

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

**ИБРУТИНИБ В ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ
ВАЛЬДЕНСТРЕМА**

**МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-
МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ НЕПРЕРЫВНОГО
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА
С АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И МНОГОСОСУДИСТЫМ КРИТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

**НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ СКРИНИНГА
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

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

3 TOM 3 / VOLUME 3
2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

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

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

3 ТОМ 3
2023

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов
Адрес редакции и издательства:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru
Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Веры Борисовне

Редактор **Е.М. Печерская**
Корректоры **Е.С. Самойлова**
Дизайн и верстка:
Е.В. Степанова
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций,
ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021 г.
При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«MD-Onco» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2023.
Том 3, №3. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2023

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».

127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Онкология головы и шеи

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

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

Торакоабдоминальная онкология

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

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

Онкогинекология

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

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

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

Онкоурология

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

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

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

Онкоколопроктология

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

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

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

Онкология костных тканей и кожных покровов

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

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

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

Онкогематология

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

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

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

Анестезиология и реанимация

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

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

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

Ультразвуковая диагностика

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

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

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

Противоопухолевая терапия

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

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

Клиническая иммунология

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

Молекулярная генетика и клеточные технологии

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

Детская онкология

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

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

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

3 VOL. 3
2023

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Editorial Office:

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

www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru

Editor **E.M. Pecherskaya**

Proofreader
E.S. Samoylova

Designer and maker-up
E.V. Stepanova

Subscription & Distribution
Service

I.V. Shurgaeva
base@abvpress.ru

Project Manager
A.V. Donskih
a.donskih@abvpress.ru

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

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

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

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

MD-Onco. 2023.
Volume 3, No. 3. 1–68.

© PH "ABV-Press", 2023

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd,
Moscow, 127273.

3,500 copies.
Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

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

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

Thoracoabdominal oncology

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

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

Oncological gynecology

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

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

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

Oncological urology

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

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

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

Oncological proctology

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

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

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

Oncology of the bones and skin

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

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

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

Oncological hematology

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

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

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

Anesthesiology and resuscitation

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

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

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

Ultrasound diagnostics

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

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

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

Antitumor therapy

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

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

Clinical immunology

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

Molecular genetics and cell technologies

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

Pediatric oncology

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<i>Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Т.Т. Валиев, А.Г. Жуков, В.В. Федотов</i> Ибрутиниб в терапии макроглобулинемии Вальденстрема: обзор литературы и клиническое наблюдение.	18
<i>Ж.М. Мадьяров, А.А. Филатов, А.Э. Куликов, З.Р. Расулов, Л.А. Шестакова, Д.А. Чекини, И.Н. Юричев, В.В. Верещак, Е.Н. Пучкова, А.О. Расулов, Р.А. Расулов</i> Малоинвазивное лечение первично-множественных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Клинический случай	29
<i>М.А. Джопуа, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, В.Е. Гордобаев, А.В. Татаренко</i> Оптимизация методики непрерывного обезболивания у кардиохирургических пациентов: два клинических наблюдения	38

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

<i>Б.Г. Пхешхова, А.М. Мудунов, М.Б. Пак, П.А. Зейналова, А.А. Ахобеков, М.М. Домбровский, З.М. Чеишвили, Т.И. Копалиани</i> Клинический случай успешного лечения пациента с анапластическим раком щитовидной железы в сочетании с ишемической болезнью сердца и многососудистым критическим поражением коронарных артерий	42
<i>Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Т.Т. Валиев, Н.А. Купрышина</i> Применение даратумумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение	48

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

<i>В.В. Верещак, И.Н. Юричев, А.О. Расулов, Ж.М. Мадьяров</i> Неинвазивные методы скрининга колоректального рака: обзор литературы	57
--	----

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

<i>Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини</i> Акинзео® (нетупитант/палоносетрон) как основа современной профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией.	64
--	----

CONTENTS

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

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, T.T. Valiev, A.G. Zhukov, V.V. Fedotov
Ibrutinib in therapy of Waldenstrom’s macroglobulinemia: literature review and clinical observation 18

J.M. Madyarov, A.A. Filatov, A.E. Kulikov, Z.R. Rasulov, L.A. Shestakova, D.A. Chekini, I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, E.N. Puchkova, A.O. Rasulov, R.A. Rasulov
Minimally invasive treatment of multiple primary tumors of the gastrointestinal tract. Clinical observation 29

M.A. Dzhopua, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, V.E. Gordobaev, A.V. Tatarenko
Optimization of the method of continuous anesthesia in cardiac surgery patients: two clinical observations 38

RARE CONGENITAL SURGICAL PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT SELECTION

B.G. Pksheshkhova, A.M. Mudunov, M.B. Pak, P.A. Zeynalova, A.A. Akhobekov, M.M. Dombrovsky, Z.M. Cheishvili, T.I. Kopaliani
Clinical case of successful treatment of a patient with anaplastic thyroid cancer in combination with ischemic heart disease and critical multivessel coronary artery disease 42

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, T.T. Valiev, N.A. Kupryshina
Use of daratumumab in therapy of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by dialysis-dependent kidney failure: literature review and clinical observation 48

DIAGNOSTIC CAPABILITIES

V.V. Vereshchak, I.N. Iurichev, A.O. Rasulov, J.M. Madyarov
Noninvasive colorectal cancer screening techniques: literature review 57

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

N.M. Kutakov, D.A. Chekini
Akynzeo® (netupitant/palonosetron) as a basis of modern prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting 64

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-18-28

ИБРУТИНИБ В ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1, 2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.Т. Валиев², А.Г. Жуков¹, В.В. Федотов^{1, 3}

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

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

³ООО «ЮНИМ»; Россия, 121205 Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, 42, стр. 1, оф. 0.049 первое ядро

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

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, которое, несмотря на достигнутые успехи в терапии, характеризуется развитием рецидивов или рефрактерным течением. Благодаря изучению молекулярной биологии стало возможным применение таргетных препаратов, в частности ибрутиниба, действие которого направлено на подавление сигнального пути В-клеточного рецептора путем ингибирования тирозинкиназы Брутона. В ряде проведенных крупных исследований ибрутиниб продемонстрировал свою эффективность и управляемый профиль токсичности как у пациентов с впервые диагностированной МВ, так и с рефрактерной/рецидивирующей МВ.

Представлено клиническое наблюдение пациента с МВ, которому в связи с минимальным ответом на фоне предшествующего лечения в настоящее время проводится терапия ибрутинибом в монорежиме с положительным противоопухолевым эффектом, удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений. Оценено влияние ибрутиниба на гуморальный иммунитет за период наблюдения.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, ибрутиниб, ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Ибрутиниб в терапии макроглобулинемии Вальденстрема: обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-Онко 2023;3(3):18–28. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-18-28

IBRUTINIB IN THERAPY OF WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1, 2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, T.T. Valiev², A.G. Zhukov¹, V.V. Fedotov^{1, 3}

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

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

³"YUNIM", LLC; 0.049 office 1st core, Bld. 1, 42 Bolshoy Bvd., Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russia

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

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is an indolent B-cell lymphoproliferative disorder which despite achieved successes in therapy is characterized by recurrences and refractoriness. Study of molecular biology allowed to use targeted drugs, in particular ibrutinib which acts through suppression of B cell receptor signaling pathway by inhibiting Bruton's tyrosine kinase. In several large trials, ibrutinib demonstrated its effectiveness and manageable toxicity profile both in patients with newly diagnosed and recurrent/refractory WM.

A clinical observation of a patient with WM is presented. Due to minimal response during previous treatment, the patient currently is undergoing monotherapy with ibrutinib with positive antitumor effect, satisfactory tolerability, and absence of significant adverse events. The effect of ibrutinib on humoral immunity during the follow up period was evaluated.

Keyword: Waldenstrom's macroglobulinemia, B-cell lymphoproliferative disorder; ibrutinib, Bruton's tyrosine kinase inhibitor

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Ibrutinib in therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia: literature review and clinical observation. MD-Onco 2023;3(3):18–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-18-28

ВВЕДЕНИЕ

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – индолентное В-клеточное лимфолифопролиферативное заболевание, характеризующееся лимфоплазмозитарной инфильтрацией преимущественно костного мозга, секрецией моноклонального (патологического) иммуноглобулина М (pIgM). Опухолевый субстрат может выявляться также в лимфатических узлах и органах, в связи с чем клинические симптомы переменны [1, 2]. В ряде случаев развиваются синдром гипервязкости крови [3], обусловленный воздействием pIgM и проявляющийся нарушением микроциркуляции, а также полинейропатия [4], васкулиты [5] и гемолитическая анемия [6].

Несмотря на то что этиология МВ остается не до конца ясной, предполагают, что злокачественный опухолевый клон возникает из В-лимфоцитов постгерминального центра, которые, столкнувшись с антигенным воздействием, подверглись соматической гипермутации и трансформировались [7, 8].

Благодаря достигнутым успехам в геномном секвенировании было установлено, что у более чем 90 % пациентов с МВ определяется мутация L265P в гене MYD88. Киназа IRAK-1, участвуя в провоспалительных иммунных реакциях, связывает MYD88, IRAK-4, толл-взаимодействующие белки вместе, образуя комплекс, который индуцирует опосредованную интерлейкином 1 активацию ядерного фактора NF-κB. В результате происходит клеточная пролиферация. Мутантный белок MYD88L265P может связываться с белком тирозинкиназы Брутона, способствуя большей активации сигнального пути В-клеточного рецептора, регулируя передачу сигналов цитокинов. В итоге происходит неконтролируемый рост опухолевых лимфоплазмозитарных клеток [9–11].

Мутация L265P в гене MYD88 также обнаружена и у пациентов с IgM-моноклональной гаммапатией неясного значения (IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgM-MGUS) [12], став наряду с концентрацией pIgM независимым прогностическим фактором прогрессирования в МВ [13]. По данным некоторых авторов, относительный риск развития МВ у пациентов с IgM-MGUS в 46 раз выше по сравнению с общей популяцией [12, 14].

Исследования, направленные на изучение иммунного микроокружения опухоли, в частности совместной эволюции иммунных и опухолевых лимфоплазмозитарных клеток, а также дисфункции первых, являются в настоящее время актуальными и могут способствовать разработке новых терапевтических мишеней. Н. Sun и соавт. показали [15], что функциональное истощение CD8⁺-Т-лимфоцитов и NK-клеток в высокой степени коррелирует с опухолевой инфильтрацией микроокружения. Дифференцировка плазматических клеток была нарушена у пациентов с более высокой инфильтрацией злокачественных В-клеток.

Современные подходы к терапии впервые диагностированной МВ (ВДМВ) включают использование ритуксимаба в сочетании с бендамустином (режим R-B) или бортезомибом и дексаметазоном (режим BDR) [16, 17].

Применение режима R-B в клинической практике основано на исследовании StiL NHL 1–2003 [18], в котором данную программу сравнили с режимом R-CHOP. Из 41 пациента с МВ 22 больных получили лечение в режиме R-B, а 19 – R-CHOP. Наряду с одинаковой частотой общего ответа при медиане наблюдения в 45 мес выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значимо больше в 1-й группе по сравнению со 2-й и составила 69,5 и 28,1 % соответственно ($p = 0,0033$). У пациентов, получавших терапию R-B, реже развивались инфекционные осложнения и выявлялась гематологическая токсичность.

Роль поддерживающей терапии ритуксимабом в лечении пациентов с ВДМВ после окончания индукционного этапа в настоящее время окончательно не ясна. В исследовании, проведенном M. Rummel и соавт. [19], при медиане наблюдения в 5,9 года убедительного преимущества в достижении общей выживаемости (ОВ) и ВБП в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом (после 6 циклов в режиме R-B), по сравнению с пациентами, которым ритуксимаб не вводился, отмечено не было. ВБП составила 101 и 83 мес соответственно ($p = 0,32$).

В исследовании S.P. Treop и соавт. [20] проанализирована эффективность применения бортезомиба в комбинации с ритуксимабом и дексаметазоном (режим BDR) у пациентов с ВДМВ: 23 пациентам было проведено 4 индукционных и 4 поддерживающих цикла в данном режиме с интервалом в 3 мес. Общий ответ был достигнут в 96 % случаев. При этом полные ремиссии (ПР) и очень хорошие частичные ремиссии (ОХЧР) наблюдались у 6 больных, а у 11 пациентов – частичные ремиссии (ЧР). При медиане наблюдения 22,8 мес только у 5 (22 %) из 23 пациентов было зафиксировано прогрессирование заболевания.

Помимо бендамустина и бортезомиба в терапии пациентов с ВДМВ используют аналоги нуклеозидов. Эффективность флударабина в сочетании с ритуксимабом и циклофосфаном (режим R-FC) была оценена в анализе, проведенном A. Tedeschi и соавт. [21]. В исследование были включены 43 пациента, которые получили 5 циклов R-FC. Общий ответ достигнут у 79 % больных, при этом в 18,6 % случаев были отмечены ПР, а в 20,9 % случаев – ОХЧР. Однако развитие гематологической токсичности IV степени (наблюдаемой в этом исследовании в половине проведенных циклов) и связанные с ней инфекционные осложнения ограничивают широкое применение данного режима.

Несмотря на успехи в лечении МВ, рецидивы заболевания неизбежны, и разработка новых подходов

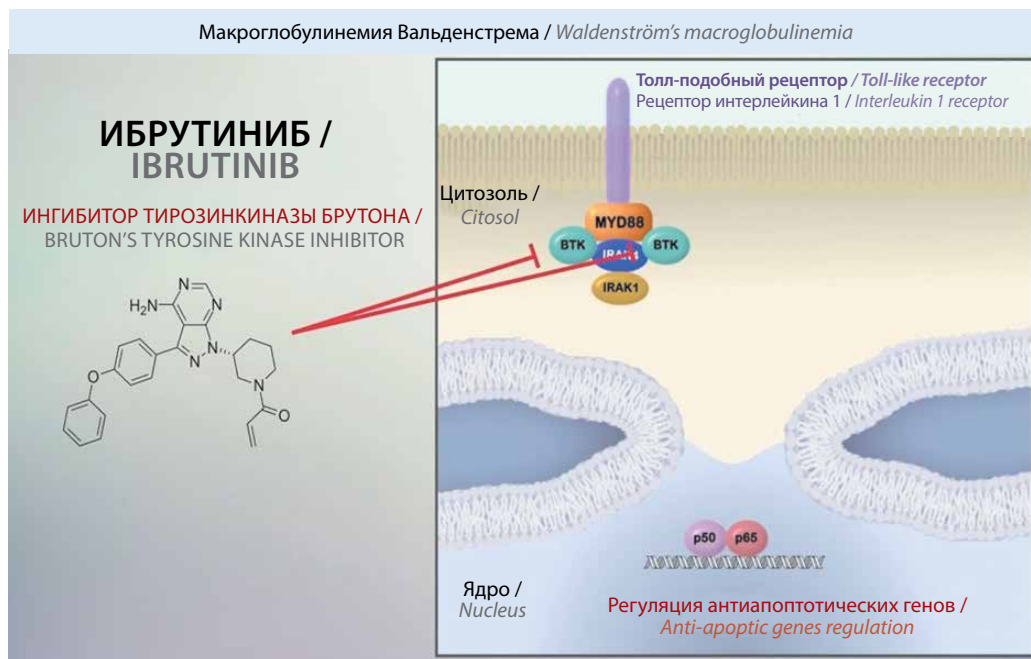


Рис. 1. Механизм действия ибрутиниба
Fig. 1. Ibrutinib's mechanism of action

к терапии в такой ситуации является важной задачей. Все используемые в лечении пациентов с ВДМВ противоопухолевые лекарственные препараты могут применяться как при рецидиве, так и при рефрактерном течении [22].

Сигнальный путь В-клеточного рецептора, задействованный в патогенезе ряда В-клеточных лимфо-пролиферативных новообразований, в том числе МВ, активируется за счет влияния тирозинкиназы Брутона [23].

Ибрутиниб, являясь селективным и необратимым низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона, подавляет передачу сигналов от антигенов рецепторов В-клеток посредством захвата определенного активного участка (рис. 1).

В ряде проведенных крупных исследований ибрутиниб продемонстрировал свою эффективность как у пациентов с ВДМВ, так и с рефрактерной/рецидивирующей МВ (РРМВ).

В исследовании J.J. Castillo и соавт. [24] 30 пациентов с ВДМВ и наличием мутации MYD88L265P получали ибрутиниб в монорежиме. Общий ответ был достигнут у всех больных. При этом у 57 % пациентов отмечена ЧР, а у 30 % – ОХЧР. При медиане наблюдения 50 мес медиана ВБП не была достигнута, при этом 4-летняя ВБП составила 76 %. В этом анализе оценено влияние ибрутиниба на лимфаденопатию. Частота ответа составила 80 %. Из 10 пациентов с размерами лимфатических узлов >1,5 см у 7 больных отмечалось их выраженное уменьшение, а у 1 пациента – полная редукция. Из 4 пациентов со спленомегалией (разме-

ры селезенки >15 см) у 1 больного размеры селезенки нормализовались, а у 3 пациентов – значительно уменьшились.

Полученные в этом исследовании результаты сопоставимы с результатами другого анализа [25], в котором была оценена эффективность ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом по сравнению с ритуксимабом в монорежиме у больных с ВДМВ. Показано, что в 1-й группе основной ответ (ПР, ОХЧР и ЧР) был достигнут в 72 % наблюдений, тогда как во 2-й группе – в 32 % ($p < 0,001$). Частота ВБП при медиане наблюдения 54 мес составила 68 % в группе пациентов, получавших ибрутиниб в комбинации с ритуксимабом.

При использовании ибрутиниба в терапии пациентов с РРМВ отмечена высокая эффективность. В исследовании S.P. Treon и соавт. [26] были включены 63 пациента с РРМВ, которые в дебюте заболевания получали лечение противоопухолевыми лекарственными препаратами различных классов (моноклональные антитела, ингибиторы протеасом, алкилирующие агенты, аналоги нуклеозидов, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы). У 25 пациентов отмечена рефрактерность к проводимой терапии. Все пациенты получали ибрутиниб в монорежиме в дозе 420 мг внутрь ежедневно. Частота достижения общего ответа составила 90,5 %, основного – 73 % (включая ЧР у 36 (57,1 %) пациентов, а ОХЧР – у 10 (15,9 %) пациентов) с медианой времени до получения минимального и частичного ответа 4 и 8 нед соответственно. При этом общий и основной ответы были лучше у больных с наличием мутации MYD88L265P по сравнению с пациентами,

у которых эта мутация не выявлялась, – 100 и 91,2 % против 71,4 и 28,6 %. Из 63 больных более чем у половины наблюдалась лимфаденопатия. На фоне терапии ибрутинибом в 68 % случаев отмечено значительное уменьшение лимфатических узлов или полная редукция, а в 24 % наблюдений размеры лимфатических узлов на фоне терапии оставались стабильными. У 4 из 7 пациентов с увеличенной до начала терапии ибрутинибом селезенкой отмечено уменьшение ее размеров. Двухлетняя ОВ составила 95,2 %, а ВВП – 69,1 %. Ибрутиниб показал благоприятный профиль токсичности. Лишь у 9 (14 %) из 63 пациентов развилась нейтропения III–IV степени, при этом 7 пациентов ранее получали 3 и более режима противоопухолевой лекарственной терапии. Тромбоцитопения отмечалась в 13 % наблюдений, преимущественно у больных, ранее получивших 3 и более режима лечения. Инфекционные осложнения (в основном II степени) отмечались нечасто, проявлялись пневмониями, вовлечением кожи и мягких тканей и наблюдались преимущественно у больных с гипогаммаглобулинемией (IgG и IgA). У 4 из 63 пациентов были диагностированы кардиальные осложнения (фибрилляция предсердий и синусовая тахикардия).

При последующем длительном наблюдении [27] 5-летняя ВВП составила 54 % с улучшением ответа на терапию в течение всего периода наблюдения. Частота достижения ОХЧР увеличилась с 15,9 до 30,2 %.

В исследовании Е. Сепцини и соавт. [28] также была проведена оценка эффективности и переносимости ибрутиниба у пациентов с РРМВ. В группе из 49 больных, получивших ранее от 1 до 5 различных режимов лекарственной противоопухолевой терапии, общий и основной ответы составили 91,8 и 87,7 % (ЧР – 59,2 %, ОХЧР – 26,5 %, ПР – 2 %) соответственно. Двухлетняя ВВП и ОВ составили 76,7 и 84,1 % соответственно. Из наиболее частых нежелательных явлений отмечались мерцательная аритмия и трепетание предсердий (12,2 %), кровотечение (12,2 %), артралгия или миалгия (10,2 %). Гематологическая токсичность (нейтропения) III–IV степени была диагностирована лишь у 1 (2 %) из 49 пациентов, инфекционные осложнения III–IV степени – также у 1 (2 %) пациента.

На основании результатов проведенных исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность применения лекарственного препарата, в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» была инициирована терапия ибрутинибом в монорежиме. Представлено клиническое наблюдение пациента с МВ и минимальным ответом на фоне предшествующей терапии, оценены противоопухолевый эффект таргетного агента и его переносимость.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент П., 54 лет, обратился за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в феврале 2021 г. Из анамнеза известно, что с 2010 г. пациент отмечал увеличение шейных лимфатических узлов, в связи с чем была выполнена биопсия и установлен диагноз реактивного лимфаденита. С 2017 г. в связи с выявленными изменениями в гемограмме (ускорение скорости оседания эритроцитов) выполнено иммунохимическое исследование, по результатам которого в сыворотке крови обнаружены увеличение количества IgM до 1455 МЕ/мл, секреция pIgM λ-типа – 8,3 г/л и pIgM κ-типа – 6 г/л (с тенденцией к увеличению к декабрю 2020 г.).

На протяжении всего периода наблюдения данных, указывающих на иммунодефицит, получено не было (уровни IgA, IgG оставались в пределах нормальных значений).

В настоящее время пациента беспокоит прогрессирующее увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, в связи с чем выполнено комплексное обследование.

В клиническом анализе крови выявлены нормохромная нормоцитарная анемия (уровень гемоглобина 114 г/л) и увеличение скорости оседания эритроцитов до 84 мм/ч, в биохимическом – увеличение количества общего белка до 100 г/л.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечено увеличение множественных лимфатических узлов в периферических областях с обеих сторон, размерами от 15 × 15 до 45 × 35 мм. Селезенка имеет однородную структуру, без очаговых образований, размерами 126 × 57 мм.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови выявлена секреция pIgM λ-типа – 9,1 г/л и pIgM κ-типа – 34,9 г/л, значительное увеличение количества IgM – до 9881 МЕ/мл, небольшое уменьшение количества IgG – 93 МЕ/мл, уровень IgA – в пределах нормальных значений (128 МЕ/мл). Кримоглобулины не обнаружены.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой выявлено увеличение периферических, внутрибрюшных, забрюшинных, внутригрудных лимфатических узлов – размерами от 10 до 21 мм. Селезенка не увеличена, структура не изменена. Остеобластических, остеолитических изменений в костных структурах не отмечено.

Больному были выполнены эксцизионная биопсия подмышечного лимфатического узла, а также пункция и трепанобиопсия костного мозга из подвздошной кости.

