Смешанный (94 % ccRCC) Mixed (94 % ccRCC)	До или во время терапии 1-й линии Prior to or during 1 st line therapy	28,4
Dudani (2021)	IMDC	9252	2002–2019	ccRCC	Начало 1-й линии терапии Start of 1 st line therapy	8,0
	IMDC	667	2002–2019	pRCC	Начало 1-й линии терапии Start of 1 st line therapy	3,0
	IMDC	186	2002–2019	chrRCC	Начало 1-й линии терапии Start of 1 st line therapy	2,0

Примечание. н. д. – нет данных; ccRCC – светлоклеточный рак почки; pRCC – папиллярный рак почки; chrRCC – хромобланный рак почки.
Note. NR – not reported; ccRCC – clear cell renal cell carcinoma; pRCC – papillary renal cell carcinoma; chrRCC – chromophobe renal cell carcinoma.

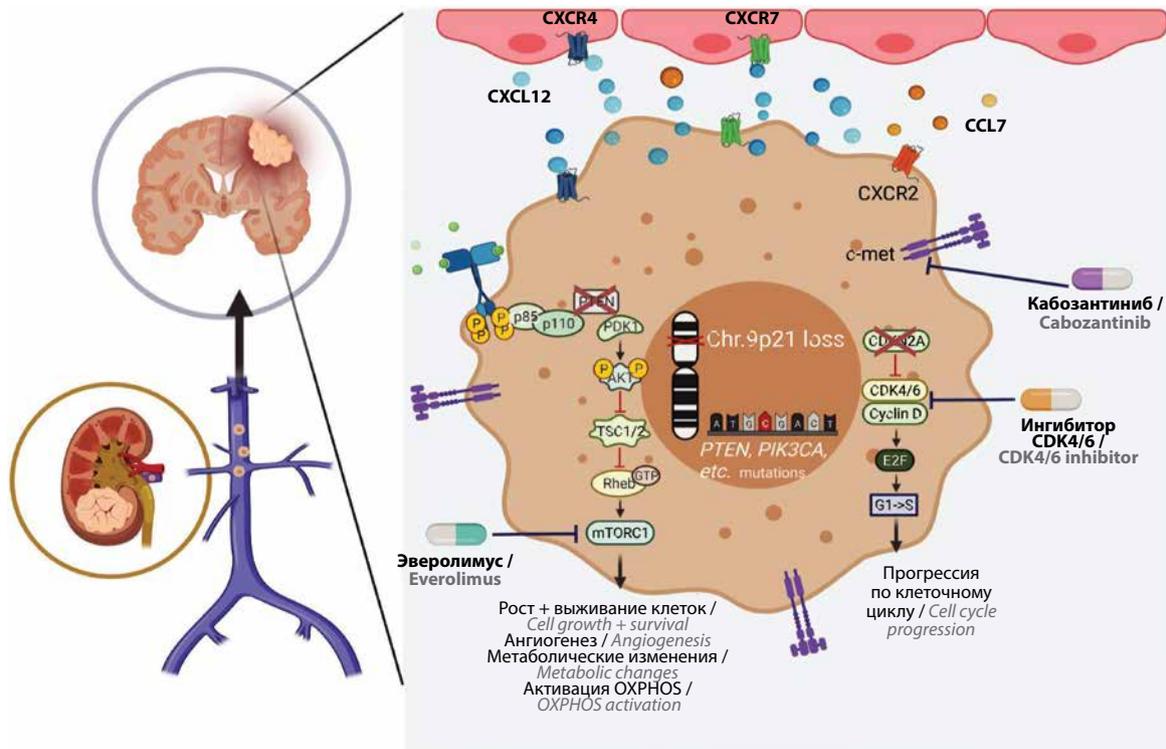


Рис. 1. Биологические пути метастазирования почечно-клеточного рака в головной мозг

Fig. 1. Biological pathways of renal cell carcinoma metastasis to the brain

исследовании, опубликованном в журнале JAMA Oncology, L. Hirsch и соавт. подтвердили безопасность и эффективность кабозантиниба при лечении 88 пациентов с МГМ при ПКР. Полный интракраниальный ответ был отмечен у 10 % пациентов, а стабилизация наблюдалась у 32 % [17].

Эффективность современной иммунотерапии у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

Современная иммунотерапия кардинально изменила ландшафт системной терапии 1-й линии у больных с мПКР. Исследования по оценке блокаторов иммунных контрольных точек у пациентов с ПКР и МГМ представлены в табл. 3.

К сожалению, в первом исследовании III фазы CheckMate 214, в котором изучали эффективность и безопасность двойной иммунотерапии 1-й линии «ниволумаб + ипилимумаб», были исключены все пациенты с поражением ЦНС [33]. В другом клиническом исследовании CheckMate 920 III/IV фазы оценивали безопасность и эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в качестве 1-й линии терапии у пациентов с мПКР. В данный анализ были включены больные с не-светлоклеточным ПКР и МГМ, при этом у 7 (13,5 %) пациентов с МГМ наблюдался частичный ответ, а 2-летняя ОВ составила 63,2 % [34]. В работе Н. Етамекхоо

и соавт. медиана ОВ не была достигнута, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 9 мес (рис. 2) [35].

В исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN были включены 729 пациентов, среди которых 76 (10,4 %) пациентов имели МГМ (рис. 3) [36].

Частота ответов на лечение в данной работе при МГМ составила всего 12 %, а медиана «интракраниальной ВБП» – 2,7 мес (рис. 4, а). Авторы пришли к выводу, что активность ниволумаба при интракраниальных метастазах ограничена по сравнению с экстракраниальными поражениями. Они также подчеркнули важность комплексного подхода к лечению МГМ, который объединяет локальное воздействие и системную противоопухольевую терапию [37]. Медиана ВБП составила 2,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,2–4,6 мес) в группе А и 2,6 мес (95 % ДИ 2,3–4,0 мес) – в группе В (рис. 4, б). Медиана общей ВБП составила 2,4 мес (95 % ДИ 2,0–4,2 мес) в группе А и 2,5 мес (95 % ДИ 1,9–2,8 мес) – в группе В. Двенадцати-месячная ОВ составила 66,7 % (95 % ДИ 49,6–79,1 %) и 58,8 % (95 % ДИ 40,6–73,2 %) – в группах А и В соответственно (рис. 4, в) [36].

В работе L. Brown и соавт. [6] изучали эффективность ипилимумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с ПКР и МГМ. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 27,1 мес, а медиана времени терапии – 4,7 мес (диапазон 1–20,3 мес).

Таблица 2. Краткий обзор исследований влияния ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с почечно-клеточным раком и метастазами в головной мозг
Table 2. Studies evaluating tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastases

Исследование Study	Тип исследования Type of study	Таргетные агенты Targeted agents	Число пациентов Number of patients	Медиана ОВ, мес OS median, months	Местный ответ Local response	Токсичность Toxicity
Chevreau (2014)	Фаза II Phase II	Сунитиниб Sunitinib	16	6,3	ЧОО 0 % ORR 0 %	19 % G ₃ -G ₄ НЯ; без неврологических НЯ 19 % G ₃ -G ₄ АЕs; по neurologic АЕs
Reverelli (2019)	Ретроспективное Retrospective	Кабозантиниб Cabozantinib	12	8,8	ЧОО 50 % ORR 50 %	36 % G ₃ -G ₄ НЯ; без серьезных неврологических побочных эффектов 36 % G ₃ -G ₄ АЕs; по major neurologic side effects
Hirsch (2021)	Ретроспективное Retrospective	Кабозантиниб Cabozantinib	Когорта 1: 33 Cohort 1: 33 Когорта 2: 55 Cohort 2: 55	15 16	ЧОО 55 % ORR 55 % ЧОО 47 % ORR 47 %	17 % G ₃ -G ₄ НЯ; без неврологических НЯ 17 % G ₃ -G ₄ АЕs; по neurologic АЕs
С. локальной терапии With local therapy						
Cochran (2012)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, бевацизумаб TKI, mTORi, bevacizumab	24	16,6	ЧЛК через 12 мес – 93 % Local control rate at 12 mo, 93 %	12,5 % – индуцированный радиацией отеك или некроз 12.5 % radiation-induced edema or necrosis
Verma (2013)	Ретроспективное Retrospective	Сорафениб, сунитиниб Sorafenib, sunitinib	40	6,7	ЧЛК через 12 мес – 69 % Local control rate at 12 mo, 69 %	5 % – лучевой некроз 5% radiation necrosis
Seastone (2014)	Ретроспективное Retrospective	Сунитиниб, акитиниб, сорафениб Sunitinib, axitinib, sorafenib	166	н. д. n. a.	ЧЛК через 12 мес – 75 % Local control rate at 12 mo, 75%	н. д. n. a.
Bates (2017)	Ретроспективное Retrospective	Сорафениб, сунитиниб, пазопазаниб, темсиролимус Sorafenib, sunitinib, pazopanib, temsirolimus	25	6,7	ЧЛК через 12 мес – 76 % Local control rate, 76%	н. д. n. a.
Johnson (2015)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, бевацизумаб TKI, mTORi, bevacizumab	24	21	н. д. n. a.	н. д. n. a.
Juloori (2019)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, цитокин TKI, mTORi, cytokine	376	9,7	Частота локальной неэффектив- ности – 15 % Incidence of local failure, 15 %	Суммарная частота лучевого некроза за 12 мес – 8 % 12-mo cumulative incidence of radiation necrosis – 8 %
Klausner (2019)	Ретроспективное Retrospective	TKI, mTORi, иммунотера- пия, химиотерапия TKI, mTORi, immunotherapy, chemotherapy	120	13,5	ЧЛК через 12 мес – 92 % Local control rate at 12 mo, 92%	14 % G ₃ -G ₄ НЯ; 7 % радиационный некроз 14 % G ₃ -G ₄ АЕs; 7% radiation necrosis

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа; НЯ – нежелательные явления; ЧЛК – частота локального ответа; TKI – ингибиторы тирозинкиназ; mTORi – ингибиторы рапамицина млекопитающих; н. д. – нет данных.

Note. OS – overall survival; ORR – objective response rate; АЕs – adverse event; TKI – tyrosine kinase inhibitors; mTORi – mammalian target of rapamycin inhibitors; mo – months; n. a. – not available.