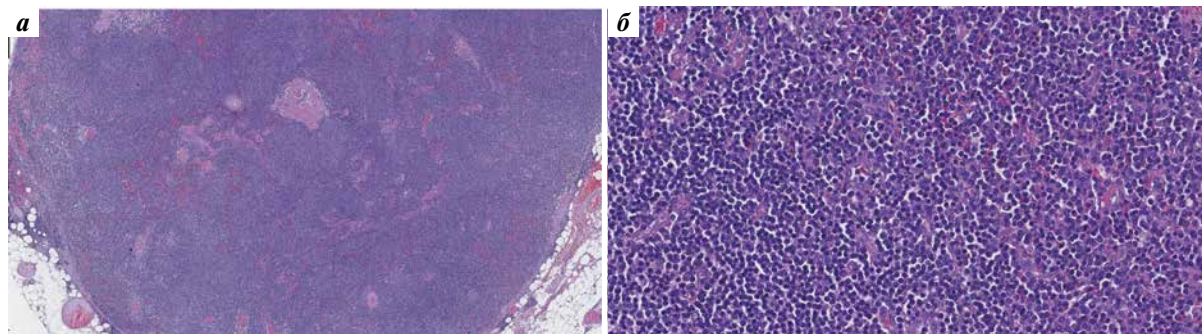


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а – диффузно-нодулярный пролиферат малых лимфоцитов ($\times 50$); б – преобладание в инфильтрате малых лимфоцитов с примесью не-многочисленных плазмоцитоидных клеток ($\times 200$)

Fig. 2. Histological examination of lymph node biopsy (hematoxylin and eosin staining): a – diffuse nodular proliferate of small lymphocytes ($\times 50$); б – predominance of small lymphocytes with a small number of plasmacytoid cells in the infiltrate ($\times 200$)

При гистологическом исследовании лимфатического узла (рис. 2) выявлен нодулярно-диффузный пролиферат из лимфоидных клеток небольших размеров с угловатыми ядрами, умеренно конденсированным хроматином и едва заметными ядрышками, а также плазмоцитоидных лимфоцитов и плазмоцитов, которые в значительном количестве обнаруживаются также в синусах лимфоузлов. Местами прослеживается расположение опухолевого пролиферата вокруг резидуальных светлых центров вторичных лимфоидных фолликулов.

С целью уточнения диагноза было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (рис. 3). Окрашивание в контрольных тканях – соответствующее. Клетки лимфоидного пролиферата экспрессируют CD20 (мембранное окрашивание), BCL2 (цитоплазматическое окрашивание); плазмоциты экспрессируют CD138, κ -IgL >> λ -IgL и IgM. В опухолевых клетках отсутствует экспрессия CD3, CD5, BCL6, CD23, Cyclin D1, CD10; индекс пролиферативной активности (Ki-67) составляет около 5–10 %. При ИГХ-исследовании с CD23 визуализируется дезорганизованная и расширенная сеть фолликулярных дендритных клеток с признаками колонизации опухолевыми клетками светлых центров лимфоидных фолликулов. Колонизация светлых центров лимфоидных фолликулов также подчеркнута при ИГХ-исследовании с BCL6 и CD10, которые экспрессируются в центроцитах и центробластах резидуальных светлых центров вторичных лимфоидных фолликулов.

Заключение: обнаруженные иммуноморфологические изменения в исследованном лимфатическом узле характерны для неходжкинской мелкоклеточной В-клеточной лимфомы с плазмоцитарной дифференцировкой. В качестве основных нозологических единиц в дифференциально-диагностическом ряду были рассмотрены нодальная лимфома маргинальной зоны и лимфоплазмоцитарная лимфома. С учетом клини-

ческих данных (высокий уровень IgM в крови, наличие секреции rIgM) диагностирована лимфоплазмоцитарная лимфома с MB.

По данным цитологического и иммунологического исследований костного мозга: костный мозг клеточный. Число бластов в норме (0,6 %). Гранулоцитарный росток сужен до 40,6 %, эритроидный сохранен. Число лимфоцитов увеличено до 35,8 %. Мегакарициты единичные. Иммунофенотип: количество В-клеток увеличено до 60 %, они не имеют признаков аберрантности (CD5-CD10-) и поликлональны по экспрессии легких цепей Ig. Заключение: сделать однозначный вывод о характере лимфоцитоза затруднительно.

При стандартном цитогенетическом исследовании костного мозга проанализировано 20 метафаз, хромосомные аберрации не обнаружены.

Выполнен анализ костного мозга методом полимеразной цепной реакции: выявлены клетки с мутацией L265P гена MYD88, аллельная нагрузка составила 2,3 %.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга (рис. 4) выявлено: костные балки обычного гистологического строения, местами истончены, костномозговые ячейки широкие. Клеточность костного мозга около 40 % (нормоклеточный относительно возрастной нормы). Лейко-эритробластическое соотношение $\approx 2:1$. Гранулоцитарный росток представлен клеточными элементами на всех этапах созревания с преобладанием промежуточных форм (сдвиг «влево»). Эритроидный росток представлен островковыми скоплениями нормобластов на различных стадиях созревания и единичными мегалобластоидными клетками. Количество мегакарицитов достаточное, они умеренно полиморфные с преобладанием клеток средних размеров с нормо- и гипобулярными нормохромными ядрами, располагаются разрозненно без заметной тропности к поверхности костных балок. Интерстициально рассеяны немногочисленные

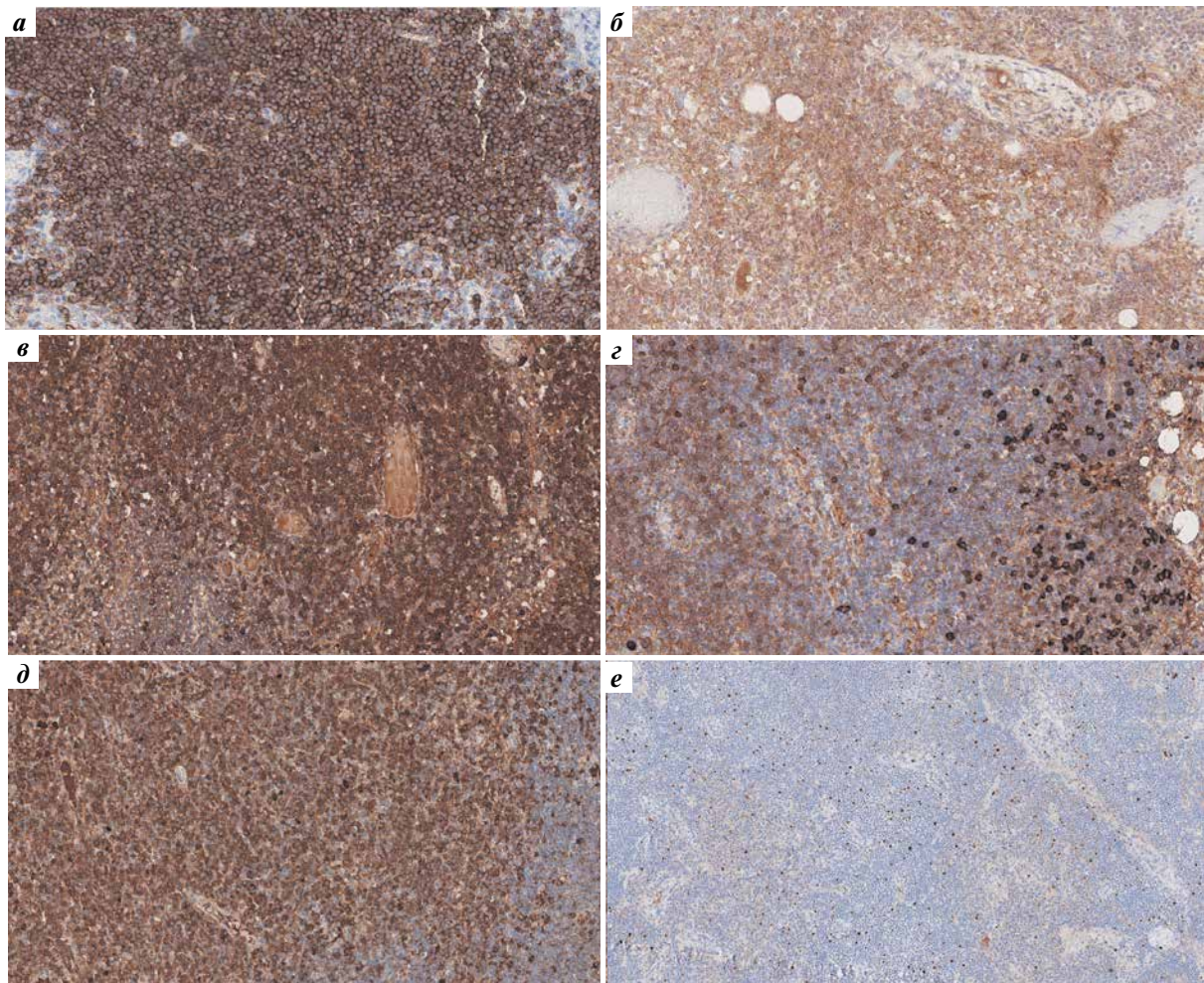


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование: а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20 ($\times 200$); б – очаговая слабовыраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD138 в плазмоцитоидных зонах ($\times 200$); в – рестрикция κ -цепи иммуноглобулинов ($\times 200$); г – слабовыраженная экспрессия λ -цепи иммуноглобулинов в соответствующих зонах. Внутренний позитивный контроль в правой части препарата ($\times 200$); д – экспрессия IgM ($\times 200$); е – очень низкая пролиферативная активность: уровень Ki-67 около 5 % ($\times 100$)

Fig. 3. Immunohistochemical examination: а – strong diffuse membrane CD20 expression ($\times 200$); б – weak focal membrane and cytoplasmic CD138 expression in the plasmacytoid zones ($\times 200$); в – restriction of immunoglobulin kappa chain ($\times 200$); г – weak expression of immunoglobulin lambda chain in the corresponding zones. Internal positive control in the right part of the sample ($\times 200$); д – IgM expression ($\times 200$); е – very low proliferative activity, Ki-67 level about 5 % ($\times 100$)

малые лимфоциты, имеется одно небольшое интерстициальное скопление из них. Встречаются небольшие группы зрелых плазмоцитов.

Выполнено ИГХ-исследование трепанобиоптата костного мозга (рис. 5). Окрашивание в контрольных тканях было соответствующим. Помимо 1 интерстициального скопления малых лимфоидных клеток, обнаруженного при рутинном исследовании, в изготовленном препарате для проведения иммунофенотипирования выявлены еще 3 скопления аналогичного клеточного состава, представленные CD20⁺-В-лимфоцитами, среди которых рассеяны немногочисленные CD3⁺-Т-лимфоциты. Как в пределах лимфоидных скоплений, так и вне их выявлены группы CD138⁺-плазмоцитов, в которых

экспрессирован IgM и отмечена рестрикция экспрессии легких κ -цепей иммуноглобулинов (κ -IgL \gg λ -IgL). В плазмocyтах отсутствует экспрессия CD56.

Заключение: иммуноморфологическая картина изменений в костном мозге с учетом клинических данных (высокий уровень IgM в крови, наличие секретируемого rIgM, мутации L265P в гене MYD88) соответствует лимфоплазмocyтарной лимфоме с MB.

Таким образом, на основании результатов проведенного всестороннего обследования пациенту был установлен диагноз: MB с секрецией rIgM λ -типа и rIgM κ -типа, с вовлечением периферических лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, внутрибрюшных, забрюшинных, внутригрудных лимфатических узлов.

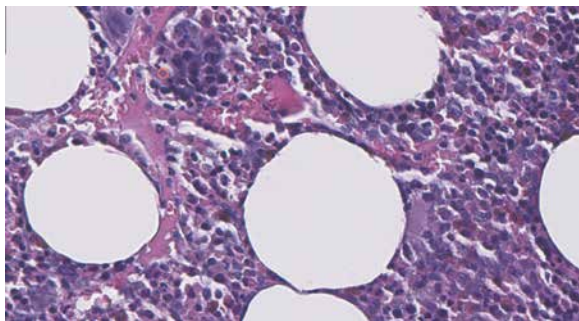


Рис. 4. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга; очаговые скопления малых лимфоцитов и плазмоцитоподобных клеток в костном мозге (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 4. Histological examination of bone marrow trepan biopsy: focal clusters of small lymphocytes and plasmacytoid cells in the bone marrow (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

Согласно принятым в настоящее время рекомендациям по лечению МВ пациенту в отделении онкогематологии с апреля по сентябрь 2021 г. было проведено 6 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-V (ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно в 1-й день цикла, бендамустин 90 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 2-й дни цикла; лечение возобновляется на 29-й день) с последующей оценкой достигнутого противоопухолевого эффекта.

Выполнены повторная пункция и трепанобиопсия костного мозга из подвздошной кости. В миелограмме: костный мозг клеточный. Число лимфоцитов в норме (10,4 %). Гранулоцитарный росток сужен до 47,6 %, снижено число зрелых форм нейтрофилов. Эритроидный росток несколько расширен. Мегакариоциты в достаточном количестве.

По данным гистологического исследования трепанобиоптата (рис. 6): костные балки истончены, костномозговые ячейки широкие. Клеточность костного мозга около 25 % (гипоклеточный относительно возрастной нормы). Лейко-эритробластическое соотношение $\approx 1,5:1$. Гранулоцитарный росток представлен клеточными элементами на всех этапах созревания с преобладанием промежуточных форм (сдвиг «влево»). Эритроидный росток представлен островковыми скоплениями нормобластов на различных стадиях созревания и единичными мегалобластоидными клетками. Количество мегакариоцитов достаточное, они умеренно полиморфные с преобладанием клеток средних размеров с нормо- и гипобулярными нормохромными ядрами, располагаются разрозненно без заметной тропности к поверхности костных балок. Плазматические клетки не обнаруживаются.

Заключение: убедительные гистологические признаки поражения костного мозга лимфомой в объеме исследованного трепанобиоптата не обнаружены.

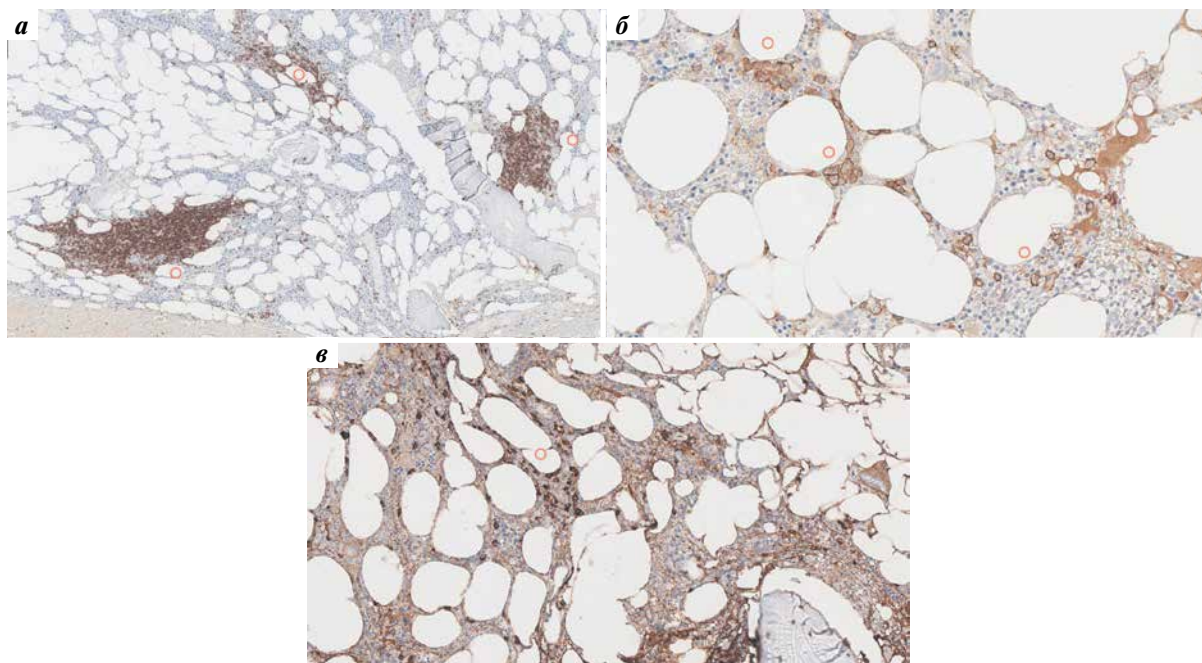


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга: а – очаговые скопления CD20-положительных лимфоцитов в костном мозге ($\times 100$); б – немногочисленные плазматические CD138-положительные клетки ($\times 400$); в – экспрессия IgM в плазмоцитах ($\times 200$)

Fig. 5. Immunohistochemical examination of bone marrow trepan biopsy: а – focal clusters of CD20-positive lymphocytes in the bone marrow ($\times 100$); б – few CD138-positive plasma cells ($\times 400$); в – IgM expression in plasmacytes ($\times 200$)

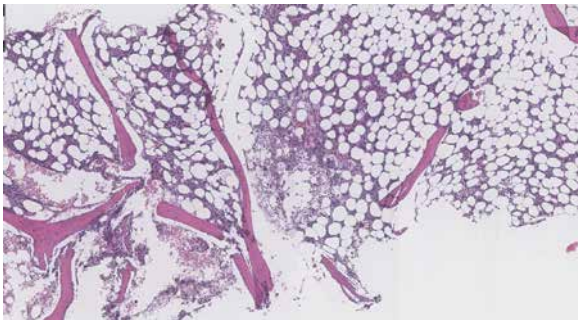


Рис. 6. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: гипоклеточный клеточный костный мозг (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 6. Histological examination of bone marrow trepan biopsy: hypocellular hematopoietic bone marrow (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

Гистологическая картина соответствует реактивным изменениям миелоидной ткани.

Выполнено повторное УЗИ, по результатам которого отмечено уменьшение большинства периферических лимфатических узлов. Максимальные размеры составили 30×15 мм.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови отмечено уменьшение количества IgM с 9881 до 3914 МЕ/мл, секреции pIgM λ -типа – с 9,1 до 2,9 г/л и pIgM κ -типа – с 34,9 до 23,4 г/л. Количество IgG уменьшилось с 93 до 37 МЕ/мл, а IgA – с 128 до 68 МЕ/мл.

На основании результатов проведенного обследования, несмотря на отсутствие опухолевой инфильтрации костного мозга и уменьшение большинства лимфатических узлов, в связи с сохраняющейся секрецией pIgM эффект проведенной терапии был расценен как недостаточный (минимальный) согласно международным критериям, предложенным на 6-м Международном рабочем совещании по MB [29].

В соответствии с клиническими рекомендациями пациенту с сентября 2022 г. была начата терапия ибрутинибом в дозе 420 мг внутрь ежедневно. Через 6 мес лечения по данным иммунохимического исследования в сыворотке крови отмечено дальнейшее уменьшение количества IgM с 3914 до 2941 МЕ/мл, секреции pIgM λ -типа – с 2,9 до 2,7 г/л и pIgM κ -типа – с 23,4 до 17,3 г/л. Количество IgG увеличилось с 37 до 63 МЕ/мл, а IgA – с 68 до 78 МЕ/мл. По данным УЗИ зафиксировано дальнейшее уменьшение лимфатических узлов, максимальные размеры которых составили 20×10 мм.

Пациент отмечает удовлетворительную переносимость лечения, удобство применения препарата, а также отсутствие значимых побочных эффектов, ограничивающих его использование. Терапия ибрутинибом продолжена, планируется повторная оценка противоопухолевого эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

С появлением и внедрением в клиническую практику таргетных препаратов достигнуты значительные успехи в терапии В-клеточных лимфолифферативных заболеваний. Благодаря своему механизму действия, направленному на подавление сигнального пути В-клеточного рецептора, а также результатам проведенных исследований, ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб был зарегистрирован для применения при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), MB, мантийноклеточной лимфоме и лимфоме маргинальной зоны.

В представленном наблюдении MB была диагностирована у пациента на фоне длительно существующей IgM-MGUS. После выполнения 6 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-B было отмечено отсутствие опухолевой инфильтрации костного мозга наряду с уменьшением лимфатических узлов (менее 50 %). Однако уровень pIgM в сыворотке крови оставался стабильно высоким, что в совокупности было расценено нами как недостаточный (минимальный) противоопухолевый эффект. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую обстановку в связи с новой коронавирусной инфекцией, риск длительной индуцированной нейтропении при применении ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом, а также принимая во внимание отсутствие в крови пациента антител к SARS-CoV-2, была инициирована терапия ибрутинибом в монорежиме.

На фоне лечения ибрутинибом отмечено дальнейшее уменьшение лимфатических узлов и секреции pIgM. Полученные нами предварительные результаты об эффективности ибрутиниба полностью согласуются с данными других авторов.

По нашему мнению, интересным представляется влияние ибрутиниба на гуморальный иммунитет у больных с MB. В отечественной и зарубежной литературе освещены преимущественно вопросы влияния этого таргетного препарата на иммунитет пациентов с ХЛЛ.

В исследовании С. Sun и соавт. [30] к 24-му месяцу терапии ибрутинибом в сыворотке крови пациентов с ХЛЛ было отмечено повышение секреции IgA, который затем оставался выше исходного уровня у большинства пациентов. Наряду с этим было зафиксировано снижение количества инфекционных эпизодов. У больных с секрецией парапротеина κ -типа в процессе терапии ибрутинибом отмечалось увеличение неклональных свободных легких цепей, а по данным проточной цитофлуориметрии было выявлено увеличение популяции неклональных В-клеток, что было расценено как восстановление В-клеточного иммунитета. Уровень IgG при продолжительном при-

еме ибрутиниба снижался. У пациентов с секрецией rIgM в процессе терапии ибрутинибом уровень IgM снижался (что соответствовало противоопухолевому эффекту), в то время как у больных с отсутствием секреции rIgM уровень IgM временно повышался.

В другом исследовании J.C. Vurd и соавт. [31] показали, что в процессе терапии ибрутинибом на фоне повышения уровня IgA количество IgG и IgM не изменялось.

В литературе представлены единичные данные, посвященные влиянию ибрутиниба на гуморальный иммунитет у пациентов с МВ. В частности, M.J. Stone и соавт. [8] у пациентов с МВ наблюдали снижение уровней IgA и IgG, а S.P. Treon и соавт. [26] показали, что на фоне терапии ибрутинибом у пациентов с РР-МВ и исходной гипогаммаглобулинемией развилось несколько инфекционных эпизодов, однако при последующем наблюдении количество IgA и IgG в сыворотке крови оставалось стабильным.

В нашем исследовании на фоне терапии ибрутинибом отмечены аналогичные полученным у больных ХЛЛ результатам данные: снижение концентрации IgM, повышение IgA. При этом выявлено повышение IgG. В течение всего периода наблюдения за пациентом было зафиксировано 4 инфекционных эпизода (ОРВИ): 3 эпизода – в первые 2 мес терапии и 1 эпизод – через 5 мес приема препарата. Можно предположить, что такая небольшая частота эпизодов инфекции и ее уменьшение к 5-му месяцу терапии связаны с положительным влиянием ибрутиниба на гуморальный иммунитет, и в дальнейшем в процессе лечения можно будет наблюдать восстановление уровней иммуноглобулинов.

Гематологическая токсичность I–II степени (нейтропения) была зафиксирована в начале терапии и в последующем не наблюдалась. Гематологическая токсичность III–IV степени, так же как и другие нежелательные явления (в частности, кардиальные осложнения, повы-

шенная кровотоочивость), в нашем исследовании не отмечались.