Таблица 3. Исследования по оценке блокаторов иммунных контрольных точек у пациентов с почечно-клеточным раком и метастазами в головной мозг
Table 3. Studies evaluating tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastases

Исследование Study	Популяция пациентов Patient population	Лечение и размер выборки Treatment and sample size	Результаты Results
Мультицентровое исследование фазы II GETUG-AFU 26 NIVOREN (Sun, 2019) GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase 2 study (Sun, 2019)	Пациенты с бессимптомными МГМ (коhorta A – МГМ без лечения; коhorta B – после предшествующей локальной терапии) Patients with asymptomatic BMs (cohort A, untreated BMs; cohort B, underwent prior local therapy)	Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед (коhorta A: n = 39, коhorta B: n = 34) Nivolumab 3 mg/kg every 2 week (cohort A: n = 39; cohort B: n = 34)	Интракраниальный ответ: 12,0 % в коhorte A (4/34) Медиана интракраниальной ВБП в коhorte A – 2,7 мес, в коhorte B – 4,8 мес (OR 2,04) 12-месячная ОВ 67,0 % в коhorte A, 59,0 % – в коhorte B Intracranial response: 12,0 % in cohort A (4/34) Median intracranial PFS: 2.7 mo in cohort A, 4.8 mo in cohort B (HR 2.04) 12-mo OS: 67.0 % in cohort A, 59.0 % in cohort B
Промежуточный анализ CheckMate 920 (Etemekhoov, 2022) Interim analysis of CheckMate 920 (Etemekhoov, 2022)	Пациенты с ранее не леченным, распространенным ПКР любого гистологического типа, бессимптомными МГМ (не принимающие кортикостероиды и не получающие лучевую терапию) Patients with previously untreated, advanced RCC of any histology, with asymptomatic BMs (not on corticosteroids or receiving radiation)	Ниволумаб 3 мг/кг + ипили- мумаб 1 мг/кг каждые 3 нед – 4 дозы, затем ниволумаб 480 мг каждые 4 нед (n = 28) Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg every 3 week for 4 doses, followed by nivolumab 480 mg every 4 week (n = 28)	ЧОО – 32 % Медиана ВПБ – 9 мес Медиана ОВ не достигнута с минимальным сроком наблюдения до 6,5 мес ORR – 32 % Median PFS – 9.0 mo Median OS not reached with a minimum follow-up of 6.5 mo
Итальянская программа расширения доступа к ниволумабу (Cagney, 2017; De Giorgi, 2019) Italian nivolumab-expanded access program (Cagney, 2017; De Giorgi, 2019)	Пациенты с МГМ, которым не требовалась лучевая терапия или стероиды (> 10 мг преднизона) Patients with BMs who did not require radiation therapy or steroids (> 10 mg of prednisone)	Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед (n = 32) Nivolumab 3 mg/kg every 2 week (n = 32)	ОР для ОВ в одnofакторном анализе 1,39 6-месячная ОВ – 87,0 % 12-месячная ОВ – 62,0 % Полный ответ – 3,1 % (1/32) Частичный ответ – 15,6 % (5/32) Стабилизация – 34,4 % (11/32) Прогрессирование – 40,6 % (13/32) Не определено – 6,2 % (2/32) HR for OS in univariate analysis, 1.39 6-mo OS – 87.0 % 12-mo OS – 62.0 % Complete response – 3.1 % (1/32) Partial response – 15.6 % (5/32) Stable disease – 34.4 % (11/32) Progression of the disease – 40.6 % (13/32) Could not be determined, 6.2 % (2/32)
Ретроспективный обзор ингибиторов контрольных точек у пациентов с МГМ от НКРЛ, ПКР и меланомы (Schouten, 2002) Retrospective review of checkpoint inhibitors in patients with BM from NSCLC, RCC, and melanoma (Schouten, 2002)	Все пациенты, получавшие терапию ниволумабом, пембролизумабом или ипилимумабом, + ЛТВГМ, СРХ или химиотерапия для лечения ПКР и МГМ All patients who had RCC and BMs treated with nivolumab, pembrolizumab, or ipilimumab + WBRT, SRS, or chemotherapy	Иммунотерапия + ЛТВГМ, СРХ или химиотерапия (n = 15) ICB + WBRT, SRS, or systemic chemotherapy (n = 15)	Медиана ОВ не достигнута Медиана ВБП – 5,9 мес 1-годичная выживаемость – 55,4 ± 13,9 % 1-годичная ВБП – 42,4 ± 13,5 % Median OS not reached Median PFS – 5.9 mo 1-y survival rate – 55.4 ± 13.9 % 1-y PFS rate – 42.4 ± 13.5 %

Окончание табл. 3
End of table 3

Исследование Study	Популяция пациентов Patient population	Лечение и размер выборки Treatment and sample size	Результаты Results
Мультицентровое ретроспективное исследование терапии мПКР и МГМ ипилимумабом и ниволумабом (Suarez-Sarmiento, 2019) Multicenter retrospective study evaluating mRCC and BMs treated with ipilimumab and nivolumab (Suarez-Sarmiento, 2019)	Все пациенты с МГМ, получавшие лечение ниволумабом/ипилимумабом All patients with BMs treated with nivolumab/ipilimumab	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 17) Nivolumab + ipilimumab (n = 17)	Среди тех, у кого мог быть оценен ответ: ЧОО – 42,0 % (полных ответов – 0); стабилизация заболевания – 29,0 % Медиана продолжительности терапии – 13 нед 3 (50 %) из 6 пациентов, получавших терапию 2-й или более высокой линии, показали частичный ответ Among those evaluable for response: ORR – 42.0 % (0 complete responses); stable disease – 29.0 % Median duration on therapy – 13 week 3 (50 %) of 6 patients treated in the 2 nd -line setting or higher experienced a partial response
Ретроспективный анализ JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012) Post-hoc analysis of JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012)	Пациенты с бессимптомными МГМ в момент включения в исследование Patients with asymptomatic BMs at enrollment	Авелумаб 10 мг/кг каждые 2 нед + акситиниб (n = 23) или сунитиниб (n = 23) Avelumab 10 mg/kg every 2 week + axitinib (n = 23); or sunitinib (n = 23)	ВБП: 4,8 мес для группы авелумаба/акситиниба против 2,8 мес для группы сунитиниба (OR 0,90) PFS 4,9 mo for the avelumab/axitinib arm vs 2.8 mo for the sunitinib arm (HR 0.90)
Ретроспективный анализ JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012) Post-hoc analysis of JAVELIN Renal 101 (Bianchi, 2012)	Пациенты без МГМ в момент включения в исследование Patients without BMs at enrollment	Авелумаб 10 мг/кг каждые 2 нед + акситиниб (n = 419) или сунитиниб (n = 421) Avelumab 10 mg/kg every 2 week + axitinib (n =419); or sunitinib (n =421)	Суммарная частота МГМ через 18 мес: 2 % в группе авелумаба/акситиниба и 3 % – в группе сунитиниба У 8 пациентов в группе авелумаба/акситиниба и у 10 в группе сунитиниба в ходе исследования развились МГМ 17/18 МГМ развились в течение ≤12 мес после рандомизации Cumulative incidence of BM at 18 mo: 2 % for the avelumab/axitinib arm and 3 % for the sunitinib arm 8 Patients in the avelumab/axitinib arm and 10 in the sunitinib arm developed BM during the trial 17/18 of BMs occurred ≤12 mo from randomization

Примечание. ПКР – почечно-клеточный рак; мПКР – метастатический почечно-клеточный рак; МГМ – метастазы в головной мозг; ЛТВГМ – лучевая терапия всего головного мозга; СРХ – стереотаксическая радиохирургия, ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков.

Note. RCC – renal cell carcinoma; mRCC – metastatic renal cell carcinoma; BMs – brain metastases; WBRT – whole brain radiotherapy; SRS – stereotactic radiosurgery; ORR – objective response rate; ICB – immune checkpoint blockade; PFS – progression-free survival; HR – hazard ratio; OS – overall survival; mo – months.

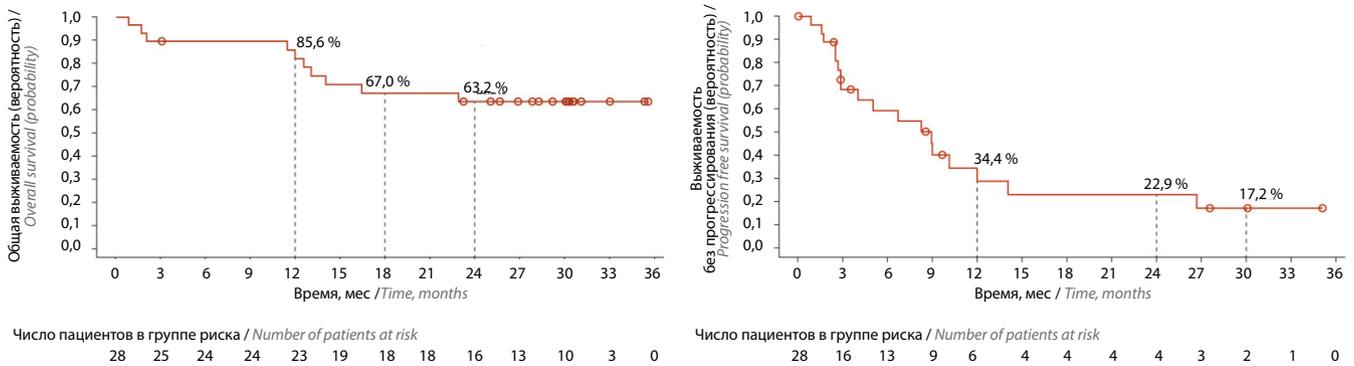


Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных метастатическим почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг (H. Emaekhoo et al. [35])

Fig. 2. Overall survival and progression free survival in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases (H. Emaekhoo et al. [35])

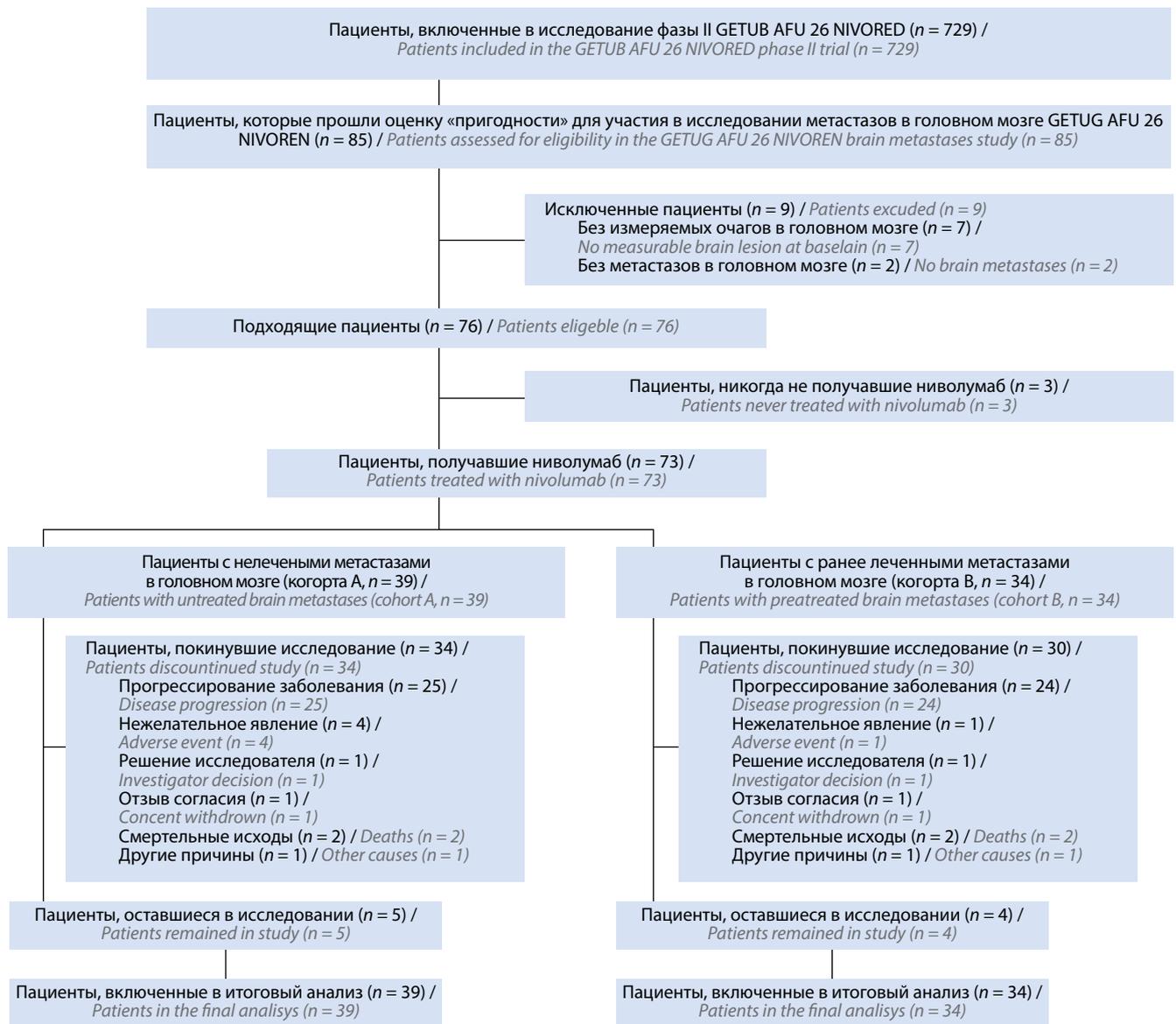


Рис. 3. Характеристики пациентов в исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN [36]