Полученные нами результаты оценки динамики концентрации иммуноглобулинов наряду с дальнейшим постепенным уменьшением лимфатических узлов и секреции патологического IgM, по нашему мнению, следует расценивать как положительный противоопухолевый эффект применения ибрутиниба. Учитывая небольшой период наблюдения за пациентом (6 мес), окончательное суждение об эффективности и безопасности ибрутиниба целесообразно делать позже.

Однако наши предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности ибрутиниба наряду с благоприятным профилем токсичности и удобством применения у пациента с МВ.

По данным С. Buske и соавт. [32], в настоящее время проводятся клинические исследования II фазы по эффективности и переносимости ибрутиниба в сочетании с венетоклаком, бортезомибом, иксазомибом, карфилзомибом, даратумумабом.

Несмотря на применение ибрутиниба в амбулаторном режиме, основной проблемой для многих пациентов может явиться необходимость длительного лечения (до прогрессирования или развития неприемлимой токсичности). В связи с этим разработка новых подходов к терапии МВ, включая комбинации ибрутиниба с противоопухолевыми агентами различных классов, обеспечивающих достижение глубоких ответов при фиксированной продолжительности лечения, представляется в настоящее время актуальной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая эффективность ибрутиниба наряду с управляемым профилем токсичности позволяет успешно применять этот таргетный препарат в терапии пациентов с МВ, обеспечивая при длительном контроле заболевания улучшение качества жизни и приверженность больных к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 784 с.
Hematology: National guidelines. Ed. by O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 784 p.
2. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(2):258–69. DOI: 10.1002/ajh.26082
3. Stone M.J. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):97–9. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.026
4. Baehring J.M., Hochberg E.P., Raje N. et al. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(10): 547–56. DOI: 10.1038/ncpneuro0917
5. Ghobrial I.M., Uslan D.Z., Call T.G. et al. Initial increase in the cryoglobulin level after rituximab therapy for type II cryoglobulinemia secondary to Waldenström macroglobulinemia does not indicate failure of response. *Am J Hematol* 2004;77(4):329–30. DOI: 10.1002/ajh.20207
6. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):110–2. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.030
7. Walsh S.H., Laurell A., Sundström G. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia derives from an extensively hypermutated B cell that lacks on going somatic hypermutation. *Leuk Res* 2005;29(7):729–34. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.12.008
8. Stone M.J., Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95(3):359–64. DOI: 10.3324/haematol.2009.017251

9. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710
10. Treon S.P., Xu L., Guerrero M.L. et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1198–208. DOI: 10.1200/JCO.19.02314
11. Yang G., Zhou Y., Liu X. et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2013;122(7):1222–32. DOI: 10.1182/blood-2012-12-475111
12. Advani P., Paulus A., Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019;12(4):179–88. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.05.002
13. Varettoni M., Zibellini S., Arcaini L. et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2013;122(13):2284–5. DOI: 10.1182/blood-2013-07-513366
14. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003;102(10):3759–64. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0801
15. Sun H., Fang T., Wang T. et al. Single-cell profiles reveal tumor cell heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in Waldenström macroglobulinemia. *J Transl Med* 2022;20(1):576. DOI: 10.1186/s12967-022-03798-6
16. Клинические рекомендации. Макроглобулинемия Вальденстрема. Ассоциация онкологов России, 2020. 41 с. Clinical recommendations. Waldenström's macroglobulinemia. Association of Oncologists of Russia, 2020. 41 p.
17. NCCN Guidelines. Version 1.2023. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma.
18. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
19. Rummel M., Lerchenmüller C., Hensel M. et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* 2019;134(Supplement_1):343. DOI: 10.1182/blood-2019-121909
20. Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3830–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4677
21. Tedeschi A., Benevolo G., Varettoni M. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118(2):434–43. DOI: 10.1002/cncr.26303
22. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Owen R.G. et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014;124(9):1404–11. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565135
23. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P. et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31(1):88–94. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7906
24. Castillo J.J., Meid K., Gustine J.N. et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia* 2022;36(2):532–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01417-9
25. Dimopoulos M.A., Tedeschi A., Trotman J. et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378(25):2399–410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917
26. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548
27. Treon S.P., Meid K., Gustine J. et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021;39(6):565–75. DOI: 10.1200/JCO.20.00555
28. Cencini E., Romano I., Ghio F. et al. Ibrutinib in relapsed/refractory patients with Waldenström macroglobulinemia: areal-life, retrospective study on behalf of the "RTL" (regional Tuscan lymphoma network). *Ann Hematol* 2023;102(4):841–9. DOI: 10.1007/s00277-023-05113-9
29. Owen R.G., Kyle R.A., Stone M.J. et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160(2):171–6. DOI: 10.1111/bjh.12102
30. Sun C., Tian X., Lee Y.S. et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood* 2015;126(19):2213–9. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639203
31. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(1):32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637
32. Buske C., Jurczak W., Salem J.E., Dimopoulos M.A. Managing Waldenström's macroglobulinemia with BTK inhibitors. *Leukemia* 2023;37(1):35–46. DOI: 10.1038/s41375-022-01732-9

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

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

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

В.В. Федотов / V.V. Fedotov: <https://orcid.org/0000-0002-9447-3292>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-29-37

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ж.М. Мадьяров¹, А.А. Филатов¹, А.Э. Куликов¹, З.Р. Расулов¹, Л.А. Шестакова¹, Д.А. Чекини¹, И.Н. Юричев¹, В.В. Верещак¹, Е.Н. Пучкова¹, А.О. Расулов¹, Р.А. Расулов²

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

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

Контакты: Жасур Махирович Мадьяров jasur2001@mail.ru

Стратегии лечения синхронных и метасинхронных опухолей желудочно-кишечного тракта не имеют единого стандартизованного подхода. В данном клиническом наблюдении мы сообщаем о выбранной оптимальной стратегии лечения пациента с ранним раком желудка, нейроэндокринной опухолью сигмовидной кишки и местно-распространенной опухолью прямой кишки. Пациенту последовательно были выполнены лапароскопическая гастрэктомия и эндоскопическая петлевая экцизия нейроэндокринной опухоли сигмовидной кишки. С учетом местного распространения опухоли прямой кишки для достижения максимального эффекта пациенту проведено комбинированное предоперационное лечение – индукционная полихимиотерапия, пролонгированный курс химиолучевой терапии, консолидирующая полихимиотерапия. Лечение пациент перенес удовлетворительно. Спустя 10 нед выполнена лапароскопическая низкая резекция прямой кишки с превентивной трансверзостомией с последующей адъювантной полихимиотерапией и закрытием трансверзостомы по окончании лечения.

Данный клинический пример демонстрирует, что хирургическое лечение малоинвазивным доступом безопасно и выполнимо у пациентов с синхронными и метасинхронными злокачественными новообразованиями. Быстрая реабилитация и минимальная травматизация обеспечивают своевременное проведение химиотерапии.

Ключевые слова: первично-множественные опухоли желудочно-кишечного тракта, малоинвазивное лечение, лапароскопические операции, ускоренное восстановление, комбинированное лечение

Для цитирования: Мадьяров Ж.М., Филатов А.А., Куликов А.Э. и др. Малоинвазивное лечение первично-множественных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Клинический случай. MD-ONCO 2023;3(3):29–37. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-29-37

MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF MULTIPLE PRIMARY TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. CLINICAL OBSERVATION

J.M. Madyarov¹, A.A. Filatov¹, A.E. Kulikov¹, Z.R. Rasulov¹, L.A. Shestakova¹, D.A. Chekini¹, I.N. Iurichev¹, V.V. Vereshchak¹, E.N. Puchkova¹, A.O. Rasulov¹, R.A. Rasulov²

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

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

Contacts: Jasur Makhirovich Madyarov jasur2001@mail.ru

For now days we don't have any guidelines for the treatment of synchronous and metachronous tumors of the upper and lower gastrointestinal tract. In this case report, we are talking about optimal treatment strategy in a patient with early gastric cancer, a neuroendocrine tumor of the sigmoid colon, and a locally advanced rectal cancer. The patient underwent laparoscopic gastrectomy and endoscopic excision of the early neuroendocrine tumor of the sigmoid colon. View of the local advanced rectal cancer patient underwent combined preoperative “sandwich” treatment with 2 courses of chemotherapy before a long course of chemoradiotherapy and 2 courses

of chemotherapy after. The treatment was well tolerated. Ten weeks later, the patient gets surgical procedure: laparoscopic low anterior resection with loop colostomy followed by adjuvant chemotherapy. At the end of chemotherapy colostomy closure was done. The minimally invasive surgical treatment is safe and feasible in patients with synchronous malignancies of upper and lower gastrointestinal tract. Fast track rehabilitation and minimal surgical trauma ensure timely delivery of chemotherapy.

Keywords: multiple primary tumors of the gastrointestinal tract, minimally invasive treatment, laparoscopic surgery, enhanced recovery, combination treatment

For citation: Madyarov J.M., Filatov A.A., Kulikov A.E. et al. Minimally invasive treatment of multiple primary tumors of the gastrointestinal tract. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(3):29–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-29-37

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями различных локализаций, что в определенной степени связано с увеличением средней продолжительности жизни населения и развитием диагностических технологий. Зачастую синхронные злокачественные новообразования обнаруживаются случайно во время дообследования по поводу первичной опухоли [1]. Наиболее распространенная комбинация синхронных злокачественных новообразований – рак желудка и колоректальный рак (КРР), на ее долю приходится 20,1–37,2 % всех синхронных заболеваний [2, 3].

Однако сообщения о пациентах с раком желудка, имеющих синхронный рак прямой кишки в сочетании с нейроэндокринной опухолью в ободочной кишке, не зарегистрированы. В данной статье мы представляем редкий случай успешного лечения пациента с ранним раком желудка в сочетании с синхронным раком толстой кишки и нейроэндокринной опухолью в ободочной кишке с использованием малоинвазивных технологий.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 61 года, в октябре 2021 г. обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» с жалобами на темный стул с примесью слизи, эпи-

зод рвоты по типу «кофейной гущи». Пациенту было рекомендовано комплексное обследование.

По данным гастроскопии: на уровне нижней трети тела желудка по задней стенке визуализируется плоско-приподнятое образование с изъязвлением в центре, размерами около 20 мм (рис. 1). Выполнена биопсия данного образования: гистологическое заключение – низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома. По данным компьютерной томографии в проекции тела желудка по его задней стенке отмечается утолщение протяженностью до 20 мм (рис. 2). Данных, указывающих на отдаленное метастазирование в органы брюшной полости и грудной клетки, не получено. По результатам клинико-инструментальных обследований проведен онкоконсилиум: пациенту рекомендована диагностическая лапароскопия для оценки распространенности опухолевого процесса в желудке с последующим решением вопроса о радикальном хирургическом лечении.

Интраоперационные особенности. 26.10.2021 в онкологическом центре Клинического госпиталя «Лапино» пациенту выполнены диагностическая лапароскопия, ревизия брюшной полости. В связи с отсутствием отдаленных метастазов и наличием симптомной опухоли желудка, осложненной кровотечением, выполнена лапароскопическая спленосохраняющая гастрэктомия.

При ревизии в брюшной полости наблюдается умеренный спаечный процесс. Свободной жидкости

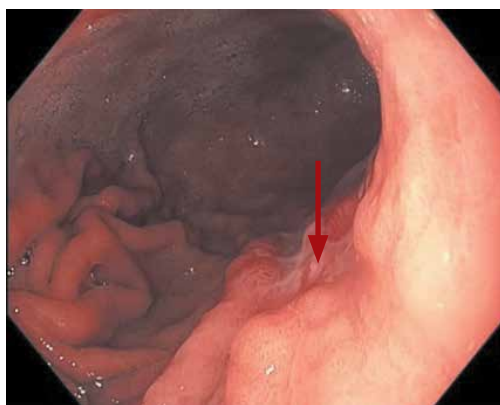


Рис. 1. Гастроскопия: рак желудка
Fig. 1. Gastroscopy: gastric cancer

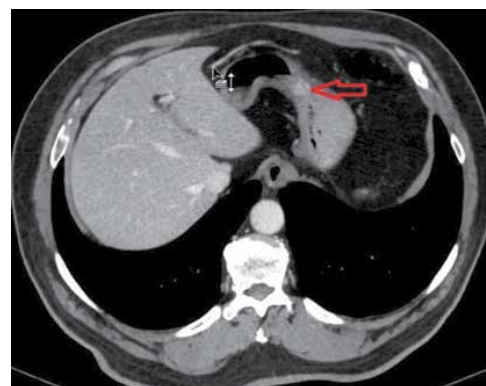


Рис. 2. Компьютерная томография: опухоль в желудке (стрелка)
Fig. 2. Computed tomography: tumor in the stomach (arrow)

нет. Диссеминации опухоли по брюшине не выявлено. Опухоль в желудке не пальпируется, визуальное прорастание в серозную оболочку не определяется. Рассечена желудочно-ободочная связка. Выделены, клипированы и пересечены левые желудочно-сальниковые сосуды у места отхождения от селезеночных (рис. 3, а, б). Выделены короткие желудочные сосуды, клипированы и пересечены. Мобилизован передний листок брыжейки поперечно-ободочной кишки. Выделены, клипированы и пересечены правые желудочно-сальниковые сосуды (рис. 3, в, г). Рассечена печеночно-желудочная связка. Выделены, клипированы и пересечены правые желудочные сосуды (рис. 3, д). Двенадцатиперстная кишка прошита и пересечена на уровне луковицы с помощью линейного аппарата. Выполнена лимфодиссекция вдоль во-

ротной вены, общей печеночной артерии. Поочередно выделены, клипированы и пересечены левые желудочные сосуды (рис. 3, е, ж). Выполнена лимфодиссекция в зоне чревного ствола, селезеночной артерии и в воротах селезенки. Пищевод мобилизован до наддиафрагмального сегмента. Пересечены блуждающие нервы, пищевод мобилизован по всей окружности (рис. 3, з) с последующим его прошиванием и пересечением с помощью линейного сшивающего аппарата на уровне абдоминального сегмента. В пищеводе и отводящей петле тощей кишки сформированы технические отверстия, через которые введены бранши линейного сшивающего аппарата. Поочередно сформированы аппаратный пищеводно-тонкокишечный анастомоз (рис. 3, и) и межкишечный анастомоз (впередободочно) (рис. 3, к).



Рис. 3. Лапароскопическая гастрэктомия: а, б – выделение левых желудочно-сальниковых сосудов (вены и артерии); в, г – выделение правых желудочно-сальниковых сосудов (вены и артерии); д – выделение правой желудочной артерии; е, ж – выделение левых желудочных сосудов (артерий и вены); з – мобилизованный пищевод; и – эзофаго-еюноанастомоз; к – впередободочный еюно-еюноанастомоз

Fig. 3. Laparoscopic gastrectomy: а, б – selection of the left gastroepiploic vessels (veins and arteries); в, г – selection of the right gastroepiploic vessels (veins and arteries); д – selection of the right gastric artery; е, ж – selection of the left gastric vessels (arteries and veins); з – mobilized esophagus; и – esophagojejunal anastomosis; к – antecolic jejunojejunostomy

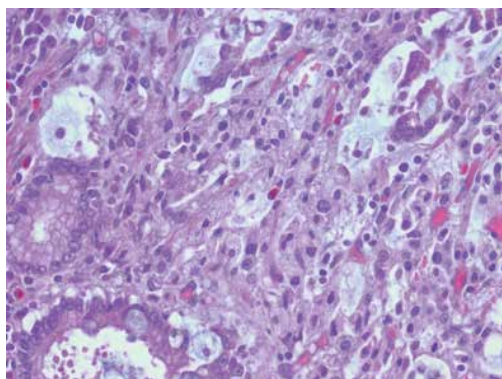


Рис. 4. Аденокарцинома желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Gastric adenocarcinoma. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$

Общая продолжительность хирургических манипуляций составила 283 мин, кровопотеря – менее 100 мл. Послеоперационный период соответствовал протоколу ускоренного восстановления: перистальтика возобновилась на 1-е сутки, газы стали отходить на 2-е сутки. Пероральное питание начато на 2-е сутки. При контрольной рентгенографии контрастное вещество проходит свободно. Пищеводнокишечный анастомоз состоятелен. Дренажи удалены на 3-и сутки. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки после операции.

Морфологическое заключение: низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома тела желудка с перстневидными клетками, инвазией подслизистого слоя, без метастазов в 38 обнаруженных и исследованных регионарных лимфатических узлах (рис. 4). Хирургические края негативные (pT1bN0M0). С учетом данных гистологического заключения и стадии заболевания адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) не проводилась.

Спустя 4 мес у пациента появились жалобы на выделение крови после акта дефекации. При **колоноскопии** в различных отделах ободочной кишки выявлены полипы размерами от 0,7 до 1,7 см, в сигмовидной кишке – полиповидное образование на широком основании размерами 20 мм (рис. 5, а), по данным гистологического исследования крайне подозрительное на нейроэндокринную опухоль. Также на уровне 9 см от ануса визуализировался опухолевый экзофитный компонент, формирующий стенозирующий канал (эндоскоп диаметром 12 мм) (рис. 5, б). Выполнена биопсия. **Гистологическое заключение:** умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Магнитно-резонансная томография малого таза показала следующую картину: утолщение стенок среднеампулярного отдела прямой кишки до 18 мм на протяжении около 30 мм. Отмечается распространение опухоли в мезоректальную клетчатку до 7 мм по задней полуокружности кишки (3–6 часов условного цифербла-

та), Т3с. Отмечаются признаки поражения экстрамуральных сосудов среднего калибра (EMVI+). Минимальное расстояние от опухоли до мезоректальной фасции до 8 мм (CRM–). В мезоректальной клетчатке определяются единичные (менее 5) лимфатические узлы размерами до 3 мм, единичный подозрительный лимфатический узел – до 5 мм (N1) (рис. 6).

Проведен онкоконсилиум. С учетом местно-распространенного характера опухоли в прямой кишке рекомендовано комплексное лечение: 2 курса индукционной химиотерапии, далее пролонгированный курс лучевой терапии (разовая очаговая доза 1,8–2 Гр, суммарная очаговая доза 44 Гр на зоны регионарного метастазирования, суммарная очаговая доза 50–54 Гр на первичную опухоль) на фоне приема капецитабина по 825 мг/м² \times 2 раза в сутки внутрь с последующим проведением 2 курсов консолидирующей ПХТ.

В связи с наличием множественных полипов в различных отделах ободочной кишки до начала химиолучевой терапии в апреле 2022 г. выполнена эндоскопическая санация ободочной кишки и петлевая эксцизия аденомы сигмовидной кишки.

Морфологическое заключение (включая иммуногистохимическое исследование аденомы): INSM1 и synaptophysin – положительная реакция в опухолевых клетках; chromogranin A – отрицательная реакция в опу-

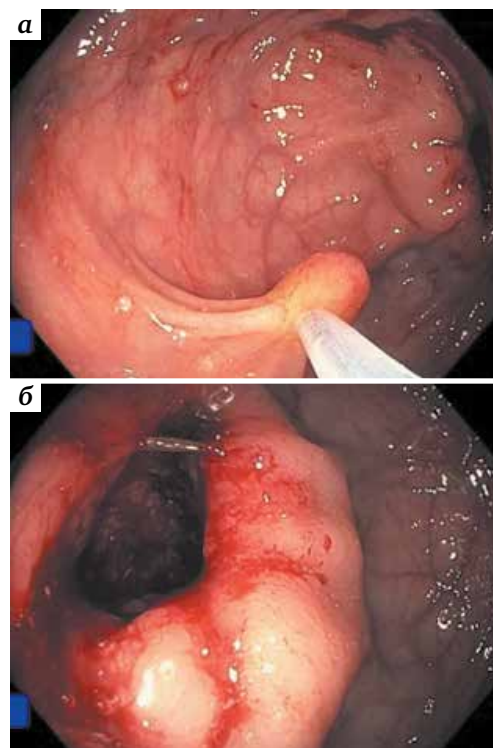


Рис. 5. Колоноскопия: а – нейроэндокринная опухоль сигмовидной кишки; б – рак прямой кишки

Fig. 5. Colonoscopy: а – neuroendocrine tumor of the sigmoid colon; б – rectal cancer



Рис. 6. Магнитно-резонансная томография малого таза до неoadъювантного лечения

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the lower pelvis prior to neoadjuvant treatment

холовых клетках; уровень экспрессии Ki-67 – менее 0,5 %. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль толстой кишки (Grade 1) (рис. 7).

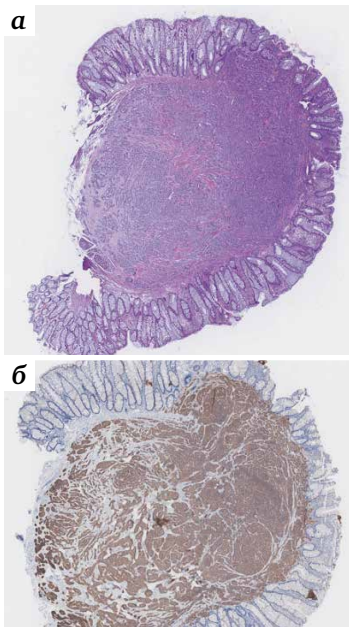


Рис. 7. Нейроэндокринная опухоль сигмовидной кишки: а – гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – иммуногистохимическое исследование с антителами INSM1 и synaptophysin, $\times 100$

Fig. 7. Neuroendocrine tumors of the sigmoid colon: а – histological examination. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$; б – immunohistochemical examination with INSM1 and synaptophysin antibodies, $\times 100$

Далее, учитывая местно-распространенный характер опухоли в прямой кишке, пациенту проведено 2 курса ПХТ по схеме CAPOX в режиме индукции. Переносимость лечения была удовлетворительной, токсичности не отмечено. С июня по июль 2022 г. пациенту проведен пролонгированный курс химиолучевой терапии (разовая очаговая доза 2 Гр, до суммарной очаговой дозы 54 Гр в сочетании с приемом капецитабина по $825 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в сутки внутрь). На фоне проводимой терапии отмечена гастроинтестинальная токсичность I степени и лучевой эпителиит I степени.

На следующем этапе в августе 2022 г. в целях достижения максимальной резорбции опухолевой ткани пациенту проведено 2 курса консолидирующей ПХТ по схеме CAPOX, осложнений от проведенной терапии не отмечено.

Через 10 нед после неoadъювантного лечения пациенту выполнена магнитно-резонансная томография малого таза: остаточная опухолевая ткань сохраняется, структура с участками фиброза, размеры опухоли уменьшились – протяженность 26 мм (ранее 33 мм), проксимальный край опухоли ниже уровня тазовой брюшины. Отмечается распространение опухоли в мезоректальную клетчатку до 15 мм по задней полуокружности кишки. Минимальное расстояние от опухоли до мезоректальной фасции – 3 мм на 5–6 часах по условному циферблату (CRM–). Лимфовенозная инвазия прослеживается. В мезоректальной клетчатке ранее определявшиеся единичные (менее 5) лимфатические узлы размерами до 3 мм при данном обследовании не визуализируются (рис. 8).



Рис. 8. Магнитно-резонансная томография малого таза после неoadъювантного лечения

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the lower pelvis after neoadjuvant treatment

Случай повторно обсужден на онкоконсилиуме, и в октябре 2022 г. проведена лапароскопическая низкая резекция прямой кишки с формированием превентивной трансверзостомы.