Fig. 3. Characteristics of the patients in GETUG-AFU 26 NIVOREN study phase II [36]

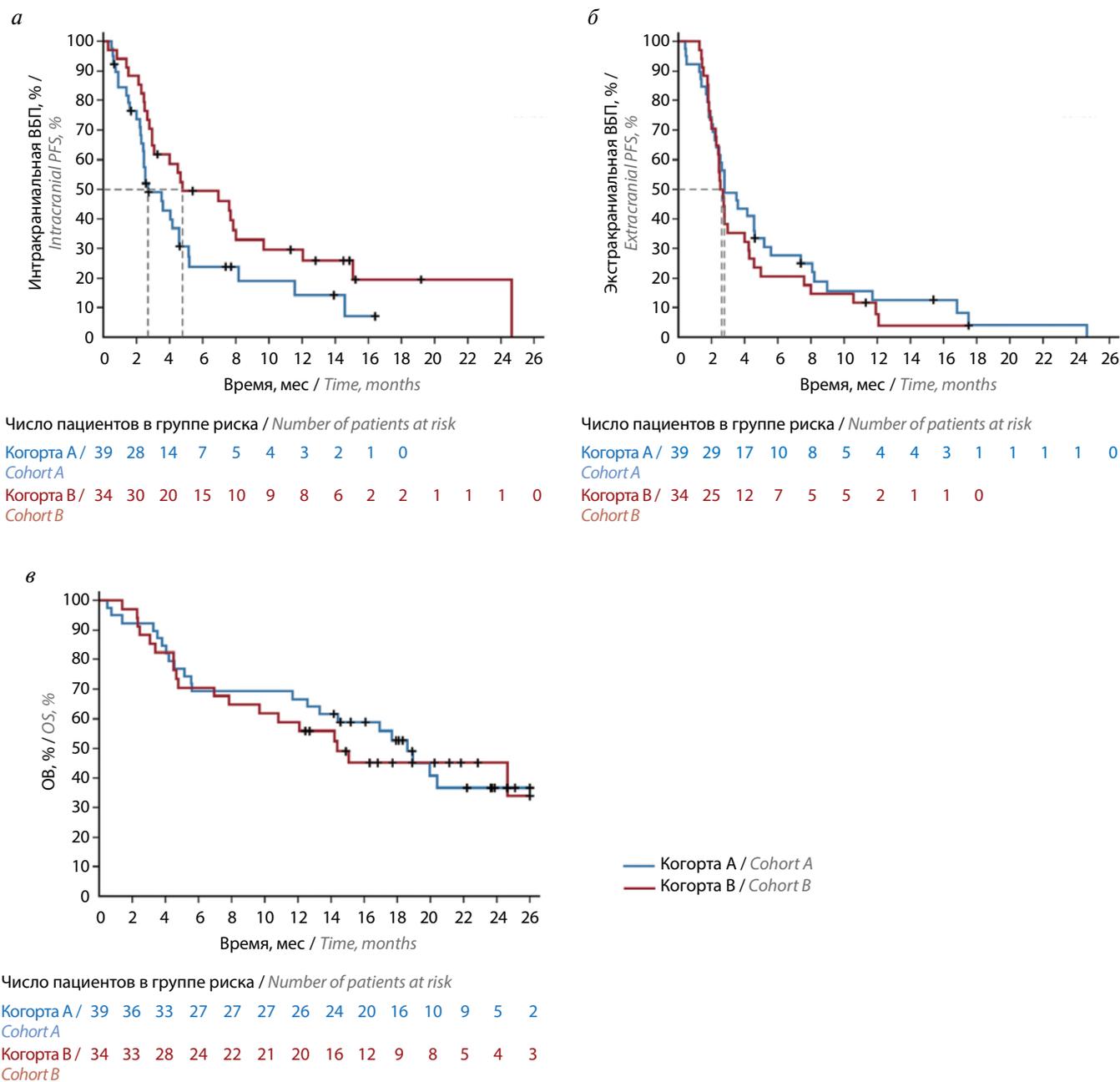


Рис. 4. Анализ выживаемости в когортах А и В в исследовании II фазы GETUG-AFU 26 NIVOREN [36]: а – «интракраниальная выживаемость» без прогрессирования (ВБП); б – «экстракраниальная выживаемость» без прогрессирования (ВБП); в – общая выживаемость (ОВ)

Fig. 4. Survival data in cohorts A and B in GETUG-AFU 26 NIVOREN study phase II [36]: а – intracranial progression free survival (PFS); б – extracranial progression free survival (PFS); в – overall survival (OS)

У 18 (95 %) из 19 пациентов было отмечено прогрессирование заболевания. Кривые Каплана–Майера ВБП и ОВ представлены на рис. 5. Медиана ВБП составила 7,6 мес, а 12-месячный показатель ВБП – 26 %. Медиана «интракраниальной ВБП» составила 4,7 мес, 12-месячная «интракраниальная ВБП» – 53 % (95 % ДИ 34–81 %), а медиана «экстракраниальной ВБП» – 8,5 мес. Медиана

ОВ не была достигнута, при этом показатели 1- и 2-годичной ОВ составили 74 и 68 % соответственно.

Не было отмечено ни одного случая полного ответа. Частичный ответ наблюдался в 44 % случаев (8/18), при этом на фоне 1-й линии терапии – в 42 % случаев (5/12), а при 2-й и последующих линиях – в 50 % (3/6) (табл. 4) [6].

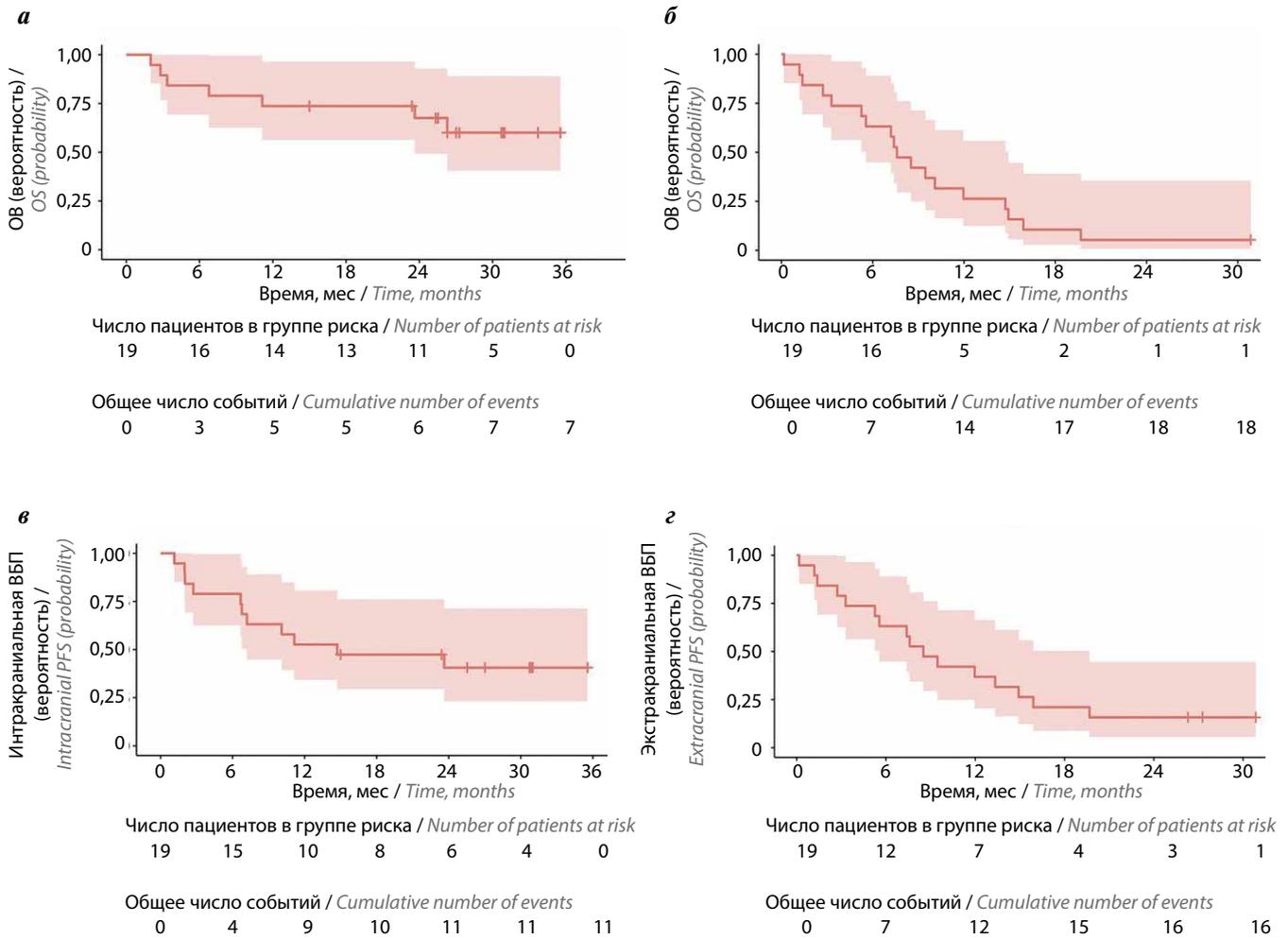


Рис. 5. Анализ выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг почечно-клеточного рака (L. Brown et al. [6]): а – общая выживаемость (ОВ); б – выживаемость без прогрессирования (ВБП); в – «интракраниальная ВБП»; г – «экстракраниальная ВБП»

Fig. 5. Survival data in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastases (L. Brown et al. [6]): а – overall survival (OS); б – progression free survival (PFS); в – intracranial PFS; г – extracranial PFS

Эффективность комбинаций ингибиторов контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназ у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

В большинстве основных клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибиторов контрольных точек и ТКІ обычно исключали пациентов с МГМ, однако несколько исследований позволили включить таких пациентов. В частности, в исследовании III фазы Javelin 101, в котором применялся авелумаб с акситинибом в сравнении с сунитинибом в монорежиме, у 5,2 % пациентов были выявлены бессимптомные МГМ. В этом анализе у пациентов, получавших комбинированную терапию, ВБП была выше, чем у пациентов, получавших сунитиниб (4,9 мес (95 % ДИ 1,6–5,7) против 2,8 мес (95 % ДИ 2,3–5,6)) [38]. В ходе исследова-

ния среди больных, не имевших МГМ при поступлении, метасионные метастазы возникли у 8 пациентов из группы комбинированной терапии и у 10 пациентов – из группы сунитиниба [37, 39]. В работе С. Baston и соавт. было показано, что комбинация ниволумаба с ипили- мумабом является наиболее эффективным методом лечения метастазов в легких и лимфатических узлах [40]. В то же время кабозантиниб в виде монотерапии или в комбинации с ниволумабом являются эффектив- ными вариантами лечения пациентов с метастазами в кости ПКР [40]. В работе Е. Hasanov и соавт. разрабо- тан алгоритм лечения одиночных и множественных МГМ (рис. 6, 7) [41].

Кандидатами на хирургическое лечение одиночных МГМ считаются пациенты с баллом по шкале Карнов- ского >70; отсутствием органотрожающих состояний,

Таблица 4. Ответ на терапию «ипилимумаб + ниволумаб» у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

Table 4. Response to ipilimumab + nivolumab therapy in renal cell carcinoma patients with brain metastases

Ответ на терапию Response to therapy	Число пациентов (n = 19) Number of patients (n = 19)	1-я линия терапии (n = 13) 1 st therapy line (n = 13)	2-я и последующие линии терапии (n = 6) 2 nd and subsequent therapy lines (n = 6)
Полный ответ, n (%) Complete response, n (%)	0	0	0
Частичный ответ, n (%) Partial response, n (%)	8 (42)	5 (38,5)	3 (50)
Стабилизация заболевания, n (%) Stable disease, n (%)	6 (32)	5 (38,5)	1 (17)
Прогрессирование, n (%) Progression, n (%)	4 (21)	2 (15)	2 (33)
Не поддается оценке, n (%) Not evaluable, n (%)	1 (5)	1 (8)	0

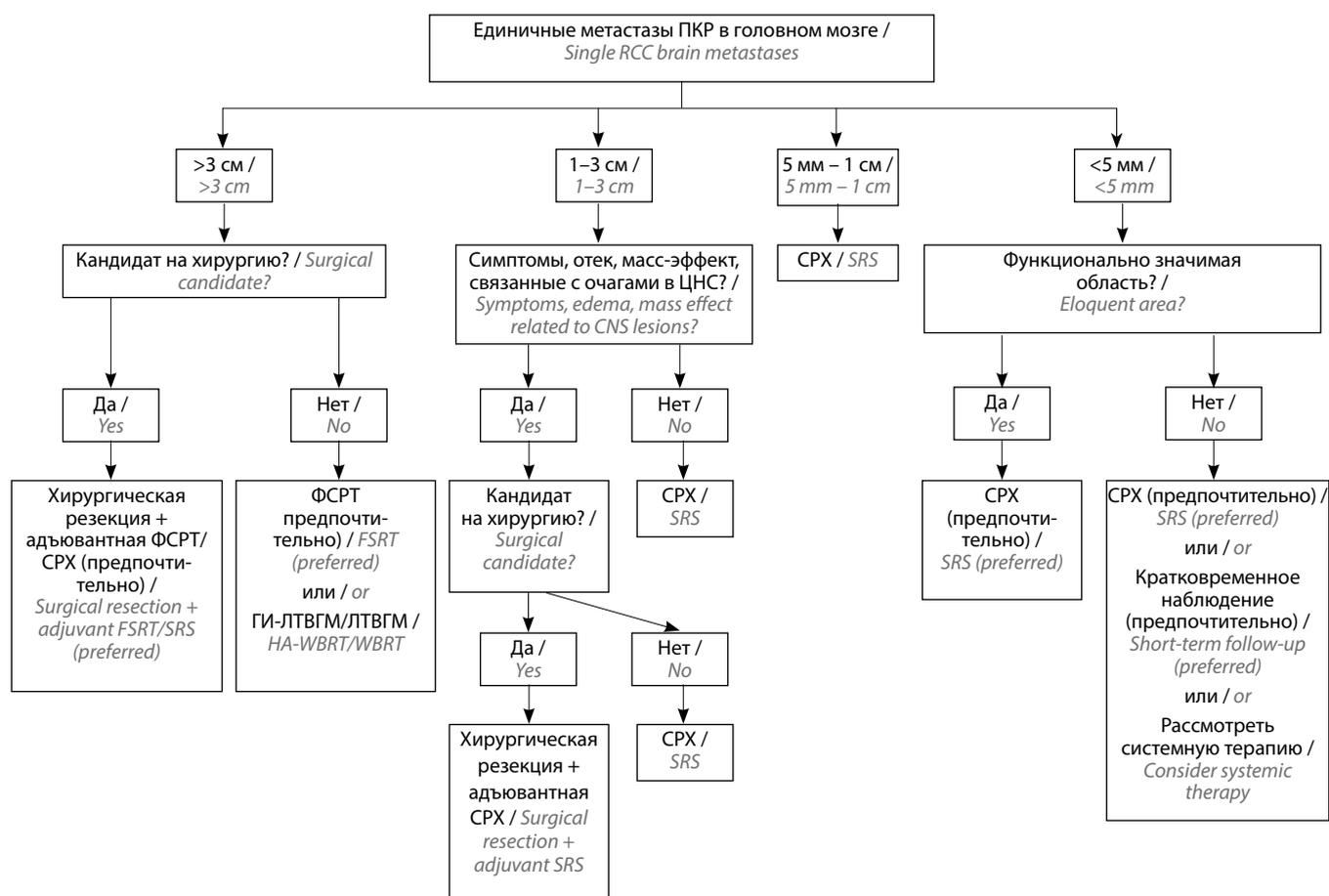


Рис. 6. Алгоритм лечения одиночных метастазов в головной мозг почечно-клеточного рака (Е. Hasanov et al. [41]). Здесь и на рис. 7: ПКР – почечно-клеточный рак; ФСРТ – фракционированная стереотаксическая радиотерапия; CPX – стереотаксическая радиохирургия; ГИ-ЛТВГМ – гиппокамп-избегающая лучевая терапия всего головного мозга; ЛТВГМ – лучевая терапия всего головного мозга; ЦНС – центральная нервная система

Fig. 6. Algorithm of treatment of single metastasis to the brain of renal cell carcinoma (E. Hasanov et al. [41]). Here and on Fig. 7: RCC – renal cell carcinoma; FSRT – fractionated stereotactic radiotherapy; SRS – stereotactic radiosurgery; HA-WBRT – hippocampal avoidance whole brain radiotherapy; WBRT – whole brain radiotherapy; CNS – central nervous system

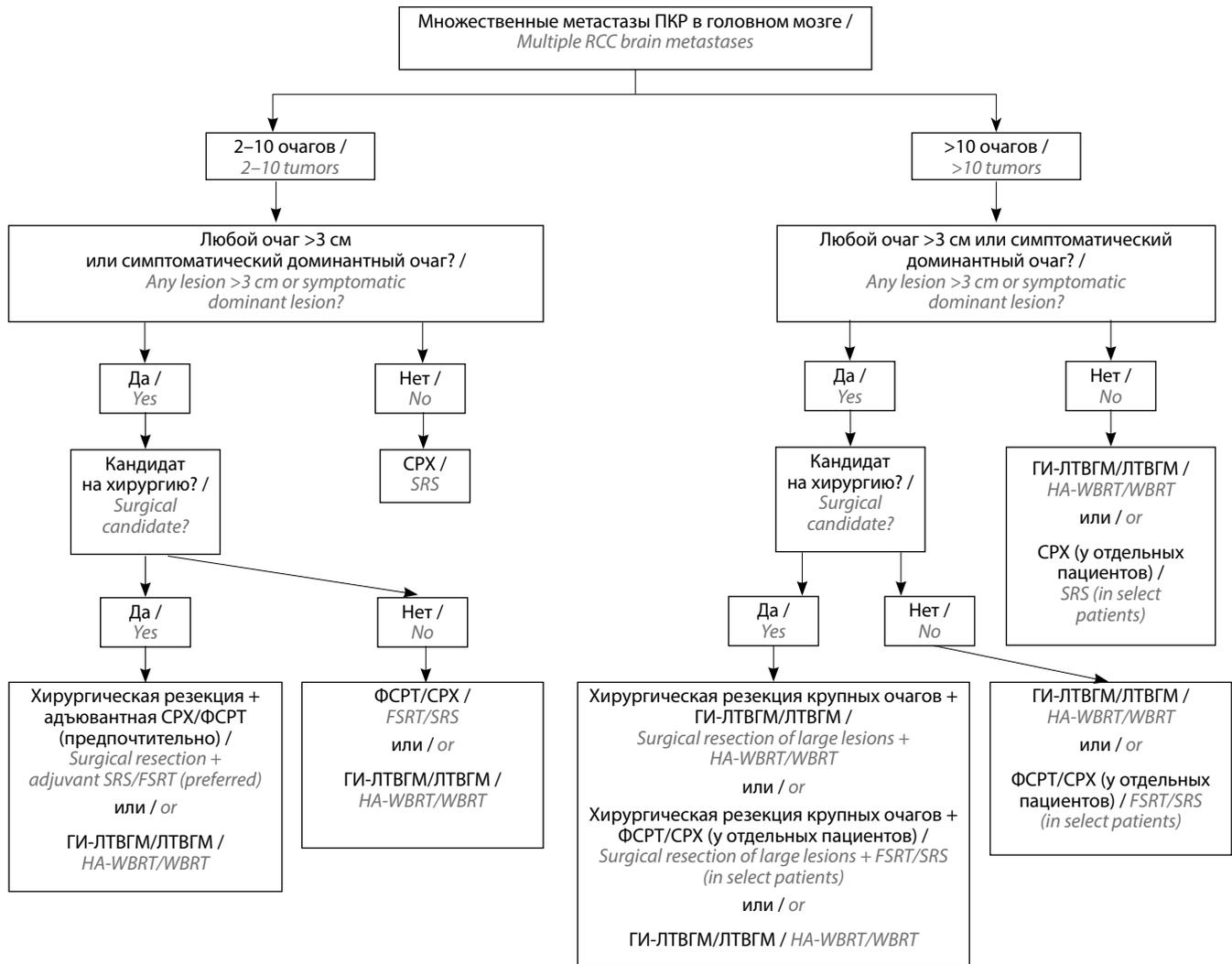


Рис. 7. Алгоритм лечения множественных метастазов в головной мозг почечно-клеточного рака (E. Hasanov et al. [41])

Fig. 7. Algorithm for the treatment of multiple metastasis to the brain of renal cell carcinoma (E. Hasanov et al. [41])

вызывающих высокий риск осложнений; ожидаемой продолжительностью жизни >6 мес; без сопутствующих заболеваний, ограничивающих операцию, и с хирургически доступным очагом в головном мозге.

При наличии множественных МГМ следует рассмотреть возможность проведения радиотерапии всего мозга с возможной стереотаксической радиохирургией в качестве спасительной терапии в случае прогрессирования заболевания.