Интраоперационные особенности. При ревизии асцита нет, печень обычных размеров, без очаговых образований. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены, диссеминации по брюшине не выявлено. Опухоль визуально определяется ниже тазовой брюшины, не визуализируется. Проведена медиолатеральная мобилизация, выделена нижняя брыжеечная артерия у основания, пересечена после клипирования с сохранением левой ободочной артерии (рис. 9, а). На этом же уровне клипирована, а затем пересечена нижнебрыжеечная вена (рис. 9, б).

Завершена мобилизация сигмовидной, нисходящей ободочной кишок. Дистально мобилизованы сигмовид-

ная кишка, ректосигмоидный отдел и прямая кишка со всех сторон до мышц тазового дна (рис. 9, в–д). Выполнена тотальная мезоректумэктомия (рис. 9, е). Отступив от опухоли на 10 см, скелетизирована стенка сигмовидной кишки. Дистально кишка пересечена с помощью линейного аппарата (рис. 9, ж). Далее после пересечения стенки кишки в проксимальном и дистальном направлениях в целях профилактики синдрома низкой передней резекции сформирован сигморектальный анастомоз по типу «бок в конец» при помощи аппарата диаметром 28 мм (рис. 9, з, и).

С учетом низкого расположения сигморектального анастомоза, а также наличия ранее сформированного тонко-тонкокишечного анастомоза впередиободочно пациенту сформирована превентивная трансверзостомы в правой мезогастральной области.

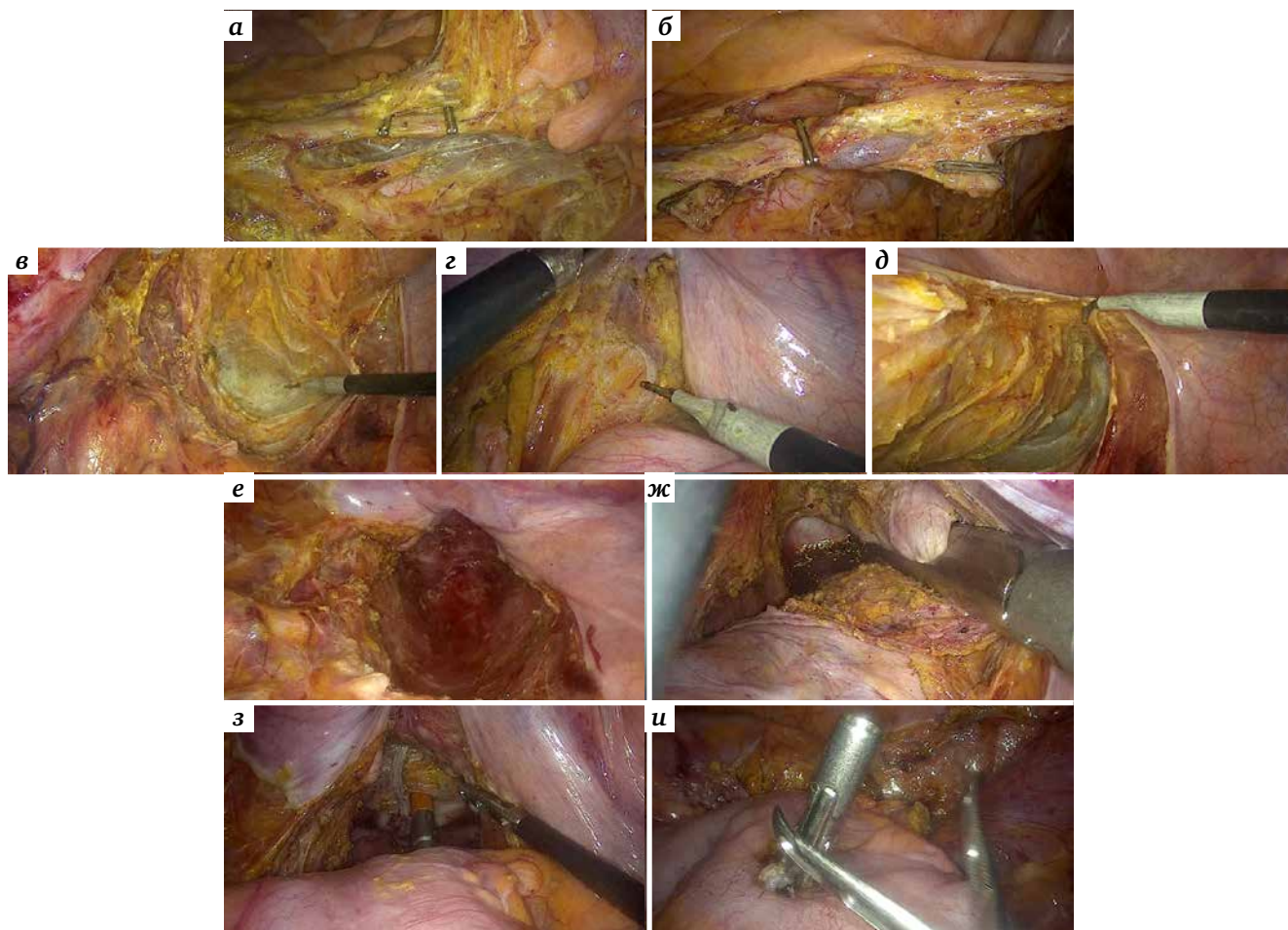


Рис. 9. Лапароскопическая низкая резекция прямой кишки: а – пересечение верхней ректальной артерии; б – пересечение нижней брыжеечной вены; в – мобилизация задней стенки прямой кишки; г – мобилизация передней стенки прямой кишки; д – мобилизация боковых стенок прямой кишки; е – тотальная мезоректумэктомия (окончательный вид); ж – аппаратное прошивание и пересечение стенки кишки; з, и – формирование аппаратного сигморектального анастомоза

Fig. 9. Laparoscopic low resection of the rectum: а – dissection of the superior rectal artery; б – dissection of the inferior mesenteric vein; в – mobilization of the posterior wall of the rectum; г – mobilization of the anterior wall of the rectum; д – mobilization of the lateral walls of the rectum; е – total excision of the mesorectum (final appearance); ж – stapled suturing and transection of the colonic wall; з, и – formation of stapled sigmoidorectal anastomosis

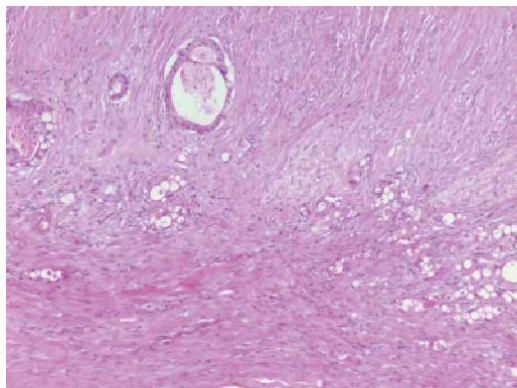


Рис. 10. Аденокарцинома прямой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 10. Adenocarcinoma of the rectum. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Время операции составило 148 мин, кровопотеря – менее 50 мл. Послеоперационный период протекал стандартно, без осложнений. Перистальтика выслушивалась на 1-е сутки, газы стали отходить на 2-е сутки, на 3-и сутки толстокишечное содержимое поступало по трансверзостоме. После удаления мочевого катетера мочеиспускание не нарушено. Дренаж из малого таза удален на 3-и сутки. Больной выписан на 7-е сутки после операции.

Морфологическое исследование: в прямой кишке рост аденокарциномы с признаками лечебного патоморфоза IV степени по Mandard – TRG4 (опухолевые клетки преобладают над фиброзными изменениями), инвазивным ростом через всю толщу мышечного слоя стенки кишки в жировую клетчатку мезоректума без вовлечения серозной оболочки брюшины. Перинеуральная инвазия. Убедительных признаков лимфоваскулярной инвазии не выявлено. Опухолевое почкование низкой степени. Расстояние от опухоли до циркулярного края резекции – 11 мм. Края резекции интактны. Двадцать пять лимфатических узлов брыжейки, в том числе апикальный, без признаков опухолевого роста. Качество тотальной мезоректумэктомии хорошее, Grade 3 (рис. 10).

С учетом данных гистологического заключения пациенту проведено еще 4 курса адъювантной ПХТ по схеме CAPOX, на фоне терапии токсичности не отмечено. Через 3 мес после хирургического лечения пациент комплексно обследован: данных, указывающих на прогрессирование рака желудка и прямой кишки, получено не было. В феврале 2023 г. пациенту выполнена восстановительная операция на толстой кишке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Малоинвазивные методы лечения заняли прочную позицию в современной онкохирургии. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что лапароскопический доступ в сравнении с откры-

тым не только не уступает по онкологическим результатам, но и способствует скорейшему восстановлению в послеоперационном периоде и дает возможность пациентам в кратчайшие сроки приступить к комбинированным методам лечения. Проведенный нами анализ данных литературы показал, что такие непосредственные результаты лечения, как ранняя перистальтика, отхождение газов и стула, достоверно быстрее достигаются в группах малоинвазивных хирургических процедур, кроме того, при малоинвазивных вмешательствах ниже риски послеоперационных осложнений, что приводит к сокращению длительности пребывания в стационаре [4, 5].

Так, в одном из исследований получены следующие результаты лечения 36 пациентов с синхронными опухолями желудка и КРР, которые были разделены на 2 группы: группа лапароскопического ($n = 6$) и открытого доступа ($n = 30$). Основной идеей было показать возможность выполнения симультанных лапароскопических резекций, а также оценить непосредственные и отдаленные результаты. За период наблюдения (35 нед) у пациентов с симультанными лапароскопическими резекциями прогрессирования не выявлено. Между группами не было различий по возрасту, полу, индексу массы тела и степени распространенности опухолевого процесса. Частота гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 была достоверно выше в группе открытых операций ($p = 0,0240$), существенных различий в количестве удаленных лимфатических узлов при коло ректальных резекциях получено не было. Средняя продолжительность хирургического вмешательства была больше в группе лапароскопического доступа (442 мин), чем в группе открытого доступа (361 мин) ($p = 0,0420$). Не было различий между 2 группами в среднем объеме кровопотери или количестве пациентов, нуждающихся в переливании крови. Достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений не зарегистрировано. Средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре была значительно больше в группе открытых операций (18 дней), чем в группе малоинвазивных операций (14 дней) ($p = 0,0460$). Авторы делают вывод, что, исходя из полученных непосредственных результатов, выполнение симультанных резекций лапароскопическим доступом возможно и безопасно [6].

Похожими результатами поделились коллеги одной из клиник Кореи. С января 2001 г. по декабрь 2013 г. 29 пациентов подверглись одномоментной резекции по поводу синхронного КРР и рака желудка лапароскопическим доступом ($n = 8$) и открытым доступом ($n = 21$). В обеих группах средний возраст (65,2 года против 63,7 года, $p = 0,481$), индекс массы тела (22,6 против 22,3, $p = 0,896$) были сопоставимы. Время операции, объем кровопотери были одинаковыми в 2 группах. Отхождение газов было более ран-

ним (3,0 дня против 4,6 дня, $p = 0,106$), послеоперационное пребывание в стационаре было короче (12,0 дня против 18,3 дня, $p = 0,245$) в группе лапароскопического доступа. Послеоперационные осложнения, возникшие в группе лапароскопического доступа, – кишечная непроходимость, серома послеоперационной раны и несостоятельность эзофаго-еюноанастомоза; в группе открытого доступа – пневмония (10 %) и несостоятельность межкишечного анастомоза (5 %). Полученные данные свидетельствуют о том, что одномоментная лапароскопическая резекция при синхронном КРР и раке желудка является выполнимой и безопасной операцией [7].

С 2005 и 2008 г. ретроспективно проанализированы истории 7 пациентов с синхронным раком толстой кишки и желудка, перенесших симультанные лапароскопические операции в Институте рака в Японии. Среднее время операции составило 392 мин, а кровопотеря – 90 мл. Хотя послеоперационные осложнения наблюдались у 3 пациентов (нагноение раны, гастрогаз, энтерит), средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре составила 14,1 дня. Послеоперационной летальности не зафиксировано. Интраоперационных осложнений, потребовавших конверсии в открытую операцию, также не было выявлено ни у одного из пациентов. Небольшой разрез длиной 5–6 см был достаточен как для извлечения резецированного препарата, так и для формирования кишечного анастомоза у всех пациентов. Авторы также делают вывод, что хирургическое лечение лапароскопическим доступом является выполнимым при синхронном раке желудка и КРР при условии, что операция проводится опытными хирургами [8].

Что касается симультанных резекций желудка и прямой кишки, при обзоре данных литературы работ по сравнительному анализу найдено не было, однако существуют описания редких клинических случаев. В одной из работ был представлен случай пациента 63 лет с жалобами на боли в животе и запоры, которому при комплексном обследовании диагностировали синхронный рак желудка и ректосигмоидного отдела толстой кишки. Были выполнены симультанная лапароскопическая дистальная резекция желудка и передняя резекция прямой кишки. Общее время операции составило 310 мин, кровопотеря – 175 мл. Газы начали отходить на 2-е сутки, после удаления дренажа пациента планировали выписать на 5-е сутки, однако при контрольной компьютерной томографии были выявлены пузырьки газа в проекции культи двенадцатиперстной кишки, что послужило поводом к экстренной операции, на которой был обнаружен дефект в культе (5 мм), который был ушит и укреплен прядью большого сальника. На фоне противовоспалительной антибиотикотерапии отмечена положи-

тельная динамика, пациент выписан на 20-е сутки. Результат гистологического исследования: высокодифференцированная аденокарцинома желудка и умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки. Результат стадирования – стадия IIA (pT3N0M0) для обоих видов рака. Больному проведена послеоперационная адьювантная химиотерапия. Он остается под наблюдением в течение 21 мес без признаков отдаленного метастазирования и местного рецидива [9].

Самым первым сообщением о двухэтапной резекции поделились коллеги из Японии, которые выполнили отдельные резекции желудка и сигмовидной кишки у пациента 67 лет с синхронными опухолями и тяжелым коморбидным фоном (дыхательная недостаточность). Лапароскопическая резекция желудка длилась 177 мин, кровопотеря составила 5 мл. В послеоперационном периоде осложнений отмечено не было, пациент выписан на 9-е сутки. Спустя 68 дней данному пациенту в качестве второго этапа выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с формированием аппаратного межкишечного анастомоза. Авторы отмечают минимальный спаечный процесс в брюшной полости, что позволило сократить время операции до 136 мин, интраоперационная кровопотеря составила 35 мл. Пациент был выписан на 11-е сутки в удовлетворительном состоянии. Гистологическое исследование показало наличие аденокарциномы G₂ в желудке с врастанием в слизистый слой (pT1N0M0) и аденокарциномы G₁ кишечного типа с распространением в жировую клетчатку (pT3N0M0). В обоих случаях регионарной лимфоаденопатии не зарегистрировано. При наблюдении в течение 24 мес прогрессирования заболевания не зарегистрировано [10].

Для определения оптимальной тактики лечения синхронных опухолей желудочно-кишечного тракта необходимо комплексное обследование. По данным японских авторов, чаще всего рак толстой кишки встречается у больных раком желудка старше 50 лет, что подтверждает необходимость проведения колоноскопии у этих больных [4]. В представленном нами случае колоноскопия была выполнена по истечении 4 мес после появления жалоб на выделение крови после дефекации. Тем не менее своевременное выявление рака прямой кишки не изменило бы тактику лечения с учетом местно-распространенного характера опухоли, требующего проведения комплексного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малоинвазивные технологии позволяют успешно сочетать радикальные хирургические операции с различными режимами неадьювантного и адьювантного противоопухолевого лечения, соблюдая этапность лечения при синхронном раке желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee S.C., Nam K., Nam D. et al. Early gastric cancer with three gastric gastrointestinal stromal tumors combined with synchronous colon cancer: a case report. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):231. DOI: 10.1186/s12957-020-02013-4
2. Eom B.W., Lee H.J., Yoo M.W. et al. Synchronous and metachronous cancers in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;98(2):106–10. DOI: 10.1002/jso.21027
3. Lee J.H., Bae J.S., Ryu K.W. et al. Gastric cancer patients at high-risk of having synchronous cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(16):2588–92. DOI: 10.3748/wjg.v12.i16.2588
4. Saito S., Hosoya Y., Togashi K. et al. Prevalence of synchronous colorectal neoplasms detected by colonoscopy in patients with gastric cancer. *Surg Today* 2008;38(1):20–5. DOI: 10.1007/s00595-007-3567-8
5. Van der Pas M.H., Haglind E., Cuesta M.A. et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):210–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0
6. Ojima T., Nakamori M., Nakamura M. et al. Laparoscopic combined resection of synchronous gastric and colorectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25(1):43–6. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a2f0f5
7. Lee S.H., Ahn B.K., Baek S.U. Simultaneous laparoscopy-assisted resection for synchronous colorectal and gastric cancer. *Kosin Med J* 2015;30(2):115–21. DOI: 10.7180/kmj.2015.30.2.115
8. Tokunaga M., Hiki N., Fukunaga T. et al. Laparoscopic surgery for synchronous gastric and colorectal cancer: a preliminary experience. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(3):207–10. DOI: 10.1007/s00423-009-0514-8
9. Goksoy B. Simultaneous totally laparoscopic distal gastrectomy and anterior resection for synchronous gastric and colon cancer. *Cureus* 2021;13(6):e15692. DOI: 10.7759/cureus.15692
10. Yajima K., Kosugi S., Kano Y. et al. Two-step laparoscopic surgery for a patient with synchronous double cancer of the colon and stomach accompanied by severe chronic obstructive pulmonary disease. *Case Rep Surg* 2013;2013:246515. DOI: 10.1155/2013/246515

Вклад авторов

Ж.М. Мадьяров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.А. Филатов, Д.А. Чекини, В.В. Верещак: организация лечебного процесса;
А.Э. Куликов, З.Р. Расулов, Р.А. Расулов: обзор публикаций по теме статьи;
Е.Н. Пучкова, И.Н. Юричев, Л.А. Шестакова: подготовка иллюстративного материала;
А.О. Расулов: научное редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

J.M. Magyarov: review of publications on the topic of the article, article writing;
A.A. Filatov, D.A. Chekini, V.V. Vereshchak: organization of the treatment process;
A.E. Kulikov, Z.R. Rasulov, R.A. Rasulov: review of publications on the topic of the article;
E.N. Puchkova, I.N. Iurichev, L.A. Shestakova: preparation of illustrative material;
A.O. Rasulov: scientific editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.М. Мадьяров / J.M. Magyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>
А.А. Филатов / A.A. Filatov: <https://orcid.org/0009-0003-0911-6405>
А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>
З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-2306-407X>
Л.А. Шестакова / L.A. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8124>
И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>
В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>
Е.Н. Пучкова / E.N. Puchkova: <https://orcid.org/0000-0002-7743-0549>
А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>
Р.А. Расулов / R.A. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-7804-5335>

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

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

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

Статья поступила: 08.07.2023. **Принята к публикации:** 15.08.2023.
Article submitted: 08.07.2023. **Accepted for publication:** 15.08.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-38-41

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ НЕПРЕРЫВНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

М.А. Джопуа, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, В.Е. Гордобаев, А.В. Татаренко

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

Контакты: Вадим Евгеньевич Груздев vadimgru@yandex.ru

В данной работе описан первый опыт отделения в использовании электронной инфузионной помпы с целью оптимизации и подбора адекватного и безопасного метода постоянной анальгезии у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде. Представлены 2 клинических случая пациентов, которым проводилось непрерывное обезболивание с использованием инфузионной помпы.

Ключевые слова: кардиохирургия, мультимодальная анальгезия, электронные инфузионные помпы

Для цитирования: Джопуа М.А., Груздев В.Е., Анисимов М.А. и др. Оптимизация методики непрерывного обезболивания у кардиохирургических пациентов: два клинических наблюдения. MD-Onco 2023;3(3):38–41. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-38-41

OPTIMIZATION OF THE METHOD OF CONTINUOUS ANESTHESIA IN CARDIAC SURGERY PATIENTS: TWO CLINICAL OBSERVATIONS

M.A. Dzhopua, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, V.E. Gordobaev, A.V. Tatarenko

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

Contacts: Vadim Evgenyevich Gruzdev vadimgru@yandex.ru

This paper describes the first experience of the department in using an electronic infusion pump in order to optimize and select an adequate and safe method of permanent analgesia in cardiac surgery patients in the perioperative period. Two clinical cases of using an infusion pump for continuous anesthesia are also presented.

Keywords: cardiac surgery, multimodal analgesia, electronic infusion pumps

For citation: Dzhopua M.A., Gruzdev V.E., Anisimov M.A. et al. Optimization of the method of continuous anesthesia in cardiac surgery patients: two clinical observations. MD-Onco 2023;3(3):38–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-38-41

Введение

Целью нашей работы была оценка эффективности использования электронной инфузионной помпы для оптимизации внедрения протокола внутривенного периоперационного обезболивания у кардиохирургических пациентов.

Широкое внедрение в повседневную хирургическую деятельность клиники кардиохирургических вмешательств обусловило актуальность исследования в данной области периоперационного обезболивания. Частота развития неблагоприятных событий и побочных эффектов после кардиохирургических вмешательств за последнее десятилетие значительно снизилась, что связано с улучшением как хирургических

методик, так и качества послеоперационного ухода, в котором немаловажную роль играет послеоперационная анальгезия [1]. Во всем мире кардиохирургия, несмотря на быстро развивающиеся новые методики оперативных вмешательств, оставалась своего рода «консерватором» в предоперационном подходе к обезболиванию, основой которого были опиаты. Однако в последние годы во все отрасли хирургии активно внедряются методики ускоренного восстановления пациентов после хирургического вмешательства (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS). Кроме внедрения современных малоинвазивных методик оперирования, принципы ранней активизации пациентов в послеоперационном периоде потребовали разрабо-

ток и внедрения современных путей обезболивания. И если до недавнего времени использование парентеральных форм опиатов считалось основным методом послеоперационного лечения боли у кардиохирургических пациентов, то современным подходом к послеоперационному обезболиванию в настоящее время является концепция мультимодальной анальгезии [2]. Принципиальная основа методики мультимодальной анальгезии – применение комбинаций препаратов, действующих на различные компоненты боли. Это позволяет уменьшить дозы и побочные эффекты каждого из них за счет аддитивных и синергических эффектов [3]. И хотя на данный момент невозможно полностью отказаться от опиатов в анальгезии кардиохирургических больных, опиоидсберегающие технологии – современный тренд в послеоперационном обезболивании у данной категории пациентов [4].

В настоящее время обезбоживание должно отвечать следующим принципам:

- адекватность;
- мультимодальность подхода;
- безопасность (минимизация частоты развития побочных эффектов, в том числе связанных с опиоидами);
- возможность ранней активизации/реабилитации.

В связи с этим остается актуальным поиск «золотого алгоритма» периоперационного обезбоживания, в том числе у кардиохирургических больных.

В данной статье мы представляем опыт нашего отделения в использовании сбалансированных смесей (опиоид + адъювант) в виде непрерывной пациент-контролируемой анальгезии.

На этапе внедрения методики в нашей клинике мы использовали многоразовую электронную помпу Accumate 1100 (Woo Yuong Medical, Южная Корея), с помощью которой стало возможным адекватно проанализировать следующие показатели:

- частота введения болюсов;
- потребность в опиоидах (частота попыток пациента использовать болюс препарата во время локаута);
- точный объем введенного опиата.