Заключение

Несмотря на то что, как правило, пациентов с МГМ исключали из основных клинических исследований,

необходима мультидисциплинарная оценка в зависимости от размера и расположения метастазов, наличия или отсутствия симптомов, связанных с поражением ЦНС, статуса по шкале Карновского, ожидаемой продолжительности жизни и интра- или экстракраниального расположения опухоли. Для разработки более эффективных опций лечения, включая системную терапию и локальные методы лечения, необходимо проведение многоцентровых исследований. Персонализированный подход к комплексному лечению больных с метастазами ПКР в головной мозг приведет к улучшению качества жизни больных и повышению показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Achrol A.S., Rennert R.C., Anders C. et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):5. DOI: 10.1038/s41572-018-0055-y
- Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
- Gore M.E., Hariharan S., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117(3):501–9. DOI: 10.1002/cncr.25452
- Daugherty M., Daugherty E., Jacob J. et al. Renal cell carcinoma and brain metastasis: questioning the dogma of role for cytoreductive nephrectomy. *Urol Oncol* 2019;37(3):182.e9–182.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.10.021
- Hanzly M., Abbotoy D., Creighton T. et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2015;32(8):783–8. DOI: 10.1007/s10585-015-9748-8
- Brown L., Desai K., Wei W. et al. Clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma and brain metastasis treated with ipilimumab and nivolumab. *J Immunother Cancer* 2021;9(9):e003281. DOI: 10.1136/jitc-2021-003281
- Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500. DOI: 10.1056/nejm19900223220802
- Lamba N., Muskens I.S., DiRisio A.C. et al. Stereotactic radiosurgery *versus* whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2017;12(2):106. DOI: 10.1186/s13014-017-0840-x
- Yomo S., Oda K., Oguchi K. et al. Effectiveness of immune checkpoint inhibitors in combination with stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from renal cell carcinoma: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. *J Neurosurg* 2022;138(6):1591–9. DOI: 10.3171/2022.9.jns221215
- Huntoon K., Damante M., Wang J. et al. Survival benefit with resection of brain metastases from renal cell carcinoma in the setting of molecular targeted therapy and/or immune therapy. *Curr Probl Cancer* 2022;46(2):100805. DOI: 10.1016/j.cuprprobncancer.2021.100805
- Verma J., Jonasch E., Allen P.K. et al. The impact of tyrosine kinase inhibitors on the multimodality treatment of brain metastases from renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:620–624. DOI: 10.1097/COC.0b013e31825d59db
- Barata P.C., Mendiratta P., Kotecha R. et al. Effect of switching systemic treatment after stereotactic radiosurgery for oligoprogressive, metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(5):413–419.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.018
- Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):452–63. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2
- Reungwetwattana T., Nakagawa K., Cho B.C. et al. CNS response to Osimertinib *versus* standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(3):3290–7. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3118
- Chevreau C., Ravaud A., Escudier B. et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):50–4. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.09.008
- Peverelli G., Raimondi A., Ratta R. et al. Cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases: safety and efficacy in a real-world population. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(4):291–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.05.002
- Hirsch L., Martinez Chanza N., Farah S. et al. Clinical activity and safety of cabozantinib for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1815–23. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4544
- Cochran D.C., Chan M.D., Aklilu M. et al. The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2012;116(5):978–83. DOI: 10.3171/2012.2.JNS111353
- Khan I.M., Khan S.U., Sala H.S.S. et al. TME-targeted approaches of brain metastases and its clinical therapeutic evidence. *Front Immunol* 2023;14:1131874. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1131874
- Daneman R., Prat A. The Blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(1):a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412
- Achar A., Myers R., Ghosh C. Drug delivery challenges in brain disorders across the blood-brain barrier: novel methods and future considerations for improved therapy. *Biomedicine* 2021;9(12):1834. DOI: 10.3390/biomedicine9121834
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/jco.2008.19.5511
- Khan M., Zhao Z., Arooj S. et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) combined with radiation therapy for the management of brain metastases from renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:1246. DOI: 10.3389/fonc.2020.01246
- Dudek A.Z., Raza A., Chi M. et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):155–60. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.11.001
- Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(1):12–9. DOI: 10.1038/bjc.2015.196
- Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/nejmoa1510016
- Méndez-Vidal M.J., Molina Á., Anido U. et al. Pazopanib: evidence review and clinical practice in the management of advanced renal cell carcinoma. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018;19(1):77. DOI: 10.1186/s40360-018-0264-8
- Roberto M., Bassanelli M., Iannicelli E. et al. Clinical outcome of third-line pazopanib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:629046. DOI: 10.1155/2015/629046
- Gooch M.E., Nader K., Kubicek G.J., Somer R.A. Brain metastasis responsive to pazopanib in renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):e401–e4. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.01.005
- Mojica C.V., Aguas G.V.A., Cornelio G.T.H., Damian L.F. Prolonged survival using first-line pazopanib in a Filipino male with renal cell carcinoma and brain metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2021;14(3):1516–21. DOI: 10.1159/000519745
- Buti S., Bersanelli M., Massari F. et al. First-line pazopanib in patients with advanced non-clear cell renal carcinoma: an Italian case series. *World J Clin Oncol* 2021;12:1037–46. DOI: 10.5306/wjco.v12.i11.1037
- Hingorani M., Dixit S., Maraveyas A. Pazopanib-induced regression of brain metastasis after whole brain palliative radiotherapy in metastatic renal cell cancer progressing on first-line sunitinib: a case report. *World J Oncol* 2014;5(5–6):223–7. DOI: 10.14740/wjon843w
- Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
- Tykodi S.S., Gordan L.N., Alter R.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e003844. DOI: 10.1136/jitc-2021-003844

35. Enamekhoo H., Olsen M., Carthon B.C. et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer* 2021;128(5):966–74. DOI: 10.1002/cncr.34016
36. Flippot R., Dalban C., Laguerre B. et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2008–16. DOI: 10.1200/JCO.18.02218
37. Courcier J., Dalban C., Laguerre B. et al. Primary renal tumour response in patients treated with nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results from the GETUG-AFU 26 NIVOREN trial. *Eur Urol* 2021;80(3):325–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.020
38. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010
39. Jonasch E., Hasanov E., Hariharan S. et al. Evaluation of brain metastasis in JAVELIN Renal 101: efficacy of avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S). *J Clin Oncol* 2020;38(6 suppl):687. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.687
40. Baston C., Parosanu A., Stanciu I.M., Nitipir C. Metastatic kidney cancer: does the location of the metastases matter? Moving towards personalized therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Biomedicines* 2024;12(5):1111. DOI: 10.3390/biomedicines12051111
41. Hasanov E., Yeboa D., Tucker M.D. An interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2022;72(5):454–89. DOI: 10.3322/caac.21729

Вклад авторов

Д.В. Семенов: сбор материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Р.В. Орлова, В.И. Широкоград: разработка дизайна статьи, редактирование текста рукописи;
С.В. Кострицкий: анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.V. Semenov: collecting material, article design development, reviewing publications on the topic of the article, article writing;
R.V. Orlova, V.I. Shirokorad: article design development, manuscript text editing;
S.V. Kostritsky: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>
В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritsky: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

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: 19.02.2025. **Принята к публикации:** 24.03.2025. **Опубликована онлайн:** 14.04.2025.

Article submitted: 19.02.2025. **Accepted for publication:** 24.03.2025. **Published online:** 14.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-58-65>

Апиксабан для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических пациентов с нарушением функции почек

О.В. Соменова, Е.Г. Громова, А.Л. Елизарова, И.В. Бабкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Оксана Васильевна Соменова somonova@mail.ru

Злокачественные новообразования ассоциированы с высоким риском развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), которые ухудшают противоопухолевое лечение и занимают 2-е место среди причин смерти после прогрессирования онкологического заболевания. У пациентов с коморбидной патологией повышается риск кровотечения, особенно во время проведения антитромботической терапии. При снижении функции почек риск кровотечений увеличивается в 3 раза. Для оценки возможности назначения антикоагулянтной терапии онкологическим пациентам с венозным тромбозом и хронической болезнью почек приводится клиническое наблюдение.

В статье представлен случай пациентки с диагнозом рака молочной железы и хронической болезнью почек. Для лечения и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей пациентка получала апиксабан (Эликвис), который предотвратил риск развития рецидива венозного тромбоза без увеличения риска кровотечения. Крупные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность апиксабана в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических пациентов, в том числе пациентов с хронической болезнью почек. Анализ результатов применения препарата в реальной клинической практике показал, что апиксабан превосходит стандартную терапию (низкомолекулярный гепарин + антагонисты витамина К) как по эффективности, так и по безопасности при лечении и профилактике рецидивов ВТЭО. Таким образом, антикоагулянт апиксабан – один из эффективных и безопасных ингибиторов фактора Ха, который характеризуется быстрым началом действия, предсказуемой фармакокинетикой и может рассматриваться в качестве доступного и эффективного способа лечения и профилактики рецидивов ВТЭО, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, венозное тромбозное осложнение, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, нарушение функции почек

Для цитирования: Соменова О.В., Громова Е.Г., Елизарова А.Л., Бабкина И.В. Апиксабан для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических пациентов с нарушением функции почек. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):58–65.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-58-65>

Apixaban for the treatment and secondary prevention of thrombotic complications in cancer patients with impaired renal function

Oxana V. Somonova, Elena G. Gromova, Anna L. Elizarova, Irina V. Babkina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Oxana Vasilyevna Somonova somonova@mail.ru

Malignant neoplasms are associated with a high risk of venous thromboembolic complications (VTEC), which worsen antitumor treatment and are the second leading cause of death after cancer progression. In patients with comorbid pathology, the risk of bleeding increases, especially during antithrombotic therapy. With a decrease in kidney function,

the risk of bleeding increases 3-fold. To assess the possibilities of prescribing anticoagulant therapy to cancer patients with venous thrombosis and chronic kidney disease, a clinical observation is given.

The article presents a case of a patient with breast cancer and chronic kidney disease. For the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis of the lower extremities, a patient received apixaban (Eliquis), which prevented the risk of recurrent venous thrombosis without increasing the risk of bleeding. Large randomized trials have shown the efficacy and safety of apixaban in the treatment and secondary prevention of VTEC in cancer patients, including patients with chronic kidney disease. According to the results of real clinical practice, apixaban was superior to standard therapy (low molecular weight heparin + vitamin K antagonists) in both efficacy and safety in the treatment and prevention of recurrent VTEC. Thus, the anticoagulant apixaban is one of the effective and safe factor Xa inhibitors, which is characterized by a rapid onset of action and predictable pharmacokinetics; it can be considered as an affordable and effective method for the treatment and prevention of recurrent VTEC, improving the quality of life and increasing the life expectancy of cancer patients.

Keywords: malignant neoplasm, venous thromboembolic complication, direct oral anticoagulants, apixaban, renal dysfunction

For citation: Somonova O.V., Gromova E.G., Elizarova A.L., Babkina I.V. Apixaban for the treatment and secondary prevention of thrombotic complications in cancer patients with impaired renal function. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):58–65. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-58-65>

Введение

Связь между онкологическими заболеваниями и тромбозом была известна давно. Первое описание случая тромбоза, возникшего у молодой женщины с раком желудка, сделано Armand Trousseau и датируется 1865 г. [1]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о прогрессивном увеличении заболеваемости венозной тромбозной эмболией (ВТЭ), связанной с онкологическим заболеванием, с 1997 г. по настоящее время. За последние 2 десятилетия риск развития ВТЭ у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что, вероятно, связано с появлением новых методов лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ [2, 3]. В современных исследованиях показано, что тромбозные осложнения у онкологических больных встречаются в 7–11 раз чаще, чем у пациентов с другими заболеваниями [4, 5]. С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть 1-м признаком скрытого злокачественного процесса, при этом большинство новообразований выявляют в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода [6].

Патогенез онкологических тромбозов многофакторный. При онкологическом заболевании в организме происходит активация системы гемостаза, связанная прежде всего с поступлением в кровь из опухоли высокоактивного тканевого фактора, который в комплексе с фактором VII/VIIa активирует фактор X, и ракового прокоагулянта, способного непосредственно стимулировать фактор X. Образуются полифосфаты (poly-P), которые связывают и активируют фактор XII и делают его более устойчивым к фибринолизу [7].

Другие механизмы активации свертывания крови связаны с активностью воспалительных и ангиогенных цитокинов, высвобождаемых опухолевыми и воспали-

тельными клетками и способных индуцировать прокоагулянтный/провоспалительный фенотип циркулирующих нормальных клеток крови. Опухолевые клетки высвобождают различные факторы роста, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), участвующий в активации эндотелиального тканевого фактора, и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ответственный за повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). NETs могут повышать свертывание крови за счет активации фактора XII и разрушения ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). NETs играют важную роль в иммунопосредованном тромбозе [8–10].

В настоящее время разработана классификация факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических пациентов. Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [11, 12].

Среди факторов риска развития тромбоза, связанного с лечением, следует отметить хирургическое вмешательство и противоопухолевую лекарственную терапию. Для онкологических больных в послеоперационном периоде характерно увеличение вероятности развития тромбозной эмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 3–4 раза, при этом риск фатальной ТЭЛА в этой группе пациентов повышен более чем в 3 раза и сохраняется в течение длительного времени [13, 14].

Противоопухолевая лекарственная терапия увеличивает риск венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) в 2–6 раз у больных онкологического профиля, причем самый высокий показатель связан с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек [2, 5, 15]. Повышенный риск ВТЭО также связан с использова-

нием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) при лечении онкологических больных, имеющих положительный статус эстрогеновых рецепторов [16, 17]. Доказан высокий риск развития ВТЭО у пациентов, получающих производные платины, средства на основе таксанов и иммунотерапию [18, 19]. Число ежегодно возникающих случаев ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в ~11 %. Риск развития ВТЭО может увеличиваться до 15–20 % в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов [20, 21].

Вместе с тем для онкологических больных характерен и высокий риск кровотечений, особенно в период проведения антитромботической терапии. По данным разных авторов, риск возникновения кровотечения во время приема антикоагулянтов у онкологических больных увеличивается в 2–3 раза по сравнению с больными неонкологического профиля (как во время начальной терапии, так и при последующем приеме антикоагулянтов), при 12-месячной кумулятивной частоте составляя 12 % [22, 23].

Факторами риска развития геморрагических осложнений у онкологических больных являются наличие отдаленных метастазов, некоторые варианты локализации опухолей, возраст >75 лет, тромбоцитопения, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <59 мл/мин/1,73 м²) и др. [24, 25]. Так, риск кровотечений при снижении функции почек увеличивается в 3 раза, при активном злокачественном новообразовании – в 4 раза [26].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) имеет место любой из следующих маркеров повреждения почек: 1) необратимые структурные изменения, выявленные с помощью методов медицинской визуализации или морфологического исследования почечного биоптата; 2) выраженные изменения состава мочи или протеинурия, сохраняющиеся при повторных исследованиях в течение не менее чем 3 мес; 3) стойкое снижение СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73 м² [27].

Хроническая болезнь почек повышает риск неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов при хирургическом и лекарственном лечении онкологического заболевания. Кроме того, многие противоопухолевые лекарственные препараты оказывают нефротоксическое действие, при этом могут развиваться острый канальцевый некроз, тубулопатии, обструктивная кристаллическая нефропатия. Гломерулярные повреждения связаны с тромботической микроангиопатией, мембранопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом [7, 28, 29]. Все это в сочетании с преимущественно почечной элиминацией противоопухолевых лекарственных средств предполагает увеличение нефротоксичности при снижении функции почек, повышает риск накопления

препаратов, в частности антикоагулянтов, и риск кровотечений [29, 30].

Таким образом, у онкологических больных с нарушением функции почек повышен риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Каковы же современные возможности лечения венозных тромбозов у онкологических больных с нарушением функции почек?

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 52 лет, в 2020 г. самостоятельно обнаружила новообразование в левой молочной железе и обратилась в клинику по месту жительства, где был диагностирован рак молочной железы. Пациентка была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

На приеме у онколога при поступлении: жалоб нет. Данные осмотра: рост 168 см, масса тела – 80 кг, индекс массы тела – 28,3 кг/м², площадь поверхности тела – 1,9 м²; в легких – дыхание везикулярное, хрипов нет; тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 68/мин; артериальное давление – 130/80 мм рт. ст.; печень, селезенка не пальпируются; живот мягкий, безболезненный, отеков нет.

Сопутствующий диагноз: хронический тубулоинтерстициальный нефрит; ХБП, III стадия.

Данные лабораторного обследования: уровень креатинина сыворотки крови 153 мкмоль/л, СКФ 33 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина 46 мл/мин.

Результаты маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез и регионарных зон от 13.10.2020: на границе нижних квадрантов левой молочной железы – образование размером 4,9 × 2,8 см; в структуре образования и по периферии – злокачественные кальцинаты на площади 3,8 × 1,8 см (при УЗИ – несколько сливающихся образований размерами 4,6 × 1,2 см); в левой аксиллярной области – 2 лимфатических узла размерами до 1,7 см (цитологически верифицирован метастаз рака молочной железы).

Диагноз: рак левой молочной железы cT3N1M0, ПIV стадия.

Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак G₃, экспрессия эстрогеновых рецепторов – 8 баллов, прогестероновых рецепторов – 2 балла, Her2/neu2+ (метод флуоресцентной гибридизации in situ – результат отрицательный), Ki-67 – 90 %.

Пациентке назначена противоопухолевая терапия. На I-м этапе (с 24.11.2020 по 04.04.2021) проведена неoadъювантная полихимиотерапия по схеме: 4 курса AC dd (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 2 нед + поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором; затем 4 курса химиотерапии – доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.

После первых 4 курсов химиотерапии 15.02.2021 у пациентки появились жалобы на боли в левой голени. При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) сосудов

нижних конечностей выявлен тромбоз подколенной вены слева без признаков флотации.

Назначена антикоагулянтная терапия: апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки.

Наблюдение в динамике: по данным УЗАС от 30.02.2021 — положительная динамика, реканализация просвета сосуда (пациентка получала апиксабан 5 мг 2 раза в сутки); по данным УЗАС вен нижних конечностей от 15.03.2021 — без признаков тромбоза (пациентка продолжала получать апиксабан 5 мг 2 раза в сутки).

Проведено еще 4 курса неoadъювантной полихимиотерапии. После противоопухолевого лечения отмечена положительная динамика. Результаты маммографии и УЗИ молочных желез от 15.03.2021: на границе нижних квадрантов левой молочной железы — зона нарушения архитектоники ткани с микрокальцинатами на площади $5,5 \times 2,5$ см (при УЗИ параареолярно ближе к нижне-внутреннему квадранту — зона по типу инфильтрата размерами $0,8 \times 0,2$ см); в левой аксиллярной области — лимфатический узел размером до $0,8$ см; данных, указывающих на наличие отдаленных метастазов, нет. По данным УЗАС вен нижних конечностей — без признаков тромбоза. Пациентка продолжала получать апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

25.03.2021 проведено хирургическое лечение в объеме радикальной резекции левой молочной железы. Прием прямого орального антикоагулянта отменен (апиксабан за 48 ч до операции). Объем интраоперационной кровопотери составил 125 мл. В послеоперационном периоде пациентка получала профилактику тромботических осложнений низкомолекулярным гепарином (НМГ) (эноксапарин натрия $0,4$ мл 1 раз в сутки) в течение 7 дней.

Рекомендации при выписке: 1) наблюдение у онколога по месту жительства; 2) проведение адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы: анастрозол 1 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет.

28.04.2021 у пациентки появились жалобы на боли в правой голени. При УЗАС сосудов нижних конечностей выявлен тромбоз глубоких вен правой голени. Назначена антикоагулянтная терапия: апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки — 3–6 мес. По данным УЗАС — положительная динамика, реканализация просвета сосудов. Через 2 нед при УЗАС признаков тромбоза не выявлено. Пациентка получала апиксабан 5 мг 2 раза в сутки и анастрозол в соответствии с назначением (ежедневно длительно).

Таким образом, пациентка с диагнозом рака молочной железы и ХБП III стадии получала апиксабан (Эликвис) для лечения и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей, который предотвратил развитие рецидива ВТЭО и не увеличил риск кровотечения.

Обсуждение

В настоящее время для лечения онкоассоциированных тромбозов широко применяют прямые оральные антикоагулянты. Наиболее перспективными препаратами этой группы являются высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности апиксабан. Проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения апиксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе у онкологических пациентов.

В исследовании AMPLIFY, включившем 5395 пациентов, изучали применение апиксабана для лечения острой ВТЭ в сравнении со стандартной терапией. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: в одной группе ($n = 2691$) пациенты получали апиксабан (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес), в другой группе ($n = 2704$) — так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин натрия (1 мг/кг каждые 12 ч в течение не менее 5 дней), затем антагонисты витамина К, прием которых начинали одновременно с эноксапарином натрия и продолжали в течение 6 мес (под контролем международного нормализованного отношения — от 2 до 3). Результаты исследования AMPLIFY показали, что лечение апиксабаном было столь же эффективно в предотвращении рецидива ВТЭ или смерти, связанной с ВТЭ, как стандартная терапия. Однако при оценке безопасности установлено, что применение апиксабана привело к статистически значимому снижению риска большого кровотечения и большого + клинически значимого небольшого кровотечения по сравнению со стандартной терапией (эноксапарином/варфарином) у пациентов с острым тромбозом глубоких вен (тромбоз глубоких вен/ТЭЛА) [31].

При анализе эффективности и безопасности апиксабана в подгруппе пациентов с нарушением функции почек ($n = 2609$) было установлено, что вне зависимости от функции почек апиксабан (Эликвис) продемонстрировал устойчивое преимущество в эффективности и безопасности по сравнению со стандартной терапией [31]. Эликвис обладает низкой почечной экскрецией (около 27 %) и не требует снижения дозы у пациентов с тромбозом глубоких вен/ТЭЛА и нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) степени; при тяжелой степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) Эликвис следует назначать с осторожностью [32].

На основании данных исследования AMPLIFY G. Agnelli и соавт. провели анализ подгрупп пациентов

для сравнения эффективности и безопасности терапии апиксабаном со стандартной терапией при лечении ВТЭ у онкологических больных. Из 5395 пациентов, включенных в исследование AMPLIFY, у 169 (3,1 %) было активное злокачественное новообразование, у 365 (6,8 %) – рак в анамнезе. Результаты лечения апиксабаном в сравнении с эноксапарином/варфарином у онкологических пациентов были сходными с результатами, полученными во всей популяции в исследовании AMPLIFY [33].