В нашей клинике при кардиохирургических вмешательствах мы используем следующую смесь для внутривенного послеоперационного непрерывного обезболивания: фентанил 800 мкг и ондасетрон 24 мг в 100 мл 0,9 % NaCl. Инфузию данного раствора начинали после окончания основного операционного этапа. Данные, полученные при помощи электронной помпы, обрабатывались на персональном компьютере и служили основанием для выбора адекватной скорости постоянной инфузии, которая при минимальном седативном эффекте обеспечивала адекватное обезбоживание (по цифровой рейтинговой шкале

(ЦРШ) – до 4 баллов при оценке динамической боли) и была связана с минимальным количеством болюсных введений смеси. Также мы стремились к отсутствию потребности в болюсном введении в период локаута за счет подбора адекватной скорости инфузии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Н., 67 лет. Диагноз: мультифокальный атеросклероз с поражением коронарных, брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз по нижней стенке от 27.02.2023. Гипертоническая болезнь III степени, артериальная гипертензия III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Недостаточность кровообращения – 2А.

Пациенту было проведено маммаро- и аортокоронарное шунтирование в режиме “off pump”. После интубации пациенту выполнена билатеральная парастернальная блокада под ультразвуковой навигацией, проводились болюсные введения фентанила по требованию (общее количество за операцию – 500 мкг). После окончания основного этапа пациенту была подключена многоразовая электронная помпа Accumate 1100 (Woo Yuong Medical) со смесью препаратов (фентанил 800 мкг и ондасетрон 24 мг, до 100 мл 0,9 % NaCl) в режиме постоянной инфузии с начальной скоростью 4 мл/ч и возможностью самостоятельного болюса в объеме 2 мл (16 мкг фентанила); время локаута запрограммировано на 15 мин. За 1-е послеоперационные сутки расход фентанила составил 288 мкг, включая 2 болюсных введения. Приведенные данные не учитывают периоперационное введение фентанила в схеме проводимой анестезии.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась каждый час в первые 6 ч после операции и далее – каждые 2 ч и не превышала 3 балла по ЦРШ. Через 16 ч пациент был переведен в кардиологическое отделение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент К., 75 лет. Диагноз: ишемическая болезнь сердца. Рубцовые изменения миокарда после инфаркта передней стенки левого желудочка в феврале 2023 г. Ранняя постинфарктная стенокардия. Многососудистое поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии от 09.03.2023. Фон: гипертоническая болезнь III степени, III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4.

Пациенту было выполнено аортокоронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения. После интубации выполнена билатеральная парастернальная блокада под ультразвуковой навигацией. Проводились болюсные введения фентанила по требованию (общее количество – 700 мкг), во время основного этапа для поддержания гемодинамики на безопасном уровне отмечалась потребность

в высоких дозах вазо- и инотропной поддержки. По окончании основного этапа после отключения аппарата искусственного кровообращения пациенту подключена многоразовая электронная помпа Асситате 1100 (Woo Yuong Medical) со смесью препаратов (фентанил 800 мкг и ондасетрон 24 мг, до 100 мл 0,9 % NaCl) в режиме постоянной инфузии с начальной скоростью 4 мл/ч.

После операции пациент был доставлен в отделение интенсивной терапии, сохранялась потребность в значимой вазо- и инотропной поддержке. Исходя из клинических и лабораторных показателей (уровень лактата >3 ммоль/л; олигоанурия <0,3 мл/кг/ч; признаки периферической вазодилатации) состояние пациента было расценено как системная воспалительная реакция, связанная с использованием аппарата искусственного кровообращения. В связи с этим пациенту проводилась целевая инфузионная терапия, была пролонгирована вазопрессорная и инотропная поддержка. Продолжалось постоянное обезбоживание с начальной скоростью 2,5 мл/ч (20 мкг/ч фентанила) с дальнейшей оценкой интенсивности болевого синдрома каждый час в последующие 12 ч, затем – каждые 2 ч и ориентируясь на жалобы пациента.

Следует отметить, что первый прорыв боли пациент отметил через 2 ч после оперативного вмешательства, пациенту была введена болюсная доза 2 мл (16 мкг) фентанила и добавлено 1000 мг парацетамола. Второй прорыв боли был отмечен еще через час, скорость инфузии была увеличена до 4 мл/ч (32 мкг/ч фентанила). Использование электронной помпы позволило моментально изменять скорость введения анальгетиков с любым приемлемым интервалом и оценить общий расход фентанила после операции. Состояние пациента стабилизировалось через 8 ч после оперативного вмешательства. После расширения физической активности пациент отметил прорыв динамической боли до 6 баллов по ЦРШ, что было немедленно купировано болюсным введением смеси и в дальнейшем потребовало большей скорости дозы анальгетической смеси – до 7 мл/ч (56 мкг фентанила в час).

Развитие послеоперационного осложнения, обусловленного применением искусственного кровообращения, травматичный операционный прием и (не исключено) более выраженная индивидуальная толерантность пациента к обезболивающим препаратам обусловили увеличение потребности в фентаниле. Электронная инфузионная помпа позволила прецизионно и оперативно изменять дозу анальгетического препарата. Общая доза фентанила составила 800 мкг, количество успешных болюсных введений – 4 раза (64 мкг), попыток во время локаута было 3, что значимо выше, чем в клиническом наблюдении 1. Общее время пребывания в отделении интенсивной терапии составило 24 ч.

Использование электронной инфузионной помпы позволило нам оперативно подбирать оптимальную дозу анальгетической смеси на протяжении всего времени пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одноразовые эластомерные помпы смело можно назвать идеальным инструментом в достижении цели непрерывного послеоперационного обезбоживания. Несмотря на разнообразие производителей, все эластомерные помпы имеют однотипную конструкцию и состоят из резервуара для раствора, изготовленного из гибкого эластомера, который при заполнении растягивается, создавая высокое давление в резервуаре, а скорость введения регулируется при помощи узкой трубки с ограничителем потока [5]. В отличие от своих предшественников, внутривенных перфузоров и электронных аналогов, эластомерная помпа обладает следующими положительными свойствами:

- легче и прочнее;
- не требуется источник питания;
- значительно дешевле электронных аналогов;
- не требует специальных навыков работы с медицинским оборудованием.

Внедрение в эластомерные помпы PCA-модуля создало возможность безопасного использования непосредственно проинструктированным пациентом [6].

Однако эластомерные помпы не лишены недостатков:

- вариабельность потока – до 15 %;
- отсутствие датчика, контролирующего скорость и объем вводимого препарата;
- невозможность определить историю потребности пациента в обезболивании;
- отсутствие датчиков, информирующих о повышении сопротивления и/или нарушении проходимости катетера;
- дискретная регуляция скорости в установленных пределах.

Вариабельность скорости потока может зависеть от ряда факторов: температура раствора, вязкость, атмосферное давление, неадекватное заполнение и хранение [7]. Последние факторы значительно искажают результаты и не позволяют адекватно подобрать режим и состав обезболивающей смеси, а применение непрерывных методик обезбоживания у однотипной когорты пациентов, в данном случае кардиохирургических, требует установления своего рода «константы», что позволит определить оптимальную концентрацию и состав сбалансированной смеси, а также выбрать режим и скорость непрерывной инфузии с возможностью безопасно увеличить скорость вводимой смеси с минимальным риском развития побочных эффектов.

Электронные помпы лишены многих вышеописанных недостатков, однако имеют высокую стоимость, зависят от внешних источников питания, а также требуют наличия специальных навыков работы, что значительно сокращает диапазон их повседневного использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на некоторые недостатки и ограничения, одноразовые эластомерные помпы являются более предпочтительными в периоперационном периоде, однако использование электронных помп по-прежнему занимает лидирующее место в рамках исследовательских работ и в особых случаях, когда скорость введения препарата требует высокой точности.

Электронные помпы необходимо использовать в процессе внедрения новых методик обезболивания

у каждой конкретной категории пациентов. На основании полученных результатов возможно определить необходимую для закупки и использования модель одноразовой эластомерной помпы с требуемыми характеристиками регуляции скорости введения и болюсного модуля.

Применение такой «отобранной» модели дает значимый фармакоэкономический эффект при использовании одноразовых помп у большой группы схожих по характеристикам пациентов.

У пациентов с выраженной коморбидностью или при проведении высокотравматичных или неординарных по объему оперативных вмешательств применение для непрерывного обезболивания электронных помп является наиболее безопасной методикой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pisano A., Angelini M., Vlasakov I., Landoni G. Old issues and new challenges in cardiothoracic anesthesiology: work in progress... *Front Anesthesiol* 2023;1:1115750. DOI: 10.3389/fanes.2022.1115750
2. Engelman D.T., Ben Ali W., Williams J.B. et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery. *JAMA Surg* 2019;154(8):755–66. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1153
3. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова* 2019;4(4):9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33
Ovechkin A.M., Bayaliev A.Z., Ezhevskaya A.A. et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care* 2019;4(4):9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33
4. Sousa-Uva M., Head S.J., Milojevic M. et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53(1):5–33. DOI: 10.1093/ejcts/ezx314
5. Hobbs J.G., Ryan M.K., Ritchie B. et al. Protocol for a randomised crossover trial to evaluate patient and nurse satisfaction with electronic and elastomeric portable infusion pumps for the continuous administration of antibiotic therapy in the home: the Comparing Home Infusion Devices (CHID) study. *BMJ Open* 2017;7(7):e016763. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016763
6. Авдеев С.В., Завьялов А.А., Дубоделов Е.Л. и др. Клинико-финансовые аспекты современной мультимодальной анестезии в онкологии. *Сибирский онкологический журнал* 2009;5:24–9. Avdeev S.V., Zavyalov A.A., Dubodelov E.L. et al. Clinical and financial aspects of up-to-date multimodal anesthesia in oncology. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009;5:24–9.
7. Skryabina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408

Вклад авторов

М.А. Джопуа: непосредственная работа с пациентами, сбор и анализ клинических данных, написание текста статьи;

В.Е. Груздев: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентами;

М.А. Анисимов: анализ публикаций по теме статьи, непосредственная работа с пациентами;

В.Е. Гордобаев, А.В. Татаренко: непосредственная работа с пациентами, сбор и анализ клинических данных.

Authors' contributions

M.A. Dzhopua: direct work with patients, collection and analysis of clinical data, article writing;

V.E. Gruzdev: analysis of publications on the topic of the article, direct work with patients, article writing;

M.A. Anisimov: analysis of publications on the topic of the article, direct work with patients;

V.E. Gordobaev, A.V. Tatarenko: direct work with patients, collection and analysis of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Джопуа / M.A. Dzhopua: <https://orcid.org/0000-0002-9950-2814>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 03.07.2023. **Принята к публикации:** 15.08.2023.

Article submitted: 03.07.2023. **Accepted for publication:** 15.08.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-42-47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МНОГОСОСУДИСТЫМ КРИТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Б.Г. Пхешхова^{1,2}, А.М. Мудунов^{1,3}, М.Б. Пак^{1,3}, П.А. Зейналова^{1,3}, А.А. Ахобеков¹, М.М. Домбровский¹, З.М. Чеишвили^{1,4}, Т.И. Копалиани¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

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

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135

Контакты: Бэла Газраиловна Пхешхова belapkheshkhova@mail.ru

В статье представлен клинический случай пациента с местно-распространенным анапластическим раком щитовидной железы и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Анапластический рак щитовидной железы является очень редким и высокоагрессивным заболеванием, требующим многоэтапного длительного лечения, зачастую с применением кардиотоксичных препаратов. Сочетание данной патологии с ишемической болезнью сердца с критическим поражением коронарных артерий представляет сложную клиническую задачу и требует своевременной оценки кардиологического риска на каждом этапе. Лечение данной когорты пациентов возможно только при участии мультидисциплинарной команды специалистов.

Ключевые слова: анапластический рак, рак щитовидной железы, PD-L1, молекулярная диагностика рака щитовидной железы, иммунотерапия, многососудистое поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование

Для цитирования: Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Пак М.Б. и др. Клинический случай успешного лечения пациента с анапластическим раком щитовидной железы в сочетании с ишемической болезнью сердца и многососудистым критическим поражением коронарных артерий. MD-Onco 2023;3(3):42–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-42-47

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH ANAPLASTIC THYROID CANCER IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CRITICAL MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

B.G. Pkheshkhova^{1,2}, A.M. Mudunov^{1,3}, M.B. Pak^{1,3}, P.A. Zeynalova^{1,3}, A.A. Akhobekov¹, M.M. Dombrovsky¹, Z.M. Cheishvili^{1,4}, T.I. Kopaliani¹

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

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

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

⁴A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoe Shosse, Moscow 121552, Russia

Contacts: Bela Gazrailovna Pkheshkhova belapkheshkhova@mail.ru

The article presents a clinical case of a patient with locally advanced anaplastic thyroid cancer and concomitant cardiovascular pathology. Anaplastic thyroid cancer is a very rare and highly aggressive disease requiring long-term multistage treatment, often using cardiotoxic drugs. Combination of this pathology with ischemic heart disease affecting coronary arteries is a complex clinical problem

requiring timely evaluation of cardiac risk at every stage. Treatment of this patient cohort is possible only by a multidisciplinary team of specialists.

Keywords: anaplastic cancer, thyroid cancer, PD-L1, molecular diagnosis of thyroid cancer, immunotherapy, multivessel coronary artery disease, myocardial infarction, coronary artery bypass grafting

For citation: Pkheshkhova B.G., Mudunov A.M., Pak M.B. et al. Clinical case of successful treatment of a patient with anaplastic thyroid cancer in combination with ischemic heart disease and critical multivessel coronary artery disease. MD-Onco 2023;3(3):42–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-42-47

ВВЕДЕНИЕ

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – недифференцированная опухоль щитовидной железы, характеризующаяся высокой агрессивностью, крайне быстрым местным ростом с инвазией окружающих структур и ранним метастазированием. У 80 % пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, чаще всего выявляемые в легких, костях, головном мозге [1]. На долю АРЩЖ приходится 1–2 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы, однако около 40 % смертей от рака щитовидной железы приходится на эту патологию [2, 3]. Летальность при данном типе рака составляет 100 % [4]. Медиана продолжительности жизни для таких пациентов – около 8 мес при местно-распространенном процессе и всего лишь 3 мес – при распространении процесса за пределы шеи, при этом 1-годовая выживаемость – не более 20 % [5, 6].

Известно, что АРЩЖ часто возникает на фоне длительно существующих дифференцированных форм рака щитовидной железы вследствие дедифференцировки и возникновения драйверных мутаций в генах *p53*, *RAS*, *BRAF*, *NTRK*, *RET* [7]. АРЩЖ имеет высокую гетерогенность, в связи с чем основной метод диагностики злокачественных образований щитовидной железы – тонкоигольная аспирационная биопсия – лишь в 80 % случаев позволяет установить диагноз, что требует проведения биопсии с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [8].

Стандартом лечения данной когорты пациентов является комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системную химиотерапию. Инвазивное местное распространение опухоли зачастую делает невозможным проведение радикального хирургического лечения. Кроме того, при распространении опухоли за пределы щитовидной железы хирургическое лечение не влияет на продолжительность жизни пациентов [9]. Частота ответа на стандартное системное лечение с использованием таксанов и препаратов платины составляет менее 15 % [10].

Неудовлетворительные результаты лечения АРЩЖ при использовании стандартной системной терапии делают необходимым проведение молекулярно-гене-

тического исследования опухоли с целью поиска мишеней для таргетной терапии.

По данным различных авторов, до 50 % АРЩЖ ассоциировано с мутацией V600E в гене *BRAF* [11, 12], что позволяет использовать таргетную терапию BRAF-ингибиторами (дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб) в сочетании с MEK-ингибиторами (траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб) [13]. В исследовании V. Subbiah и соавт. применение BRAF-ингибиторов в сочетании с MEK-ингибиторами у пациентов с АРЩЖ с наличием мутации в V600E в гене *BRAF* позволило добиться 80 % 1-годовой общей выживаемости [14].

Известно, что для АРЩЖ характерна высокая мутационная нагрузка и сверхэкспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), что позволяет использовать ингибиторы контрольных точек для лечения данной когорты пациентов [15, 16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает 1-е место в структуре общей заболеваемости и смертности. В ряде крупных ретроспективных исследований было доказано, что пациенты со злокачественными образованиями имеют более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности [17]. Прежде всего, это связано с применением кардиотоксичных методов лечения данной когорты пациентов. Сложность в лечении пациентов, имеющих сочетанную кардиальную и онкопатологию, во многом обусловлена взаимодействием этих заболеваний, что, в свою очередь, приводит к различным ограничениям в лечении и дополнительным осложнениям в процессе этого лечения.

Нами представлен клинический случай успешного лечения пациента с местно-распространенным АРЩЖ в сочетании с ИБС с критическим поражением коронарного русла.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент У., 67 лет, в январе 2022 г. обратился в Клинический госпиталь «Лапино». Из анамнеза известно, что в октябре 2021 г. у пациента по результатам цитологического исследования после проведенной тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы выявлен анапластический рак сT4N0M0. По данным эхокардиографии выявлен гипокинез базальных

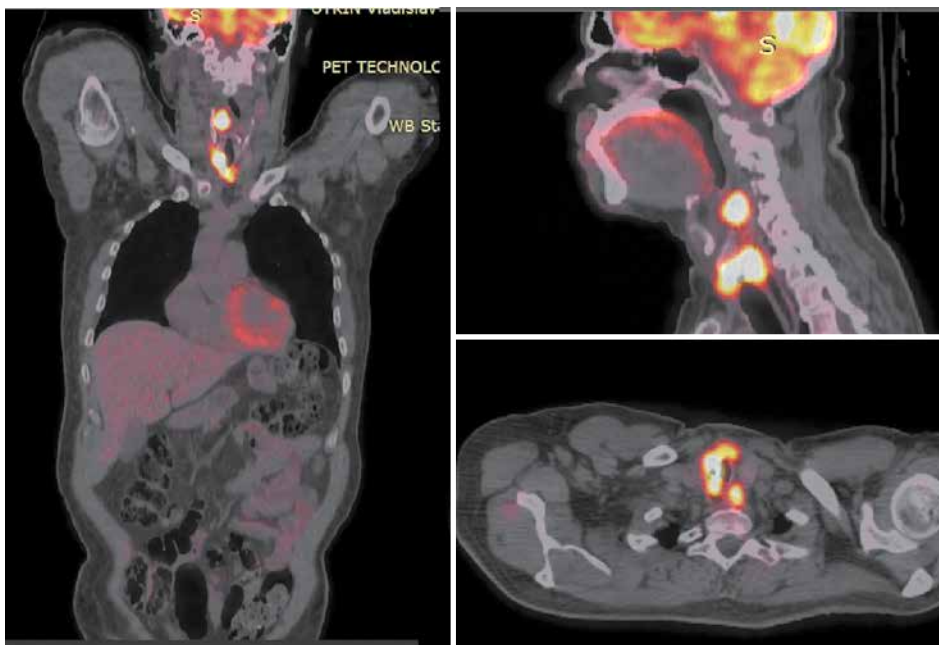


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой до начала иммунотерапии

Fig. 1. Whole body positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose before immunotherapy

сегментов межжелудочковой перегородки, гипокинез нижней стенки левого желудочка, в связи с чем был выставлен диагноз перенесенного ранее инфаркта миокарда. Глобальная сократимость левого желудочка не

нарушена (фракция выброса левого желудочка 60 %). По данным проведенной коронарографии: субтотальный стеноз в проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, хроническая окклюзия правой

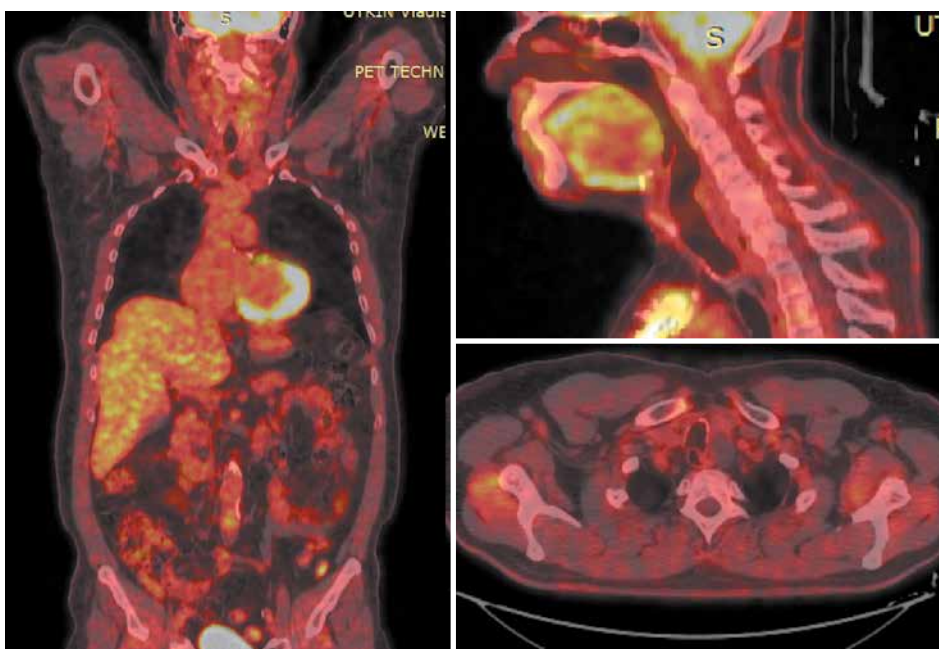


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой от августа 2022 г. Полная регрессия опухоли

Fig. 2. Whole body positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose from August of 2022. Complete tumor regression

коронарной артерии в проксимальной трети на фоне выраженного кальциноза коронарных артерий.

В ноябре 2021 г. пациенту проведено нерадикальное хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии справа. Согласно представленной документации, радикальное хирургическое лечение не проведено по причине осложненного течения операции ввиду кардиоваскулярной коморбидной патологии. По результатам гистологического исследования операционного материала выявлена анапластическая карцинома правой доли щитовидной железы размером до 7,5 см с врастанием в окружающие мягкие ткани. По данным молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции: BRAF V600E, диккий тип.

С декабря 2021 г. по январь 2022 г. пациенту проведено 5 курсов химиотерапии в режиме: паклитаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 2,5 внутривенно в 1-й день (цикл 7 дней).

Пациенту выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по данным которой выявлен продолженный рост опухоли: на уровне С₄-позвонка по правой стенке гортани с ее компрессией в области правой пластинки щитовидного хряща визуализируются инфильтративные изменения без четкой структуры размерами 25 × 20 мм, SUV_{max} – 26,4; ниже в области хирургического вмешательства – аналогичные изменения размерами 50 × 33 мм, SUV_{max} – 33,6; в проекции левой доли щитовидной железы и переднего средостения аметаболическое кистозное образование с четкой ровной стенкой максимальными размерами 27 × 23 мм – вероятно, послеоперационного характера (рис. 1).

Пациенту проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого выявлена высокая экспрессия PD-L1 (CPS) – 63.

Клинически пациент отмечал ухудшение общего состояния, давящие ощущения в шее. Также у пациента отмечено прогрессирование ангинозных болей со значительным снижением толерантности к физическим нагрузкам.

Проведен междисциплинарный консилиум с участием онкологов, кардиологов и коронарных хирургов. С учетом прогрессирования заболеваний, а также высокого уровня экспрессии PD-L1 принято решение о проведении терапии ингибиторами контрольных

точек, а также запланировано аортокоронарное шунтирование.

В феврале 2022 г. проведен 1-й курс иммунотерапии пембролизумабом.