По результатам анализа реальной клинической практики, включившего данные 35 756 пациентов (ретроспективное исследование баз данных страховых компаний), апиксабан превосходил стандартную терапию (НМГ/варфарин) как по эффективности, так и по безопасности в лечении и профилактике рецидивов ВТЭО [34].

Еще в одном исследовании изучали возможность применения апиксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений только у онкологических больных.

В открытом рандомизированном клиническом исследовании CARAVAGGIO были включены 1170 пациентов с ВТЭО, развившимися на фоне активного онкологического заболевания или его наличия в анамнезе. Основной целью исследования было подтверждение не меньшей эффективности апиксабана в сравнении с далтепарином при лечении онкоассоциированных тромбозов. Пациенты с активным онкологическим процессом, у которых недавно было диагностировано клинически выраженное (симптомное) или случайно выявленное ВТЭО, получали апиксабан или далтепарин в течение 6 мес. Результаты исследования показали, что пероральная форма апиксабана не уступает по эффективности подкожным инъекциям далтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. Данная закономерность сохранялась и при анализе данных отдельных групп больных [35].

Важным результатом исследования CARAVAGGIO явилась оценка частоты серьезных геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), показавшая сопоставимые результаты в группах лечения апиксабаном и далтепарином (1,7 и 1,9 % соответственно; $p > 0,05$). Локализация больших кровотечений, тяжесть кровотечений и их распределение в зависимости от типа опухоли были схожими в 2 группах лечения. Большинство больших кровотечений были желудочно-кишечными: 50 % всех больших кровотечений – в группе апиксабана, 43,5 % – в группе далтепарина. Следует отметить, что серьезных кровотечений не возникло у пациентов с резекцией верхних отделов ЖКТ или с колоректальным раком. На основании проведенного субанализа был сделан вывод о том, что наличие опухоли ЖКТ не увеличивало риск кровотечений при применении апиксабана. Следовательно, апиксабан является безопасной альтернативой

НМГ для лечения пациентов с онкоассоциированным тромбозом [36].

Кроме того, в исследовании CARAVAGGIO изучали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с далтепарином у пациентов с онкоассоциированным тромбозом при сочетанном применении с противоопухолевой терапией. Было показано, что одновременное введение с апиксабаном или далтепарином противоопухолевых препаратов не влияло на риск рецидива ВТЭО или большого кровотечения у онкологических пациентов. Подгрупповой анализ данных исследования CARAVAGGIO, в котором изучали взаимодействие апиксабана и противоопухолевой терапии, включавшей индукторы или ингибиторы Р-гликопротеина и/или СYP3A4 (согласно протоколу, за исключением мощных ингибиторов или индукторов цитохрома Р-450 3A4 и Р-гликопротеина), продемонстрировал отсутствие взаимодействия между апиксабаном и этими агентами с точки зрения клинических исходов (рецидив ВТЭО, большое кровотечение, смерть от всех причин, безрецидивная выживаемость) [37].

Более 60 % пациентов, включенных в исследование, страдали ХБП. Проведен подгрупповой анализ, оценивающий влияние ХБП на риск кровотечения и частоту рецидива тромбоза у онкологических больных, получавших апиксабан по поводу ВТЭО. Мультипараметрический анализ позволил сделать вывод об отсутствии связи между изменением функции почек с течением времени и большим кровотечением или рецидивирующим ВТЭО [38]. Результаты исследования CARAVAGGIO позволили расширить долю онкологических пациентов с тромбозами, которым может потребоваться лечение апиксабаном, включая пациентов с опухолями ЖКТ и ХБП.

В опубликованном ранее исследовании изучены фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность апиксабана в дозе 10 мг/сут (в виде однократного приема) у больных с нормальной функцией почек и с почечной недостаточностью. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от показателей СКФ: 50–80 мл/мин, 30–50 мл/мин, <30 мл/мин. Несмотря на повышение AUC (area under the curve, площадь под кривой) в этих подгруппах на 16, 29 и 38 % соответственно, не выявлено зависимости концентрации апиксабана в плазме крови и анти-Ха-активности от почечной функции [39].

В 2024 г. был представлен систематический обзор и метаанализ данных 12 011 пациентов из 3 рандомизированных клинических исследований и 2 наблюдательных исследований. В исследовании оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с НМГ у пациентов с онкоассоциированными венозными тромбозами/эмболиями [40]. Результаты метаанализа показали, что Эликвис (апиксабан) значительно снижал риск больших кровотечений (отношение рисков 0,67; 95 % доверительный интервал 0,54–0,83; $p = 0,0003$) и частоту рецидивов ТЭЛА

по сравнению с НМГ (отношение рисков 0,56; 95 % доверительный интервал 0,32–0,99; $p = 0,05$). Не наблюдалось значимых различий между Эликвисом и НМГ по частоте рецидивов тромбоза глубоких вен.

Какова продолжительность лечения тромботических осложнений у онкологических пациентов? Согласно последним международным рекомендациям, длительность лечения онкоассоциированного тромбоза должна составлять не менее 3–6 мес [6, 41, 42]. Известно, что рецидивы ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями возникают до 9 раз чаще, чем у пациентов с другими патологиями, причем эти рецидивы связаны с повышением риска смерти в 3 раза [43]. После 6 мес лечения ВТЭО у онкологических больных риск рецидива снижается с 60 до 7 % (регистр RIETE). При прекращении лечения сохраняется остаточный риск рецидива ВТЭО [44].

Решение о продлении терапии свыше 6 мес следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения. Основанием для продления антикоагулянтной терапии являются активное онкологическое заболевание и высокий риск рецидива ВТЭО [6, 41, 42].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании AMPLIFY-EXT, включившем 2482 больных, были изучены возможности продленной профилактики с использованием апиксабана в течение 12 мес. В исследовании применяли 2 дозы антикоагулянта: стандартную (5 мг 2 раза в сутки) и сниженную (2,5 мг 2 раза в сутки). Результаты показали, что обе дозы апиксабана статистически значимо предотвращали рецидив ВТЭ или смерть, связанную с ВТЭ, в сравнении с плацебо; также обе дозы апиксабана не приводили к увеличению частоты всех видов кровотечений при продленной профилактике ВТЭО. Была доказана возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения тромботических осложнений, в том числе у онкологических больных [45]. В 2019 г. проведено еще одно исследование по оценке продленной вторичной профилактики ВТЭО с помощью апиксабана у пациентов онкологического профиля (исследование EVE). Полученные данные подтвердили возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения онкоассоциированного тромбоза [46].

Положительные результаты клинических исследований и данные реальной клинической практики с учетом показателей эффективности и безопасности апиксабана отражены в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению и профилактике ВТЭО. В рекомендациях ACCP (American College of Chest Physicians) 2021 г. (CHEST) отдается предпочтение ингибиторам Ха-фактора (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан) перед НМГ для начальной и основной терапии у пациентов с онкоассоциированным тромбозом. При этом апиксабан или НМГ могут быть предпочтительными у пациентов с полостным раком ЖКТ [47].

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) прямые оральные антикоагулянты рассматриваются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с активным злокачественным новообразованием и подтвержденными проксимальным тромбозом глубоких вен и ТЭЛА. В одном из положений NCCN (2024) отмечается, что апиксабан может быть безопаснее эдоксабана и ривароксабана у пациентов с поражением желудка или пищевода/желудка [48].

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению онкологических пациентов с тромбоэмболическими осложнениями прямые оральные антикоагулянты определяются как стандарт терапии в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения. Апиксабан рекомендуется в стандартном дозовом режиме: 10 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки – 6 мес, а для длительной профилактики рецидивов – 2,5 мг 2 раза в сутки [49].

Заключение

По сравнению с традиционной схемой лечения ВТЭО (НМГ с переходом на варфарин) прямые оральные антикоагулянты более удобны в применении, так как имеют фиксированную дозу, не требуют лабораторного контроля и лишены всех недостатков парентерального введения. Антикоагулянт апиксабан – один из эффективных и безопасных ингибиторов фактора Ха, который отличается быстрым началом действия и предсказуемой фармакокинетикой; его можно рассматривать в качестве доступного и эффективного способа лечения и профилактики рецидивов ВТЭО, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel-dieu Paris* 1865;3:654–712.
2. Mulder F.I., Horvath-Puho E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):1959–69. DOI: 10.1182/blood.2020007338
3. Falanga A., Ay C., Di Nisio M. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(5):452–67. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014
4. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017;117(2):219–30. DOI: 10.1160/TH16-08-061
5. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost* 2023;21(6):1397–408. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.02.029
6. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
7. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013;11(2):223–33. DOI: 10.1111/jth.12075
8. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):11. DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y
9. Nickel K.F., Labberton L., Long A.T. et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. *Thromb Res* 2016;141(Suppl 1):4–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30353-X
10. Shao B.Z., Yao Y., Li J.P. et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer. *Front Oncol* 2021;11:714357. DOI: 10.3389/fonc.2021.714357
11. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thromb Res* 2018;164(Suppl 1):12–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.025
12. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M. et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47(4):495–504. DOI: 10.1007/s11239-019-01833-w
13. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243(1):89–95. DOI: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
14. Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С. Венозные тромбозоэмболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика. *Лекарственный вестник* 2020;14(3(79)):16–22. Petrov V.I., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S. Venous thromboembolic complications in cancer patients: etiopathogenesis and prevention. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Bulletin* 2020;14(3(79)):16–22. (In Russ.).
15. Андрияшкин В.В., Сомонова О.В., Пантелеев М.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика тромбозоэмболических осложнений у онкологических и онкогематологических больных: Учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2017. 94 с. Andriashkin V.V., Somonova O.V., Panteleev M.A. et al. Diagnosis, treatment and prevention of thromboembolic complications in oncological and oncohematological patients: Textbook. Moscow: FGBOU DPO RMANPO Minzdrava Russii, 2017. 94 p. (In Russ.).
16. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(19):2277–85. DOI: 10.1001/jama.2008.656
17. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696–706. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076
18. Khorana A.A., DeSancho M.T., Liebman H. et al. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. *Oncologist* 2021;26(1):e2–e7. DOI: 10.1002/onco.13569
19. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr. et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):180119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2018
20. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit J Haematol* 2015;170(5):640–8. DOI: 10.1111/bjh.13556.
21. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):81–91. DOI: 10.1007/s11239-015-1313-4
22. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
23. Бурлева Е.П., Кременевский О.М. Пролонгированная антикоагулянтная терапия венозных тромбозоэмболических осложнений: решенные вопросы и спорные позиции. *Флебология* 2019;13(1):42–51. DOI: 10.17116/flebo20191301142
Burleva E.P., Kremenevsky O.M. Prolonged anticoagulant therapy of venous thromboembolic complications: resolved issues and controversial positions. *Flebologiya = Phlebology* 2019;13(1):42–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo20191301142
24. Al-Samkari H., Connors J.M. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019(1):71–9. DOI: 10.1182/hematology.2019000369
25. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94(7):780–5. DOI: 10.1002/ajh.25494
26. Klok F.A., Hösel V., Clemens A. et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016;48(5):1369–76. DOI: 10.1183/13993003.00280-2016
27. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т. и др. Нефротоксичность. Практические рекомендации. Часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):184–201. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T. et al. Nephrotoxicity. Practical recommendations of RUSSCO. Part 2. Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors 2024;14(3s2):184–201. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
28. Saba H.I., Morelli A.G., Saba R.I. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in cancer. *Cancer Treat Res* 2009;148:137–56. DOI: 10.1007/978-0-387-79962-9_9
29. Cosmai L., Porta C., Gallieni M., Perazella M.A. Onco-nephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(4):515–9. DOI: 10.1093/ndt/gfv320
30. Elalamy I., Canon J.L., Bols A. et al. Thrombo-embolic events in cancer patients with impaired renal function. *J Blood Disorders Transf* 2014;5(4):1–5. DOI: 10.4172/2155-9864.1000202
31. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoal302507
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис. Рег. уд. № ЛП-001475.