В марте 2022 г. выполнено плановое маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии, аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии и диагональной ветви. Клинически пациент отметил значительное улучшение общего состояния, повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Иммунотерапия продолжена в запланированном объеме.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (август 2022 г.): полная регрессия ранее выявляемых инфильтративных изменений на шее справа; сохраняется аметаболическое кистозное образование в проекции левой доли щитовидной железы, распространяющееся в переднее средостение, с прежними размерами (рис. 2).

Пациенту продолжается проведение терапии ингибиторами контрольных точек по настоящее время. С августа 2022 г. по август 2023 г. у пациента сохраняется полная регрессия опухоли.

Пациент также проходит плановые осмотры у кардиолога, получает комплексную кардиотропную терапию без ухудшения состояния по данным инструментально-лабораторного обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом случае АРЩЖ был диагностирован у пациента с тяжелыми проявлениями ИБС. Проведение молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований опухоли позволило выбрать верный вектор системного лечения, а своевременная оценка риска кардиоваскулярных осложнений – провести реваскуляризацию миокарда, снизить риски сердечно-сосудистых осложнений и продолжить специфическое лечение без перерывов, что зачастую является одним из главных условий успешного лечения данной когорты пациентов.

Описанный нами клинический случай демонстрирует необходимость слаженной работы мультидисциплинарной команды специалистов в лечении пациента с сочетанием двух жизнеугрожающих патологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The JAES/JSTS task force on the guidelines for thyroid tumors clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors 2018. J JAES JSTS 2018;35:1–87.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol 2010;22(6):486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
4. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. Ann Surg Oncol 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042
5. Pathology and genetics of endocrine organs. WHO Classification of Tumours, 3rd edn., V. 8. Ed. by R.A. de Lellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng. IARC Press, Lyon, France, 2004.
6. Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2nd edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
7. Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. Surg Oncol Clin N Am 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006
8. Asa S.L., Bedard Y.C. Fine-needle aspiration cytology and histopathology. In: Thyroid cancer: diagnosis and treatment. Ed. by O.H. Clark, S. Noguchi. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2000. Pp. 105–126.
9. McIver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. Surgery 2001;130(6):1028–34. DOI: 10.1067/msy.2001.118266
10. Lee D.Y., Won J.-K., Choi H.S. et al. Recurrence and survival after gross total removal of resectable undifferentiated or poorly differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2016;26(9):1259–68. DOI: 10.1089/thy.2016.0147
11. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. Clin Cancer Res 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
12. Mohebbati A., Dilorenzo M., Palmer F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. Ann Surg Oncol 2014;21(5):1665–70. DOI: 10.1245/s10434-014-3545-5
13. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012;367(18):1694–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
14. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. J Clin Oncol 2018;36(1):7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785
15. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T. et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2020; 38(23):2620–7. DOI: 10.1200/JCO.19.02727
16. Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y. et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(7):2863–73. DOI: 10.1210/jc.2015-4227
17. Quintana R.A., Monlezun D.J., Davogustto G. et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with cancer. Int J Cardiol 2020;300:106–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.016

Вклад авторов

Б.Г. Пхешхова, Т.И. Копалиани: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;

М.Б. Пак: непосредственное участие в лечении пациента, редактирование текста статьи;

П.А. Зейналова: научное редактирование, научное консультирование;

А.А. Ахобеков: определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;

М.М. Домбровский: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента;

З.М. Чеишвили: определение тактики, непосредственное участие в лечении пациента.

Authors' contributions

B.G. Pkheshkhova, T.I. Kopaliani: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of patient, article writing;

A.M. Mudunov: general guidance, concept definition, scientific editing, scientific consulting;

M.B. Pak: direct participation in the treatment of patient, editing the text of the article;

P.A. Zeynalova: scientific editing, scientific consulting;

A.A. Akhobekov: definition of the concept, scientific editing, scientific consulting;

M.M. Dombrovsky: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of patient;

Z.M. Cheishvili: determination of tactics, direct participation in the treatment of the patient.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

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

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

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

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

М.М. Домбровский / M.M. Dombrovsky: <https://orcid.org/0000-0003-1639-7332>

З.М. Чеишвили / Z.M. Cheishvili: <https://orcid.org/0000-0001-7791-6875>

Т.И. Копалиани / T.I. Kopaliani: <https://orcid.org/0009-0009-8543-6017>

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.

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

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.Т. Валиев², Н.А. Купрышина³

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Моноклональные легкие цепи повреждают структуру нефрона, приводя к развитию острой почечной недостаточности (ОПН), которая может диагностироваться как в дебюте, так и в рецидиве или при прогрессировании ММ. Диализзависимая почечная недостаточность (ДЗПН) связана с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости. В настоящее время стандартом терапии ММ, осложненной умеренной и тяжелой ОПН, являются программы с включением бортезомиба. Согласно результатам проведенных исследований, большую роль в разрешении ОПН играют скорость и степень достижения гематологического ответа, в связи с чем применение новых высокоэффективных режимов противоопухолевой лекарственной терапии представляется целесообразным.

Несмотря на результаты крупных исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность использования даратумумаба в терапии больных ММ, данные по его применению у пациентов с впервые диагностированной ММ, осложненной ДЗПН, являющихся кандидатами для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, ограничены.

Представлен опыт терапии даратумумабом (в монорежиме и в комбинации с леналидомидом, дексаметазоном) пациентки 38 лет с ММ, осложненной ДЗПН, и выраженными нежелательными явлениями, развившимися на фоне предшествующего непродолжительного лечения бортезомибом. Достигнутый гематологический ответ (частичная ремиссия, отсутствие минимальной резидуальной болезни (МРБ-негативный статус)), удовлетворительное соматическое состояние, а также благоприятный профиль безопасности даратумумаба позволили рассмотреть пациентку как кандидата для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и повысили вероятность улучшения почечного ответа с последующим отказом от гемодиализа.

Ключевые слова: множественная миелома, миеломная нефропатия, диализзависимая почечная недостаточность, даратумумаб, частичная ремиссия, МРБ-негативный статус, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение даратумумаба в терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью: обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-Оnco 2023;3(3):48–56. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56

USE OF DARATUMUMAB IN THERAPY OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY DIALYSIS-DEPENDENT KIDNEY FAILURE: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, T.T. Valiev², N.A. Kupryshina³

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

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

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

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

Multiple myeloma (MM) is a B-cell lymphoproliferative disorder. Its morphological substrate is plasma cells producing monoclonal immunoglobulin. Monoclonal light chains damage nephrons leading to development of acute kidney failure (AKF) which can be diagnosed at MM onset, recurrence, or progression. Dialysis-dependent kidney failure (DDKF) is associated with worse prognosis and decreased overall survival. Currently, the standard of MM therapy complicated by moderate and severe AKF is programs including bortezomib. According to the results of completed trials, achievement of hematological response plays the main role in AKF resolution, therefore, the use of new highly effective regimens of antitumor drug therapy is recommended.

Despite the results of large clinical trials showing the effectiveness of daratumumab in therapy of patients with MM, data on its use in patients with newly diagnosed MM complicated by DDKF who are candidates for autologous hematopoietic stem cell transplant are limited.

A case of daratumumab therapy (as monotherapy and in combination with lenalidomide, dexamethasone) of a 38-year-old female patient with MM complicated by DDKF and significant adverse events developed during previous short-term treatment with bortezomib is presented. The achieved hematological response (partial remission, absence of minimal residual disease), satisfactory somatic condition, as well as favorable daratumumab safety profile allowed to consider the patient for autologous hematopoietic stem cell transplant and increased the probability of improved renal response with subsequent cancellation of hemodialysis.

Keywords: multiple myeloma, myeloma cast nephropathy, dialysis-dependent kidney failure, daratumumab, partial remission, MRD-negative status, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of daratumumab in therapy of patients with newly diagnosed multiple myeloma complicated by dialysis-dependent kidney failure: literature review and clinical observation. MD-Onco 2023;3(3):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-48-56

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное лимфолифферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Моноклональные легкие цепи повреждают структуру нефрона, приводя к развитию острой почечной недостаточности (ОПН), выявляемой как в дебюте ММ (у 20–55 % пациентов), так и при прогрессировании. В ряде случаев развивается диализзависимая почечная недостаточность (ДЗПН), сопряженная с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости (ОВ) [1–3].

Один из прогностических факторов, влияющих на разрешение симптомов ОПН и ДЗПН, – морфологический вариант поражения почек. Так, при каст-нефропатии, вызывающей острое повреждение почек, своевременное проведение противоопухолевой лекарственной терапии может привести к полному или частичному восстановлению их функции. При AL-амилоидозе развивается хроническая болезнь почек. В ряде случаев в основе развития почечной недостаточности лежит болезнь депозитов легких цепей.

Большую роль в разрешении ОПН играют скорость и степень гематологического ответа [4–6]. По данным некоторых авторов, частота достижения почечного ответа выше в группе пациентов, у которых через 1–3 мес от начала противоопухолевой лекарственной терапии количество свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови снижалось более чем на 50 % [7, 8].

Выбор программы лекарственной терапии впервые диагностированной ММ (ВДММ) обусловлен распределением больных на кандидатов для последующей высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(аутоТГСК) либо в группу, которым данные режимы лечения не показаны.

В настоящее время стандартом терапии ММ, осложненной умеренной и тяжелой ОПН, являются программы с включением бортезомиба. Этот селективный и обратимый ингибитор протеасомы метаболизируется главным образом в печени с помощью ферментов цитохрома P450 и не требует коррекции дозы в случае его применения при ОПН. Одним из эффектов бортезомиба является способность модулировать внутриклеточные сигнальные механизмы для защиты клеток проксимальных канальцев почек от антиапоптотических эффектов NF-κB. При анализе фармакокинетики бортезомиба отмечено, что она сопоставима у пациентов, находящихся на диализе, и больных, имеющих нормальную функцию почек [9, 10]. В ряде проведенных ретроспективных исследований было показано, что гематологический ответ при применении этого ингибитора протеасомы был получен в 65–75 % наблюдений, а частота достижения почечного ответа варьировала в зависимости от степени почечной недостаточности [11–13].

У больных ММ, осложненной ОПН (с уровнем креатинина > 2 мг/дл), являющихся кандидатами для проведения ВДХТ с аутоТГСК, бортезомиб в комбинации с дексаметазоном и адриабластином (режим PAD) также продемонстрировал свою эффективность в достижении гематологического и почечного ответа. В исследовании C. Scheid и соавт. [14] одна группа пациентов получала терапию в режиме PAD, другая – в режиме VAD (винкристин, дексаметазон, адриабластин). Частота достижения почечного ответа в 1-й группе пациентов составила 63 %, во 2-й – 81 % ($p = 0,31$). Трехлетняя ОВ составила 74 и 34 % ($p < 0,001$), а выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 48 и 16 %

соответственно ($p = 0,004$). Оба режима индукции обеспечили снижение уровня креатинина в сыворотке крови до ≤ 2 мг/дл у большинства пациентов. ВДХТ с аутоТГСК была выполнена 70 % больных.

Эффективность триплетов с включением бортезомиба в лечении пациентов с ММ и ДЗПН была подтверждена в исследовании М.А. Dimopoulos и соавт. [15]. Анализ показал, что в этой группе больных почечный ответ был достигнут в 72 % наблюдений, тогда как у пациентов, которые получали двойную комбинацию (бортезомиб и дексаметазон), – в 50 % ($p = 0,06$). У половины больных достигнута независимость от диализа.

В одном из ретроспективных исследований, в которое были включены 62 пациента с ВДММ (медиана возраста 62 года), осложненной тяжелой ОПН (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), больные были распределены на 2 группы: в одной пациентам выполнялся гемодиализ, в другой – заместительная почечная терапия не требовалась. Все больные получали лекарственную терапию бортезомибом в комбинации с циклофосфаном, алкераном, адриабластином, дексаметазоном (режимы VD, VCD, PAD, VMP), при этом у части больных ввиду неэффективности программа лечения была заменена на VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). При оценке гематологического ответа оказалось, что частота достижения частичной ремиссии (ЧР) и лучшего ответа была значимо выше в группе больных с ДЗПН по сравнению с пациентами, которым гемодиализ не требовался, – 85,3 и 64,3 % соответственно ($p = 0,047$). Общий почечный ответ был достигнут у 16 (25 %) из 62 больных, а 8 пациентов стали независимы от диализа. Достижение почечного ответа ассоциировалось с улучшением 3-летней ВВП, в том числе у больных, ставших независимыми от диализа. Единственным фактором, который оказал влияние на достижение почечного ответа, оказалось время между 1-й процедурой гемодиализа и началом лекарственной противоопухолевой терапии [16].

Еще одним агентом, применяемым в лечении больных ММ, осложненной ОПН, является иммуномодулятор леналидомид, однако необходимость коррекции дозы в зависимости от степени ОПН в ряде случаев ограничивает его использование. В проспективное исследование Н. Ludwig и соавт. [17] было включено 35 больных ММ, осложненной ОПН (медиана возраста 66 лет). Все пациенты получали леналидомид в комбинации с дексаметазоном (режим Rd). Гематологический ответ был достигнут у 68,6 % пациентов: полная ремиссия (ПР) – в 20 % случаев, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – в 8,6 %, а ЧР – в 40 % наблюдений. Почечный ответ наблюдался у 45,7 % пациентов. У 5 из 13 больных с ДЗПН до-

стигнута независимость от гемодиализа. Отмечено, что средняя СКФ значительно увеличилась у пациентов, достигших частичного и лучшего ответа.

Экстракорпоральная детоксикация, в частности гемодиализ с высокопроницаемыми фильтрами, используемая наряду с лекарственным лечением с целью быстрой элиминации СЛЦ, может приводить лишь к кратковременному улучшению функции почек, в случае если противоопухолевый эффект недостаточный [6]. В связи с этим разработка новых высокоэффективных лекарственных препаратов, действие которых направлено на достижение гематологического ответа в кратчайшие сроки, является актуальной задачей.

Применение анти-CD38-антитела даратумумаба в терапии пациентов с ВДММ и рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ) основано на результатах проведенных крупных исследований [18–22], продемонстрировавших очевидные преимущества при добавлении в режимы терапии этого таргетного агента в виде улучшения глубины ответа, достижения отсутствия минимальной резидуальной болезни (МРБ-негативного статуса) и увеличения ВВП.

Данные об эффективности и переносимости даратумумаба, а также его влиянии на достижение почечного ответа при диализозависимой ситуации опубликованы в единичных исследованиях и представлены в основном опытом использования у пожилых пациентов с РРММ.

Так, в одно из проспективных исследований Е. Kastritis и соавт. [23] включили 35 больных с РРММ и ДЗПН (СКФ <30 мл/мин), получивших 2 и более режима противоопухолевого лекарственного лечения. Из 35 пациентов 17 (48,6 %) человек были зависимы от гемодиализа. Всем больным еженедельно вводился даратумумаб в комбинации с дексаметазоном на протяжении первых 2 циклов, далее – 1 раз в 2 нед. Основной гематологический ответ (ПР, ОХЧР и ЧР) у пациентов, зависимых от диализа, был достигнут в 47,1 % случаев, при диализнезависимой ситуации – в 47,4 % случаев. При этом ОХЧР определена у 29,5 и 34,2 % пациентов соответственно. Авторы отметили, что гематологический ответ был получен уже в течение 1 мес от начала терапии даратумумабом, наряду с этим выраженный почечный ответ наблюдался у 1/5 пациентов. Нежелательные явления III–IV степени были отмечены у 50 % пациентов и представлены преимущественно анемией и гипергликемией.

В анализе, опубликованном М.Ж. Sejalvo и соавт. [24], из 15 пациентов с РРММ и ДЗПН в возрасте от 51 до 71 года, которым ранее было проведено не менее 2 различных режимов лекарственного лечения, на фоне монотерапии даратумумабом основной гематологический ответ получен у 6 (40 %) больных.

В этом исследовании достигнуть независимости от диализа не удалось ни у одного пациента.

S. Rocchi и соавт. [25] представили свой опыт применения даратумумаба, проанализировав его эффективность в монорежиме в комбинации с сеансами гемодиализа у пациента в возрасте 68 лет с РРММ и ОПН, диагностированной в дебюте заболевания. Авторы отметили значимое снижение секреции κ-СЛЦ уже после 1-го цикла лечения (4 введения таргетного агента). После 9-го цикла терапии достигнута строгая ПР наряду со значительным улучшением функции почек и сокращением частоты выполнения гемодиализа.

Влияние даратумумаба на достижение гематологического и почечного ответа при ВДММ и ДЗПН показали в своем наблюдении S. Mizuno и соавт. [26]. Пациентке в возрасте 81 года после 1 сеанса гемодиализа была начата терапия даратумумабом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим DaraRd). Через 7 дней от начала лечения отмечено снижение секреции κ-СЛЦ на 75 %, а через 3 нед терапии – на 99 %. После 4-го введения даратумумаба пациентка перестала зависеть от гемодиализа.

Учитывая отсутствие клинических исследований по применению даратумумаба у молодых больных с ВДММ, осложненной ДЗПН, каждое наблюдение вызывает несомненный интерес.

Представлен опыт использования даратумумаба (в монорежиме и в комбинации с леналидомидом, дексаметазоном) у пациентки 38 лет с ММ, осложненной ДЗПН, и выраженными нежелательными явлениями, развившимися на фоне предшествующего непродолжительного лечения бортезомибом. В связи с достигнутыми ЧР и МРБ-негативным статусом больная была направлена к трансплантологу в один из трансплантационных центров г. Москвы, где были успешно выполнены мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 38 лет, обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в апреле 2023 г. с жалобами на слабость, нарушение чувствительности в нижних конечностях. Из анамнеза известно, что в феврале 2023 г. в связи с прогрессирующим снижением диуреза вплоть до анурии ей в одном из медицинских учреждений г. Москвы было проведено обследование. Выявлены анемия (уровень гемоглобина – 79 г/л), гиперпротеинемия (количество общего белка в сыворотке крови – 94 г/л), повышение креатинина до 533 мкмоль/л, мочевины – до 16 мкмоль/л. СКФ по формуле CKD-EPI составила 10 мл/мин/1,73 м². По данным компьютерной томографии органов брюшной полости обнаружены множественные очаги разрежения костной ткани на исследуемом уровне. Выполнена стерильная пунк-

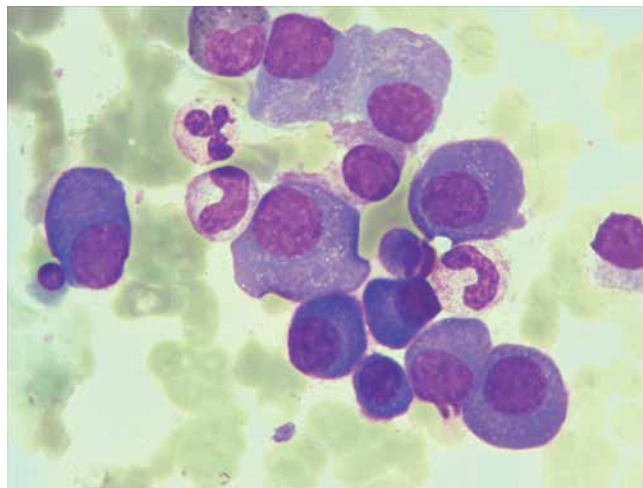


Рис. 1. Цитологическое исследование аспирата костного мозга. Множественная миелома. Инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, скопление плазмоцитов. Окраска по Романовскому–Гимзе, ×1000

Fig. 1. Cytological examination of bone marrow aspirate. Multiple myeloma. Bone marrow infiltration with plasma cells, clusters of plasmacytes. Romanosky–Giemsa staining, ×1000

ция: при цитологическом исследовании выявлено 60 % клеток плазмочитарного ряда, представленных 1-, 2-ядерными плазмоцитами и их скоплениями (рис. 1). При последующем иммунофенотипировании плазматические клетки оказались aberrантны по экспрессии CD45 и CD19 (рис. 2–4).

По данным цитогенетического исследования костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в 60–62 % клеток обнаружена атипичная транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ с одним слитным сигналом CCND1/IGH и потерей одного из сигналов 11q13, а также выявлена дупликация 1q21.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови обнаружены секреция патологического иммуноглобулина G (pIgG) λ-типа – 23,7 г/л, в моче – белок Бенс-Джонса λ-типа в количестве 0,32 г/сут.

На основании результатов проведенного обследования был установлен диагноз: ММ с секрецией pIgG λ-типа, протеинурией Бенс-Джонса λ-типа, остеопорозом, IIB стадия по Durie–Salmon, I стадия по R-ISS. Острое повреждение почек (миеломная нефропатия) – III стадия по KDIGO.

С февраля 2023 г. пациентке была начата экстракорпоральная детоксикация (гемодиализ) в режиме 3 раза в неделю через день, проводилась гемозаместительная терапия. В марте 2023 г. (после окончательного установления диагноза ММ) проведен 1 курс противоопухолевой лекарственной терапии по программе VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), и продолжены сеансы гемодиализа в том же режиме. На фоне проводимого лечения отмечено увеличение диуреза с сохранением потребности в диализе. Лечение осложнилось

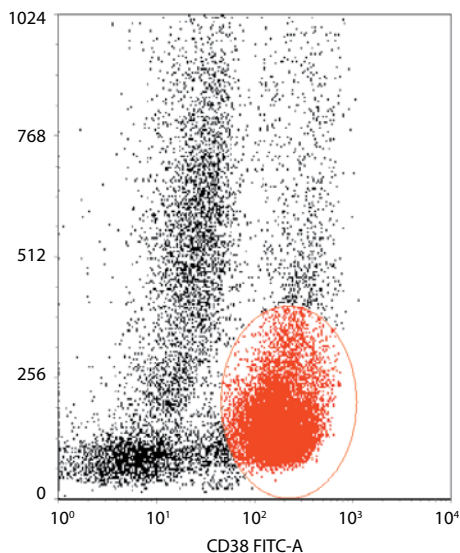


Рис. 2. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD38 на плазмоцитах. По оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 2. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD38 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

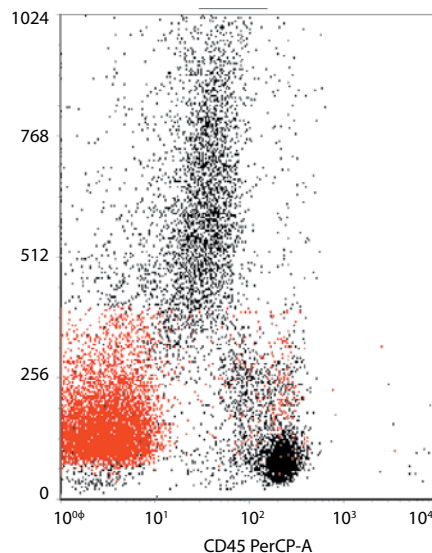


Рис. 3. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмоцитах. По оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 3. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

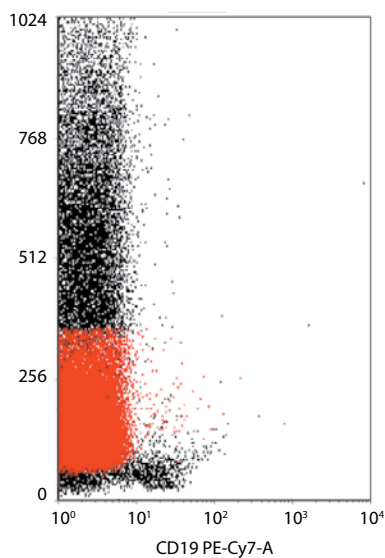


Рис. 4. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмоцитах. По оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

Fig. 4. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators

развитием периферической токсической полинейропатии, обусловленной введением бортезомиба и проявляющейся выраженным болевым синдромом в кистях, стопах и нарушением чувствительности в нижних конечностях. Отмечено появление кожной сыпи по типу пурпуры при геморрагическом васкулите, которая была расценена как побочное действие терапии леналидомидом. Развившиеся нежелательные явления обусловили необходимость смены программы противоопухолевого лечения, в связи с чем была начата терапия даратумумабом в монорежиме.

После 4 еженедельных введений лекарственного препарата пациентка была госпитализирована в отделение онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино», где терапия даратумумабом была продолжена в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (режим DaraRd: даратумумаб 16 мг/кг, леналидомид 15 мг внутрь через день, дексаметазон). Продолжены сеансы гемодиализа – 3 раза в неделю через день. На фоне проводимого лечения значимые нежелательные явления и гематологическая токсичность не развились. Зафиксирована кожная токсичность I степени, связанная с леналидомидом, купируемая приемом антигистаминных средств. Пациентка отмечала удовлетворительную переносимость терапии.

С целью оценки противоопухолевого эффекта была выполнена стерильная пункция: выявлено 0,2 % плаз-

матических клеток. По данным проточной цитофлуориметрии количество плазматических клеток CD38⁺ составило 0,01 %, они не формируют четкого кластера. Установлен МРБ-негативный статус.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови отмечено уменьшение секреции рIgG λ-типа до 5,7 г/л, а белка Бенс-Джонса λ-типа – до следового количества.

Таким образом, на фоне проводимой терапии (1 курс VRD, 4 введения даратумумаба в монорежиме и 1 курс DaraRd) достигнуты ЧР, МРБ-негативный статус. Оценен почечный ответ. Несмотря на увеличение суточного диуреза, СКФ составила 15 мл/мин.

Учитывая возраст пациентки, удовлетворительный соматический статус и достигнутый гематологический ответ, случай обсужден на консилиуме с участием гематологов, нефрологов, трансплантологов. Определены показания к проведению ВДХТ с аутоТГСК, в связи с чем больной в одном из медицинских учреждений г. Москвы в июле 2023 г. была выполнена химиомобилизация высокими дозами циклофосфида (в дозе 3 г/м²) с последующими мобилизацией и сбором ГСК. Суммарное количество составило 6,95 млн CD34⁺-клеток/кг, что оказалось достаточным для осуществления тандемной аутоТГСК, и в ближайшее время планируется госпитализация пациентки для начала проведения этого этапа терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие ОПН и ДЗПН у пациентов с ВДММ, являющихся кандидатами для проведения ВДХТ с аутоТГСК, в некоторых медицинских центрах рассматривается как противопоказание к выполнению этого режима терапии, в результате чего проводится менее интенсивное индукционное лечение и прогноз заболевания значительно ухудшается. По данным ряда ранее проведенных исследований [27–29], выполнение аутоТГСК у этой категории больных эффективно и относительно безопасно.

В большом ретроспективном анализе, представленном R. El Fakih и соавт. [30], 2091 пациенту с ВДММ, у 21 из которых наблюдалась ДЗПН, была выполнена аутоТГСК. Индукционное лечение включало бортезомиб в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. После выполнения аутоТГСК основной ответ наблюдался в 92 % наблюдений. При медиане наблюдения 1,1 года (диапазон 0,2–7) медианы ВБП и ОВ составили 1,9 года (95 % доверительный интервал 0,9–4,7) и 3,8 года (95 % доверительный интервал 1,1–4,9) соответственно. У 3 пациентов улучшилась функция почек и была достигнута независимость от диализа, однако прогностических признаков улучшения почечного ответа в исследовании выделено не было.

Поскольку возникновение ОПН и ДЗПН патогенетически связано с развитием ММ, применение эффек-

тивной противоопухолевой лекарственной терапии, обеспечивающей достижение быстрого гематологического ответа, представляется целесообразным.

Даратумумаб, являясь человеческим моноклональным антителом IgG1κ, связывается с CD38 и ингибирует рост опухолевых клеток, экспрессирующих CD38, за счет индукции апоптоза и лизиса посредством комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза (рис. 5) [31].

Благодаря своему механизму действия даратумумаб вызывает глубокий и продолжительный ответ у пациентов с ВДММ, как являющихся кандидатами для последующей аутоТГСК, так и у тех, которым данный режим не показан [21, 31, 32].

В проведенные исследования, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность и управляемый профиль токсичности даратумумаба у пациентов с ВДММ, являющихся кандидатами для аутоТГСК, не были включены больные с тяжелой ОПН и ДЗПН. В процессе анализа имеющихся в литературе публикаций нами не было найдено ни одного наблюдения по применению даратумумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в такой ситуации (режим DaraRd).

P. Jeurgan и соавт. [33] представили свой опыт использования режима DaraRd у пациентки 36 лет с ММ, осложненной ДЗПН. Однако в этом наблюдении больная ранее уже получила различные программы противоопухолевой терапии бортезомибом в комбинации с другими агентами (режимы CyBORd, VTD, ABCD). Из-за развития побочных эффектов и сохранения потребности в гемодиализе была инициирована терапия по программе DaraRd. Уже после 4-го введения даратумумаба (1-го курса лечения) пациентка перестала нуждаться в экстракорпоральной детоксикации. После 9-го введения была достигнута ОХЧР, и после успешной мобилизации ГСК больной была выполнена аутоТГСК. В последующем ежемесячные инфузии даратумумаба были продолжены с достижением строгой ПР.

В представленном нами наблюдении у пациентки молодого возраста с ВДММ и ДЗПН после 1 курса терапии в режиме VRD развились такие нежелательные явления, как токсическая периферическая нейропатия и кожная сыпь, в связи с чем была проведена смена программы лечения на монотерапию даратумумабом, а затем на режим DaraRd. Противоопухолевая терапия проводилась на фоне сеансов гемодиализа с частотой 3 раза в неделю через день. После 8 введений даратумумаба согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, Международная группа по изучению множественной миеломы) от 2016 г. [34] был достигнут минимальный почечный ответ. Сеансы гемодиализа продолжены в прежнем

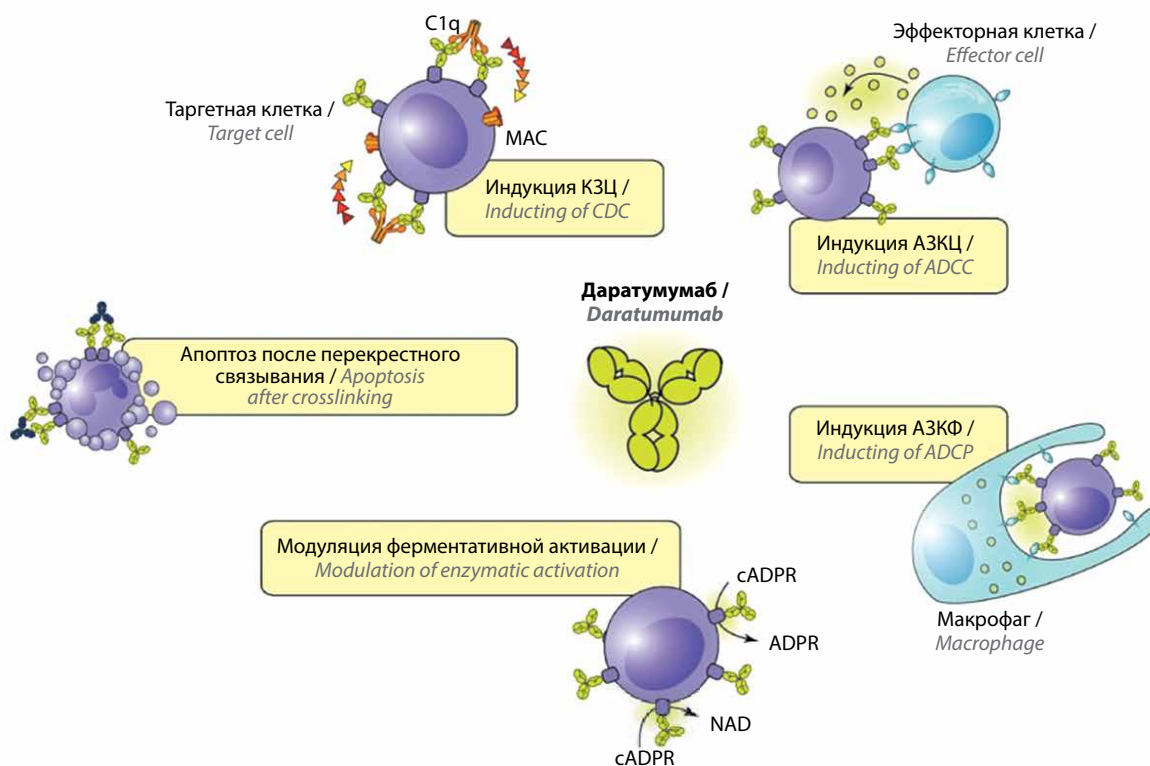


Рис. 5. Механизм действия даратумумаба [31]. АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз; АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; КЗЦ – комплементзависимая цитотоксичность

Fig. 5. Daratumumab's mechanism of action [31]. ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis; ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC – complement-dependent cytotoxicity

режиме. Вместе с тем при оценке гематологического ответа были определены ЧР, МРБ-негативный статус. Значимых нежелательных явлений отмечено не было, гематологическая токсичность не развилась.

Достигнутый противоопухолевый эффект, отсутствие сопутствующих заболеваний, благоприятный профиль безопасности даратумумаба позволили рассмотреть пациентку как кандидата для ВДХТ и аутоТГСК. Больная была направлена в один из трансплантационных центров г. Москвы, где ей успешно выполнены химиомобилизация высокими дозами циклофосфида с последующей мобилизацией и сбором ГСК. Запланировано выполнение аутоТГСК.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов и предполагают дальнейшее углубление гематологического ответа, высокую вероятность улучшения почечного ответа и отказа от гемодиализа после выполнения аутоТГСК.

Большое влияние на прогноз заболевания в нашем наблюдении могут оказать ранняя диагностика ММ и определение генеза ДЗПН с последующей своевременной инициацией экстракорпоральной детоксикации и эффективного противоопухолевого лекарственного воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение факторов прогноза почечного ответа, а также глубокое понимание степени влияния уровня моноклональных легких цепей иммуноглобулина на функцию почек в совокупности с быстрым началом эффективного противоопухолевого лекарственного лечения могут способствовать более раннему достижению как гематологического, так и почечного ответов, приводя в итоге к улучшению отдаленных результатов лечения и, соответственно, качества жизни пациентов.

Важную роль может сыграть создание концептуальной модели взаимосвязи между процессами, приводящими к развитию миеломной нефропатии, исходными характеристиками пациента и предполагаемым прогнозом. На основании этого возможно будет выделить группы риска по раннему острому повреждению почек и принять решение о начале терапии.

Необходимо проведение проспективных исследований для определения оптимальной дозы противоопухолевых агентов и режима их введения в зависимости от выполнения экстракорпоральной детоксикации без потери противоопухолевой активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walk J.C., Ayati B.P., Holstein S.A. Modeling the effects of multiple myeloma on kidney function. *Sci Rep* 2019;9(1):1726. DOI: 10.1038/s41598-018-38129-7
2. Gonsalves W.I., Leung N., Rajkumar S.V. et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015;5(3):e296. DOI: 10.1038/bcj.2015.20
3. Uttervall K., Duru A.D., Lund J. et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 2014;9(7):e101819. DOI: 10.1371/journal.pone.0101819
4. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П. Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства. *Терапевтический архив* 2017;89(7):112–7. DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P. Current approaches to treating of patients with multiple myeloma with renal failure: questions and proofs. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic archive* 2017;89(7): 112–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
5. Nasr S.H., Valeri A.M., Sethi S. et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):786–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
6. Рехтина И.Г., Марьина С.А., Тангиева Л.М. и др. Эффективность экстракорпоральных методов в элиминации легких цепей у больных множественной миеломой на программном гемодиализе. *Гематология и трансфузиология* 2013;58(2):29–32. DOI: 10.17116/terarkh2017897112-117
Rekhtina I.G., Maryina S.A., Tangieva L.M. et al. The effectiveness of extracorporeal methods in the elimination of light chains in patients with multiple myeloma on programmed hemodialysis. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2013;58(2):29–32. (In Russ.).
7. Hutchison C.A., Bradwell A.R., Cook M. et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):745–54. DOI: 10.2215/CJN.04590908
8. Hutchison C.A., Cockwell P., Stringer S. et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6):1129–36. DOI: 10.1681/ASN.2010080857
9. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J.R. et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103(6):1195–200. DOI: 10.1002/cncr.20888
10. Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel)* 2016;1(4):241–57. DOI: 10.1159/000442511
11. Dimopoulos M.A., Richardson P., Schlag R. et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA Study. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6086–93. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2232
12. Ludwig H., Adam Z., Hajek R. et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4635–41. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1238
13. Morabito F., Gentile M., Ciulli S. et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2010;84(3):223–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01385
14. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014;99(1):148–54. DOI: 10.3324/haematol.2013.087585
15. Dimopoulos M.A., Roussou M., Gavriatopoulou M. et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol* 2016;91(5):499–502. DOI: 10.1002/ajh.24335
16. Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрин Е.Н. и др. Клиническое значение восстановления функции почек у больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(3):283–96. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296
Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Misyurina E.N. et al. Clinical importance of renal recover on outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients with severe and dialysis-dependent kidney failure. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(3):283–96. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296
17. Ludwig H., Rauch E., Kuehr T. et al. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study. *Haematologica* 2015;100(3):385–91. DOI: 10.3324/haematol.2014.115204
18. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751
19. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
20. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249
21. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136(8):936–45. DOI: 10.1182/blood.2020005288
22. Moreau P., Attal M., Hulin C. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10192):29–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1
23. Kastritis E., Terpos E., Symeonidis A. et al. Daratumumab with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and severe renal impairment: results on efficacy and safety of the phase 2 dare study. *Blood* 2020;136(Suppl 1):48–9.
24. Cejalvo M.J., Legarda M., Abella E. et al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study. *Br J Haematol* 2020;190(5):e289–e92. DOI: 10.1111/bjh.16286
25. Rocchi S., Tacchetti P., Pantani L. et al. Safety and efficacy of daratumumab in dialysis-dependent renal failure secondary to multiple myeloma. *Haematologica* 2018;103(6):e277–e8. DOI: 10.3324/haematol.2018.191122
26. Mizuno S., Kitayama C., Mashiko S., Sanada S. Renal recovery following daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone therapy in a patient with newly diagnosed dialysis-dependent multiple myeloma. *CEN Case Reports* 2022;11(2):265–8. DOI: 10.1007/s13730-021-00668-w
27. Lee C.K., Zangari M., Barlogie B. et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(8):823–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704440
28. Badros A., Barlogie B., Siegel E. et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114(4):822–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03033.x
29. Antlanger M., Dust T., Reiter T. et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2018; 18(1):1008. DOI: 10.1186/s12885-018-4926-0

30. El Fakih R., Fox P., Popat U. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in dialysis-dependent myeloma patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(8):472–6. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.003
31. Van de Donk N.W., Janmaat M.L., Mutis T. et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* 2016;270(1):95–112. DOI: 10.1111/imr.12389
32. Michaleas S., Penninga E., Hovgaard D. et al. EMA review of daratumumab (darzalex) for the treatment of adult patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Oncologist* 2020;25(12):1067–74. DOI: 10.1002/onco.13554
33. Jeyaraman P., Bhasin A., Dayal N. et al. Daratumumab in dialysis-dependent multiple myeloma. *Blood Res* 2020;55(1):65–7. DOI: 10.5045/br.2020.55.1.65
34. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение за пациенткой, написание текста статьи;

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

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

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование, окончательное утверждение текста статьи;

Н.А. Купрышина: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: research design development, performing diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article, observation of the patient, article writing;

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

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

T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting, final approval of the article;

N.A. Kupryshina: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

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

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

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 his data.

Статья поступила: 30.06.2023. Принята к публикации: 11.08.2023.

Article submitted: 30.06.2023. Accepted for publication: 11.08.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Верещак, И.Н. Юричев, А.О. Расулов, Ж.М. Мадьяров

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

Контакты: Валерия Вадимовна Верещак vvvereshchak@yandex.ru

Исследование ДНК кала – неинвазивный метод, рекомендованный медицинскими профессиональными обществами для скрининга колоректального рака у лиц со средним риском развития заболевания. Аденоматозные и зубчатые образования, а также злокачественные новообразования приводят к отслаиванию клеток, содержащих неопластические измененные ДНК, которые, в свою очередь, могут быть обнаружены с помощью чувствительных методов анализа, нацеленных на конкретные генетические и эпигенетические биомаркеры. Тест ДНК (mt-sDNA), который был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2014 г., показал чувствительность 92 % для выявления колоректального рака, что намного выше чувствительности иммунохимического тестирования кала (74 %).

Ключевые слова: скрининг колоректального рака, исследование кала, ДНК

Для цитирования: Верещак В.В., Юричев И.Н., Расулов А.О., Мадьяров Ж.М. Неинвазивные методы скрининга колоректального рака: обзор литературы. MD-Onco 2023;3(3):57–63. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63

NONINVASIVE COLORECTAL CANCER SCREENING TECHNIQUES: LITERATURE REVIEW

V.V. Vereshchak, I.N. Iurichev, A.O. Rasulov, J.M. Madyarov

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

Contacts: Valeria Vadimovna Vereshchak vvvereshchak@yandex.ru

Fecal DNA testing is a noninvasive method recommended by professional medical societies for colorectal cancer screening in individuals with intermediate risk of the disease. Adenomatous and serrated lesions, as well as cancer, lead to exfoliation of cells containing neoplastic altered DNA which, in turn, can be detected with sensitive testing methods aimed at specific genetic and epigenetic biomarkers. Mt-sDNA test approved by the United States Food and Drug Administration in 2014 showed sensitivity of 92 % for detection of colorectal cancer which is much higher than sensitivity of fecal immunochemical test (74 %).

Keywords: colorectal cancer screening, fecal test, DNA

For citation: Vereshchak V.V., Iurichev I.N., Rasulov A.O., Madyarov J.M. Noninvasive colorectal cancer screening techniques: literature review. MD-Onco 2023;3(3):57–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-57-63

ВВЕДЕНИЕ

Скрининг населения со средним риском развития колоректального рака (КРР) способствует снижению заболеваемости и смертности. Многие профессиональные медицинские сообщества рекомендуют применять одну из нескольких стратегий скрининга КРР для дальнейшего снижения заболеваемости у лиц со средним риском развития заболевания [1–3]. К таким стратегиям относятся исследования:

– 1-го уровня: колоноскопия и иммунохимические тесты кала (fecal immunochemical tests, FIT);

– 2-го уровня: компьютерная томография, тесты на ДНК кала (stool DNA, sDNA) и гибкая ректороманоскопия;

– 3-го уровня: видеокапсульная эндоскопия [4, 5].

Другие скрининговые тесты на КРР, такие как анализ кала на скрытую кровь (fecal occult blood test, FOBT) и бариевая клизма, относительно устарели из-за более высокой чувствительности и специфичности тестов 1-го и 2-го уровней [4].

Тестирование на ДНК кала недавно появилось на коммерческом рынке после нескольких усовершен-

ствований. Каждое поколение sDNA-тестов совершенствовалось по сравнению с предыдущими с точки зрения чувствительности в исследованиях «случай – контроль» благодаря техническим инновациям, влияющим на сохранность образцов (например, улучшенные буферы для предотвращения денатурации ДНК, панели-мишени дискриминантных биомаркеров и аналитические платформы) [6].

Из 6 разработанных версий тестов sDNA две достигли статуса лабораторно-диагностического теста, который получил одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [7, 8].

В настоящее время sDNA-тесты считают 2-м уровнем скрининга КРР в силу их чувствительности при выявлении аденоматозных полипов, а также стоимости, особенно с учетом соотношения пользы и риска по сравнению с колоноскопией и FIT. Разработка новых поколений тестов может повысить чувствительность и/или обеспечить снижение затрат, что в будущем приведет к тому, что тесты sDNA будут рекомендованы в качестве скрининга 1-го уровня. Текущий коммерческий тест sDNA, одобренный FDA, подходит пациентам, которые не согласны на инвазивную процедуру колоноскопии, испытывают дискомфорт от нее или если эндоскопическое исследование сопряжено с высоким риском. Тест sDNA обладает более высокой чувствительностью, чем FIT, и при проведении дополнительных исследований он мог бы занять нишу для интервального скрининга и последующего наблюдения после «отрицательной» колоноскопии.

ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА

Колоректальный рак – как правило, генетическое заболевание. Местная микросреда толстой кишки влияет на генетический состав колоноцитов, которые либо запрограммированы (например, уже содержат генетические или эпигенетические изменения зародышевого листка), либо индуцированы соматически (вызывая последующие соматические генетические и эпигенетические изменения) для развития неоплазий [9, 10]. Спорадический КРР является результатом накопления соматических, генетических и эпигенетических событий посредством клональной клеточной экспансии. Каждый клон может приобретать дополнительные генетические мутации (также известны мутации-драйверы), которые могут давать преимущество в избирательном росте, еще больше «подталкивая» новообразование к злокачественности [10].

Считают, что КРР у каждого пациента генетически уникален, большинство спорадических изменений имеют несколько общих мутаций, которые накапливаются с момента инициации [10]. Около 85 % всех спорадических видов рака являются анеуплоидными и содержат частые мутации в *APC*, *TP53*, *KRAS*, *TTN*,

PIK3CA, *FBXW7* и *SMAD4* [11]. Однако остальные 15 % являются диплоидными, но гипермутированными, накапливая сотни соматических мутаций, которые обусловлены гиперметилированием гена *MLH1*, отвечающего за восстановление несоответствия ДНК (mismatch repair, MMR). Гиперметилирование предотвращает транскрипцию и последующую экспрессию белка *MLH1* и, таким образом, полностью инактивирует MMR.

Поскольку ДНК-MMR исправляет ошибки после репликации ДНК (однонуклеотидные замены и пропускания микросателлитных последовательностей), эта инактивация позволяет накапливать множественные мутации в геноме клетки. Кроме того, данная гипермутированная группа КРР демонстрирует другой набор генов, мутировавших соматически (к ним относятся *ACVR2*, *APC*, *TGFBR2*, *BRAF*, *MSH3*, *MSH6* и др.), в основном из-за внутренних кодирующих микросателлитных сдвигов [10–13]. В любой генетической группе клоны, полученные из родительских клеток, могут приобретать дополнительные драйверные и «пассажирские» мутации (т. е. мутации, которые не обеспечивают преимущества селективного роста) с разной скоростью, что делает растущее новообразование гетерогенным [14]. Это было замечено при исследовании проб из образцов КРР, полученных непосредственно при колоноскопии или после хирургической резекции, а также из метастатических образований при КРР [10, 14, 15]. Эпигенетическое метилирование промоторов генов также происходит в процессе патогенеза. В дополнение к КРР, который подвергается гиперметилированию *MLH1*, другие гены, такие как *SFRP*, *виمنتин*, *MGMT*, *FBN1* и *p16*, также могут быть характерно метилированы [16]. Полученные данные о патогенезе КРР послужили основой для разработки подходов к проведению потенциально неинвазивных тестов (взять образец потенциального новообразования без инвазивной процедуры и определить наличие генетических изменений, подобных указанным выше, так как они являются окончательными биомаркерами неоплазии) [10, 17].