- Instructions for medical use of the drug Eliquis. Registration No. LP-001475. (In Russ.).
33. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015;13(12):2187–91. DOI: 10.1111/jth.13153
 34. Weycker D., Li X., Wygant G.D. et al. Effectiveness and safety of apixaban *versus* warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in U.S. clinical practice. *Thromb Haemost* 2018;118(11):1951–61. DOI: 10.1055/s-0038-1673689
 35. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
 36. Ageno W., Vedovati M.C., Cohen A. et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616–24. DOI: 10.1055/s-0040-1720975
 37. Verso M., Munoz A., Bauersachs R. et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021;148:371–81. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.026
 38. Becattini C., Bauersachs R., Maraziti G. et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica* 2022;107(7):1567–76. DOI: 10.3324/haematol.279072
 39. Chang M., Yu Z., Shenker A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol* 2016;56(5):637–45. DOI: 10.1002/jcph.633
 40. Amin A., Naeem M., Amin L. et al. Apixaban versus low molecular weight heparin in patients with cancer associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(8):4675–83. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002147
 41. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334–e7. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7
 42. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;41(16):3063–71. DOI: 10.1200/JCO.23.00294
 43. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I. et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019;94(11):1185–92. DOI: 10.1002/ajh.25604
 44. Computerized Registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). Available at: www.shmedical.es
 45. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
 46. McBane R. 2nd, Loprinzi C., Zemla T. et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial. *J Thromb Haemost* 2024;22(6):1704–14. DOI: 10.1016/j.jth.2024.03.011
 47. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report practice. *Guideline Chest* 2021;160(6):e545–e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055
 48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024. 2024. Соимонова О.В., Антух Э.А., Варданыян А.В. др. Тромбоэмболические осложнения. Практические рекомендации RUSSCO. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):202–15. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
 49. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. et al. Thromboembolic complications. Practical recommendations of RUSSCO. *Zlokachestvenniye opukholi = Malignant tumors* 2024;14(3s2):202–15. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12

Вклад авторов

О.В. Соимонова: написание текста статьи, внесение принципиальных изменений и окончательное утверждение версии статьи;
 Е.Г. Громова: анализ и интерпретация данных, внесение принципиальных изменений в текст статьи;
 А.Л. Елизарова: получение данных для анализа, написание текста статьи;
 И.В. Бабкина: анализ и интерпретация данных, составление списка литературы.

Authors' contributions

O.V. Somonova: article writing, making fundamental changes and approval of the final article version;
 E.G. Gromova: data analysis and interpretation, making fundamental changes to the article;
 A.L. Elizarova: obtaining data for analysis, article writing;
 I.V. Babkina: data analysis and interpretation, compilation of a list of references.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Соимонова / O.V. Somonova: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>
 Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>
 А.Л. Елизарова / A.L. Elizarova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>
 И.В. Бабкина / I.V. Babkina: <https://orcid.org/0000-0001-9285-3470>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 24.02.2025. **Принята к публикации:** 19.03.2025. **Опубликована онлайн:** 14.04.2025.

Article submitted: 24.02.2025. **Accepted for publication:** 19.03.2025. **Published online:** 14.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-66-68>

Итоги международной конференции по нутритивной терапии FRANC 2024

27–28 ноября 2024 г., Бад-Хомбург, Германия

Для цитирования: Кукош М.Ю., Евдокимов В.И. Итоги международной конференции по нутритивной терапии FRANC 2024. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):66–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-66-68>

For citation: Kukosh M.Yu., Evdokimov V.I. Results of the International Conference on Nutritional Therapy FRANC 2024. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):66–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-66-68>

27–28 ноября 2024 г. в Бад-Хомбурге (Германия) состоялась международная конференция Fresenius Kabi, посвященная обсуждению проблем сопроводительной терапии, нутритивной поддержки и ускоренной реабилитации в онкологии.

В центре внимания были вопросы преодоления токсичности противоопухолевой терапии и значимости персонализированной нутритивной поддержки на всех этапах лечения. В ходе конференции представлены новые клинические данные и перспективные разработки. Особое внимание уделялось влиянию белково-энергетической недостаточности на токсичность лечения, подчеркивалась необходимость комплексной оценки нутритивного статуса. Дискуссии также включали разбор клинических случаев с применением интерактивного голосования, что позволило обсудить сложные вопросы сопроводительной терапии в международном формате. Отмечена важность правильно организованной нутритивной поддержки как инструмента снижения токсичности противоопухолевого лечения и улучшения качества жизни онкологических пациентов.

Ежегодная международная конференция организована компанией Fresenius Kabi уже в 28-й раз. География участников была обширной – от Словакии до Вьетнама, от Канады и Мексики до Дании. Отрадно было видеть многих молодых коллег, погруженных в проблемы преодоления токсичности противоопухолевой терапии и нутритивной поддержки.

Научный комитет конференции был представлен мировыми лидерами мнений в вопросах сопроводительной терапии в онкологии, нутритивной поддержки, метаболизма, ускоренной реабилитации в хирургии (ERAS-протокол). Читали лекции, представляли клинические случаи и проводили панельные дискуссии J. Arends, M. Aapro, V. Fuchs-Tarlovsky, F. Scotte, A. Kapala, S. Klek, M. Muscaritoli, C. Neuzillet, K. Jordan и др. Программа конференции была насыщенной и разнообразной, охватывала все аспекты обсуждаемой темы.

М. Muscaritoli в лекции «Нутритивная интервенция во время хирургического и лекарственного лечения – актуальные клинические данные с фокусом на нутритивные потребности» обосновал значение внедрения в клиническую практику концепции параллельного пути, когда персонализированная нутритивная терапия

сопровождает пациента на всей лечебной траектории, модифицируясь на каждом этапе. Надо признать, что именно такой современный подход отвечает потребностям, возникающим при реализации высокотехнологичных опций противоопухолевой терапии.

На дискуссионной панели, посвященной диагностике, лечению и профилактике рак-ассоциированной кахексии, был представлен новый препарат понсегромаб – моноклональное антитело, нацеленное на белок GDF-15. В ходе клинического исследования почти 200 человек с распространенным раком и кахексией были случайным образом распределены для получения одной из 3 различных доз понсегромаба или плацебо. У участников, получавших понсегромаб, в среднем в течение 12 нед масса тела увеличилась на 0,9–2,72 кг, эффект был дозозависимым. В группе плацебо уменьшение массы тела составляло в среднем 0,9 кг. В группе участников, получавших максимальную дозу (400 мг), масса тела увеличилась более чем на 5 %. Такое изменение является клинически значимым. Также исследователи отмечали улучшение аппетита, уменьшение симптомов кахексии, а также то, что пациенты в основной группе были физически активнее, чем в группе



Участники международной конференции по нутритивной терапии FRANC 2024 (слева направо): К.Ю. Крылов, М.Ю. Кукош, В.И. Евдокимов

плацебо. В настоящее время ни в США, ни в Европе ни одно лекарственное средство не получило одобрение регуляторных органов для лечения кахексии, поэтому результаты применения понсегромаба представляют собой значимый прорыв в исследовании данного состояния.

В дискуссии, посвященной проблеме влияния белково-энергетической недостаточности на токсичность противоопухолевого лечения, были подняты клинически значимые вопросы. Констатировалось, что пациенты жалуются на токсичность терапии значительно чаще, чем ее диагностируют и регистрируют врачи. При этом лечебная токсичность оказывает продолжительный отрицательный психологический эффект, влияя и на качество жизни, и на соблюдение дозоинтервалности лечебного процесса, и на приверженность пациента к лечению. Подчеркивалось, что выявление нутритивного риска с помощью различных скрининговых шкал не всегда дает нам понимание тяжести белково-энергетической недостаточности. Как подчеркнул **J. Arends** в презентации об оптимизированной нутритивной поддержке, определять ее необходимо с использованием антропометрических, инструментальных, лабораторных и функциональных методов. Участники дискуссии были единодушны в выводе: правильно организованная нутритивная поддержка — работающий инструмент в снижении токсичности и агрессивности противоопухолевого лечения.

Удачным стоит признать включение в программу конференции разбора ряда клинических случаев, охватывающих всю лечебную траекторию пациента — от постановки диагноза до финала его жизни. В ходе этой сессии участники конференции имели возможность высказывать свое мнение путем интерактивного голосования. Такой подход позволяет обсудить многие

острые проблемы сопроводительной терапии в онкологии среди коллег из разных стран.

Оригинальный формат мероприятия предполагал и выступление онкологического пациента («адвокат пациента») с несколько провокационным названием: «Вы лечите рак, или вы лечите пациента?». **R. Greene** очень артистично и эмоционально говорил о пациент-центрированном здравоохранении на бумаге и в жизни, важности полноправного участия пациента в принятии решения о выборе тактики лечения, а также о ценности достижения поставленных лечебных целей и о том, как сопроводительная терапия может в этом помочь.

Особый интерес вызвала заключительная лекция, посвященная применению искусственного интеллекта (ИИ) в медицинской практике. В частности, были представлены результаты исследования, в котором сравнивались ответы врачей и чат-бота на вопросы пациентов в социальных сетях. В 78,6 % случаев ответы ИИ оценивались экспертами как более качественные и эмпатичные. Так, ответы чат-бота были значительно подробнее (в среднем 211 слов против 52 слов в ответах врачей) и получили более высокие оценки как по качеству информации, так и по проявленной эмпатии. Эти данные демонстрируют потенциал использования ИИ-ассистентов для оптимизации коммуникации между врачом и пациентом, что особенно актуально в условиях возрастающей нагрузки на медицинский персонал. Похоже, что ИИ не только успешно справляется с генерацией текстов, но и проявляет больше человечности в общении с пациентами, чем сами люди.

Обратило на себя внимание, что круг проблем поддерживающей терапии, в том числе нутритивной поддержки, волнующих зарубежных коллег, схож с нашими. В него входят явный недостаток компетенций и навыков у практикующих онкологов, сложность процесса внедрения всех этапов нутритивной терапии (оценка нутритив-

ного риска, проведение мониторинга эффективности), низкая мотивация медицинского персонала, проблемы с финансированием технологии нутритивной поддержки, а также финансовая токсичность, падающая на плечи онкологических пациентов и их близких.

Материал подготовили:

Мария Юрьевна Кукош, к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», старший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, врач-радиолог клиники «Меланома Юнит»

Владимир Игоревич Евдокимов, заведующий центром амбулаторной онкологической помощи, врач-онколог ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», врач-онколог клиники доктора Ласкова

Полученные на конференции углубленные знания и приведенный клинический опыт чрезвычайно полезны и будут применены как в лечебной практике, так и в научно-преподавательской деятельности российских делегатов.