Фекалии, образованные в толстой кишке, длительное время там находятся, поэтому представляют собой в основном содержимое непосредственно из нее. Нормальные апоптотические клетки отслаиваются в просвет кишки, в то время как опухолевые клетки с измененной ДНК пролиферируют более быстро и имеют меньшую адгезию к базальной мембране, поэтому стремительнее выводятся в просвет. Постоянное прохождение по поверхности неоплазии и стирание ее фекалиями может дополнительно способствовать проникновению клеток в просвет кишки как при КРР, так и при аденоматозных образованиях [8, 10].

Человеческая ДНК составляет всего 0,01 % от общей sDNA и должна быть отделена от гораздо более

распространенной микробной ДНК в фекалиях [18], а «опухолевая» ДНК составляет еще меньшую долю. Технологические достижения в области сохранения образцов для предотвращения деградации ДНК и новые аналитические платформы, обеспечивающие более высокую чувствительность, сделали тестирование sDNA легко осуществимым [6].

Для разработки теста и первоначальной валидации тестов sDNA были проведены исследования типа «случай – контроль». Ранние исследования sDNA были сосредоточены на обнаружении мутации *KRAS* из-за его предсказуемых мутаций в кодонах 12, 13 и 61 [18–20].

Однако тесты на 1 ген, например на *KRAS*, могут дать несколько ложноположительных результатов (мутированный *KRAS* присутствует и при других доброкачественных и злокачественных образованиях других областей), кроме того, для них характерна низкая чувствительность (*KRAS* присутствует только примерно в 50 % случаев КРП).

Анализ нескольких генов и/или нескольких мишеней, основанный на знании патогенеза КРП, дал возможность повысить точность выявления неоплазии. *APC* и *TP53*, хотя и часто встречаются в патогенезе КРП, сложнее обнаружить с помощью теста, поскольку их мутации распределены по каждому гену. Совсем недавно было выявлено аномальное метилирование промоторов специфических генов, что сделало гиперметилированные гены лучшими мишенями для sDNA-анализа, особенно с учетом того, что аномальное метилирование является ранним событием в онкогенезе КРП [16, 21].

Прототип теста sDNA последнего поколения с 21 мишенью (который включает анализы на мутации *KRAS*, *APC* и мононуклеотидный микросателлитный маркер *BAT26*, а также на целостность ДНК) сравнили с тестом *FOBT* (Гемокульт II) [22]. В этом исследовании приняли участие 2507 человек в возрасте старше 50 лет без жалоб и отягощенного анамнеза: уровень чувствительности sDNA-теста к КРП составил 19,7 %, тогда как для *FOBT* – 12,9 %; уровень чувствительности к аденомам составил 15,5 % для sDNA и 10,6 % – для *FOBT*. Согласно итоговому подсчету, sDNA-тест выявил 40,8 % случаев КРП/распространенных аденом, тогда как *FOBT* – 14,1 % [22]. Специфичность sDNA-теста составила 94,4 %, *FOBT* – 95,2 %. Также параллельно проводилось исследование у 4482 лиц со средним риском развития заболевания, при этом чувствительность теста составила 25 %, а специфичность – 96 % [20]. Хотя данный ДНК-тест выявил больше неоплазий, чем *FOBT*, в этих 2 популяционных исследованиях, при контрольной колоноскопии у некоторых пациентов с отрицательными результатами были обнаружены образования толстой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ДОКАЗАВШИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Благодаря использованию оптимизированных технологий и внедрению новых ДНК-мишеней, результаты работы теста последнего поколения значительно улучшились. Эти усовершенствования в конечном счете привели к одобрению FDA и использованию теста практикующими врачами. sDNA-тест последнего поколения – оптимизированный многоцелевой тест. Панель ДНК (multitarget stool DNA, mt-sDNA) включает анализы на мутации *KRAS*, aberrантное метилирование *BMP3*, *NDGR4* и гена β-актина (в качестве эталонного гена для количественной оценки общего количества человеческой ДНК в образце) [23, 24].

Данные мишени, полученные из образца кала, подвергаются мультиплексированию с использованием технологии количественного определения цели и усиления сигнала в реальном времени, специфичной для аллеля (Quantitative Allele-specific Real-time Target and Signal Amplification (QuARTS®)) [23, 24]. Тест mt-sDNA последнего поколения также включает определение уровня человеческого гемоглобина (т. е. FIT) [23–25].

Первоначальная оценка этого теста была проведена на архивных образцах кала: 252 образца от пациентов с КРП, 293 – от пациентов с «отрицательными» результатами колоноскопии и 133 – с аденомами не менее 1 см в диаметре [26]. Это исследование показало чувствительность к КРП на уровне 85 % (специфичность 90 %) и к распространенной аденоме на уровне 54 % (специфичность 89 %), а также не продемонстрировало каких-либо различий в чувствительности к локализации образований.

В пилотной части [26] исследование было на основе поперечного сечения, в котором использовались количественные показатели для каждого маркера. Эти показатели были введены в проверенное уравнение логистической регрессии, при этом значение >182 являлось положительным, а пороговое значение гемоглобина для FIT составляло >100 нг/мл [25]. В исследовании приняли участие 9989 человек в возрасте 50–84 лет без симптомов. Им провели однократное тестирование с помощью тестов mt-sDNA и FIT, используя колоноскопию в качестве метода сравнения (табл. 1).

С точки зрения обнаружения распространенных аденом лучше себя проявил тест mt-sDNA, чем FIT, однако данный тест показал больше ложноположительных результатов.

Второе перекрестное исследование, включившее 661 коренного жителя Аляски (у которых наблюдается высокий уровень КРП), с использованием теста mt-sDNA, показало аналогичные результаты [27]. Чувствительность к КРП для белого, афроамериканского, испаноязычного и азиатского населения составила

Таблица 1. Сравнение чувствительности и специфичности теста на ДНК кала (*mt-sDNA*), иммунохимического исследования кала (*FIT*) и колоноскопии [25]

Table 1. Comparison of sensitivity and specificity of multitarget stool DNA (*mt-sDNA*), fecal immunochemical test (*FIT*) and colonoscopy [25]

Показатель Parameter	Колоноскопия Colonoscopy	mt-sDNA	FIT
Общая чувствительность к КРП, <i>n</i> (%) Overall sensitivity to CRC, <i>n</i> (%)	65 (0,7)	60 (92,3)	48 (73,8)
Общая специфичность к КРП, % Overall specificity to CRC, %	–	86,6	94,9
Чувствительность к КРП в проксимальной трети толстой кишки, % Sensitivity to CRC in the proximal third of the colon, %	–	90,0	66,7
Чувствительность к КРП в дистальной трети толстой кишки, % Sensitivity to CRC in the distal third of the colon, %	–	94,3	80,0
Общая чувствительность к распространенной аденоме, <i>n</i> (%) Overall sensitivity to advanced adenoma, <i>n</i> (%)	757 (7,6)	321 (42,4)	180 (23,8)
Чувствительность к зубчатым образованиям размерами >1 см, % Sensitivity to serrated lesions of size >1 cm, %		42,4	5,1
Чувствительность к распространенным аденомам в проксимальной трети толстой кишки, % Sensitivity to advanced adenomas in the proximal third of the colon, %		15,5	15,5
Чувствительность к распространенным аденомам в дистальной трети толстой кишки, % Sensitivity to advanced adenomas in the distal third of the colon, %		54,6	34,8
Среднее число пациентов для выявления КРП Mean number of patients for CRC detection	154	166	208

Примечание. КРП – колоректальный рак; *n* – число выявленных случаев.
Note. CRC – colorectal cancer; *n* – number of detected cases.

96,4; 62,5; 88,9 и 100 % соответственно, а к распространенной аденоме – 42,3; 42,4; 39,0 и 43,8 % соответственно [24, 25].

В августе 2014 г. FDA одобрило тест *mt-sDNA* (Cologuard®) для скрининга у лиц в возрасте 50 лет и старше со средним риском развития КРП. Сам тест доступен по рецепту врача.

Тестирование проводят следующим образом. Пациенты получают набор, содержащий емкость для сбора кала, в которую они могут сдавать кал сидя на унитазе, в домашних условиях. Часть фекального материала соскабливают и помещают в пробирку, а к оставшейся части добавляют жидкость для сохранения ДНК для последующего молекулярного анализа [24]. Весь комплект направляется в лабораторию для обработки и анализа в течение 72 ч от момента сбора. По результатам анализа пациенту направляют отчет. Для этого теста не требуется никакой подготовки кишечника.

АНАЛИЗ НА ДНК КАЛА ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Одобренный FDA тест *mt-sDNA* предназначен для скрининга КРП у пациентов со средним риском развития заболевания в возрасте старше 50 лет и может повторяться каждые 3 года для пациентов с отрица-

тельными результатами (при условии проведения продольного исследования, санкционированного FDA, для оценки интервала).

Тест *mt-sDNA* не предназначен для использования вне скрининга; у лиц с отягощенным семейным анамнезом; ранее обнаруженными образованиями толстой и прямой кишки; риском развития генетических заболеваний, таких как семейный аденоматозный полипоз, синдром Линча и др.; воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона или язвенный колит). В вышеуказанных ситуациях с целью наблюдения следует использовать только колоноскопию [4, 8].

Сравнительные данные по тестам FOBT, FIT и *sDNA* представлены в табл. 2.

Результаты метаанализа, включившего данные 53 исследований по оценке эффективности тестов *sDNA* с участием 7524 пациентов [28], показали, что анализы с использованием нескольких генов (множественных мишеней) по сравнению с анализами с использованием 1 гена не увеличивали чувствительность или специфичность тестирования *sDNA* на КРП [28]. Данный метаанализ не касался чувствительности и специфичности для аденом высокого риска, где многоцелевой анализ *sDNA* может найти свою нишу.

Таблица 2. Сравнение неинвазивных скрининговых тестов на колоректальный рак

Table 2. Comparison of noninvasive screening tests for colorectal cancer

Тест Test	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
FOBT	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Безболезненность Painless Безопасность Safe Возможность выполнения теста в домашних условиях Can be performed at home 	<ul style="list-style-type: none"> Необходимо ежегодно выполнять тестирование Annual testing is necessary Для выполнения теста необходимо сделать 3 последовательных забора кала, т. е. потребуется 3 дня Test requires 3 sequential stool sampling, i. e. requires 3 days В случае положительного результата требуется проведение колоноскопии In case of positive result, colonoscopy is necessary Результаты могут быть положительными и при кровотечениях из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, что не является признаком КРП Results can be positive in cases of hemorrhage in the upper gastrointestinal tract which is not a sign of CRC Производитель тестов рекомендует соблюдать определенную диету перед выполнением теста (за неделю до пробы из рациона исключают красное мясо, т. к. в нем содержится гемоглобин, и растительные продукты, богатые пероксидазой, – хрен, дыню, цветную капусту). Также требуется отменить прием витамина С и нестероидных противовоспалительных средств Test manufacturer recommends a specific diet prior to testing (a week prior to sampling red meat should be excluded as it contains hemoglobin, and plant products rich in peroxidase including horseradish, melon, cauliflower). It also requires stopping vitamin C, nonsteroidal anti-inflammatory drug administration
FIT	+	+++	<ul style="list-style-type: none"> Для выполнения теста необходимо выполнить всего 1 забор образца кала (в отличие от анализа кала на скрытую кровь с помощью гваяковой кислоты) Testing requires only 1 stool sample (in contrast to stool testing for hidden blood using guaiac acid) Перед выполнением теста не требуется соблюдения специальной диеты, отмены лекарственных препаратов Testing does not require prior special diet, withdrawal of drugs Процедура не требует специальной подготовки кишечника (очищения), применения седативных средств (как, например, при колоноскопии) The procedure does not require special preparation of the colon (cleaning), use of sedatives (as, for example, in colonoscopy) Не требуется много времени для выполнения теста, поэтому нет необходимости оформлять освобождение от работы/больничный Testing does not require a lot of time, therefore there is no need to miss work/get a doctor's note Иммунохимическое исследование кала обладает более высокой чувствительностью (т. е. реже «пропускает» заболевание), чем анализ кала на скрытую кровь на основе гваяковой кислоты Fecal immunochemical test has higher sensitivity than FOBT (i. e. it "misses" the disease less often) 	<ul style="list-style-type: none"> Необходимость ежегодного выполнения теста Annual testing is necessary Если результаты теста будут положительными, т. е. в анализе кала будет обнаружен гемоглобин крови, необходимо проведение колоноскопии для поиска поражения и биопсии образования (забор кусочка ткани для дальнейшего его изучения под микроскопом) If the test is positive, i. e. fecal test shows blood hemoglobin in the stool, colonoscopy is necessary to find and biopsy (take a piece of tissue for further analysis) the lesion Уступает КТ-колонографии и колоноскопии в чувствительности: результаты теста могут быть отрицательными у людей с наличием опухоли, в то время как при проведении КТ-колонографии и колоноскопии образование было бы обнаружено Is less sensitive than CT-colonography and colonoscopy: test results can be negative in patients with tumors when CT-colonography and colonoscopy showed presence of tumors Результаты могут быть положительными, даже если кровотечение возникло из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что не является признаком КРП Results can be positive even if hemorrhage originates in the upper gastrointestinal tract which is not a sign of CRC

Окончание табл. 2
End of table 2

Тест Test	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
sDNA-тест sDNA test	+++	++	<ul style="list-style-type: none"> • Нет ограничений в питании и требования об отмене лекарственных препаратов перед забором анализа No limitations in diet and no requirement for withdrawal of drugs prior to sampling • Не требуется подготовка кишечника, применение седативных средств Does not require colon preparation, use of sedatives • Не требуется много времени для выполнения теста, поэтому нет необходимости оформлять освобождение от работы/больничный Testing does not require a lot of time, therefore there is no need to miss work/get a doctor's note 	<ul style="list-style-type: none"> • Некоторые пациенты болезненно воспринимают тот факт, что для анализа необходимо сдать стул «целиком» (т. е. полный объем) Some patients are sensitive to the fact that the test requires all of the stool (i.e. its full volume) • При положительном результате необходимо проведение колоноскопии Colonoscopy is required if test result is positive

Примечание. KPP – колоректальный рак; КТ – компьютерная томография; FOBТ – анализ кала на скрытую кровь (fecal occult blood test); FIT – иммунохимический тест кала (fecal immunochemical test); sDNA – ДНК кала (stool DNA).

Note. CC – colorectal cancer; CT – computed tomography; FOBТ – fecal occult blood test; FIT – fecal immunochemical test; sDNA – stool DNA.

Слепое проспективное исследование с участием 456 пациентов без симптомов выявило 29 случаев сидячих зубчатых полипов (SSP) со средним диаметром 1,2 см, из которых 93 % были расположены в проксимальном отделе толстой кишки [29]. Аберрантное метилирование *BMP3* в анализе mt-sDNA оказалось дискриминантным фактором для выявления SSP, в то время как другие генетические маркеры были неизбирательными. С помощью анализа только на аберрантное метилирование *BMP3* показатель с SSPs составил 66 % против 0 % при FIT (при уровне гемоглобина 100 нг/мл) [30]. Как отмечалось выше, тест mt-sDNA показывает положительный результат, когда молекулярная часть достигает своего порога.

Интервал между проведением тестов mt-sDNA, одобренный FDA, составляет 3 года, и это предусматривает обязательное проведение последующих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тест mt-sDNA последнего поколения – достижение, основанное на знаниях о патогенезе KPP в сочетании с достижениями в области технологий, которые позволяют обнаруживать мельчайшие фрагменты человеческой ДНК, выделяемой из фекального материала. Популяционные клинические испытания показывают, что показатели данного теста превосходят FIT при несколько меньшей специфичности. Приме-

нение теста mt-sDNA действительно увеличивает продолжительность жизни пациента с каждым 3-летним тестированием, но требует больших затрат, чем другие методы. Чтобы сделать скрининг mt-sDNA экономически выгодным по сравнению с другими методами тестирования, такими как колоноскопия, необходимо значительное снижение затрат и/или повышение чувствительности. Несмотря на это, он является лучшим тестом для скрининга у лиц со средним риском развития заболевания, однако колоноскопия остается «золотым стандартом» исследования во многих странах. Тест одобрен только для скрининга KPP среднего риска у лиц в возрасте 50 лет и старше. В качестве основного метода тест может использоваться в случаях, если пациенты отказываются от колоноскопии или испытывают дискомфорт от нее, если колоноскопия сопряжена с высоким риском или недоступна.

Возможно, стоит рассмотреть применение теста для интервального скрининга рака (между колоноскопиями) и последующего наблюдения при неадекватной подготовке толстой кишки. В перспективе при повышении чувствительности и специфичности тестов можно их включить в программу скрининга KPP у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти потенциальные области применения должны быть надлежащим образом протестированы в соответствующих клинических испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nishihara R., Wu K., Lochhead P. et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369(12):1095–105. DOI: 10.1056/NEJMoa1301969
- Zauber A., Winawer S.J., O'Brien M.J. et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366(8):687–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370
- Shaukat A., Mongin S.J., Geisser M.S. et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(12):1106–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1300720
- Rex D.K., Boland C.R., Dominitz J.A. et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;153(1):307–23. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.013
- Carethers J.M. Screening for colorectal cancer in African Americans: determinants and rationale for an earlier age to commence screening. *Dig Dis Sci* 2015;60(3):711–21. DOI: 10.1007/s10620-014-3443-5
- Ahlquist D.A. Multi-target stool DNA test: a new high bar for noninvasive screening. *Dig Dis Sci* 2015;60(3):623–33. DOI: 10.1007/s10620-014-3451-5
- Lin J.S., Webber E.M., Beil T.L. et al. Fecal DNA testing in screening for colorectal cancer in average-risk adults: comparative effectiveness review. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Available at: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/colorectal-cancer-screening_executive.pdf
- Carethers J.M. DNA testing and molecular screening for colon cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):377–81. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.007
- Grady W.M., Carethers J.M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135(4):1079–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.076
- Carethers J.M., Jung B.H. Genetics and genetic biomarkers in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015;149(5):1177–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.047
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–7. DOI: 10.1038/nature11252
- Carethers J.M. Hereditary, sporadic and metastatic colorectal cancers are commonly driven by specific spectrums of defective DNA mismatch repair components. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2016;127:81–97.
- Carethers J.M. Microsatellite instability pathway and EMAS in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017;13(1):73–80. DOI: 10.1007/s11888-017-0352-y
- Carethers J.M., Fearon E.R. Molecular subtyping of colorectal cancer: time to explore both intertumoral and intratumoral heterogeneity to evaluate patient outcome. *Gastroenterology* 2015;148(1):10–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.024
- Koi M., Garcia M., Choi C. et al. Microsatellite alterations with allelic loss on 9p24.2 signify less aggressive colorectal cancer metastasis. *Gastroenterology* 2016;150(4):944–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.032
- Coppede F., Lopomo A., Spisni R., Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(4):943–56. DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.943
- Carethers J.M. Biomarker-directed targeted therapy in colorectal cancer. *J Dig Cancer Rep* 2015;3(1):5–10.
- Klaassen C.H., Jeunink M.A., Prinsen C.R. et al. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer. *Clin Chem* 2003;49(7):1185–87. DOI: 10.1373/49.7.1185
- Anderson B.W., Ahlquist D.A. Molecular detection of gastrointestinal neoplasia. Innovations in early detection and screening. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45(3):529–42. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.009
- Sidransky D., Tokino T., Hamilton S.R. et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992;256(5053):102–5. DOI: 10.1126/science.1566048
- Shen L., Toyota M., Kondo Y. et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(47):18654–59. DOI: 10.1073/pnas.0704652104
- Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351(26):2704–14. DOI: 10.1056/NEJMoa033403
- Bailey J.R., Aggarwal A., Imperiale T.F. Colorectal cancer screening: stool DNA and other noninvasive modalities. *Gut Liver* 2016;10(2):204–11. DOI: 10.5009/gnl15420
- Cologuard® physician brochure. Exact Sciences Corp. Madison, WI: Exact Sciences Corp. Available at: [https://cdn2.hubspot.net/hub/377740/file-1412311339-pdf/Document__LBL-0260\[1\].pdf?t=1534449532931](https://cdn2.hubspot.net/hub/377740/file-1412311339-pdf/Document__LBL-0260[1].pdf?t=1534449532931)
- Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370(14):1287–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194
- Ahlquist D.A., Zou H., Domanico M. et al. Next generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology* 2012;142(2):248–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.031
- Redwood D.G., Asay E.D., Blake I.D. et al. Stool DNA testing for screening detection of colorectal neoplasia in Alaska native people. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):61–70. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.008
- Yang D., Hillman S.L., Harris A.M. et al. Patient perceptions of a stool DNA testing for pan-digestive cancer screening: a survey questionnaire. *World J Gastroenterol* 2014;20(17):4972–79. DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4972
- Cooper G.S., Markowitz S.D., Chen Z. et al. Evaluation of patients with an apparent false positive stool DNA test: the role of repeat stool testing. *Dig Dis Sci* 2018;63(6):1449–53. DOI: 10.1007/s10620-018-5001-z
- Johnson D.H., Kisiel J.B., Burger K.N. et al. Multitarget stool DNA test: clinical performance and impact on yield and quality of colonoscopy for colorectal cancer screening. *Gastrointest Endosc* 2017;85(3):657–65.e.1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.012

Вклад авторов

В.В. Верещак: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, написание текста статьи;
И.Н. Юричев, А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;
Ж.М. Мадьяров: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article, article writing;
I.N. Iurichev, A.O. Rasulov: editing and final approval of the article;
J.M. Madyarov: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>
И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>
А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>
Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>

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: 14.07.2023. **Принята к публикации:** 15.08.2023.
Article submitted: 14.07.2023. Accepted for publication: 15.08.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-64-68

АКИНЗЕО® (НЕТУПИТАНТ/ПАЛОНОСЕТРОН) КАК ОСНОВА СОВРЕМЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини

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

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

В настоящее время тошнота и рвота при химиотерапии остаются частыми побочными явлениями, которые влияют на качество и продолжительность жизни пациентов. Внедрение в клиническую практику нескольких классов антиэметиков и правильное применение различных препаратов в виде комбинированной схемы профилактики тошноты и рвоты позволяют эффективно контролировать данные побочные явления. Тем не менее в клинической практике частота тошноты и рвоты остается высокой, а, по данным опросов, врачи недооценивают частоту развития данных осложнений у пациентов. Это в первую очередь объясняется некомплаентностью пациентов при использовании антиэметиков для профилактики отсроченной тошноты и рвоты по причине сложности соблюдения нужной кратности и доз при применении антиэметиков. Комбинированный пероральный препарат нетупитант + палонсетрон (Акинзео®) представляется оптимальным решением при данном нежелательном явлении. Однократный прием Акинзео® внутрь перед курсом химиотерапии позволяет не применять антагонисты 5-HT₃-рецепторов и NK₁-рецепторов для профилактики отсроченной тошноты и рвоты, что повышает комплаентность пациентов при приеме антиэметиков за счет упрощения режима терапии, снижает частоту развития тошноты и рвоты и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, тошнота и рвота при химиотерапии, антиэметики, антагонисты NK₁-рецепторов, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, качество жизни, переносимость химиотерапии, нетупитант, палонсетрон

Для цитирования: Кутаков Н.М., Чекини Д.А. Акинзео® (нетупитант/палонсетрон) как основа современной профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. MD-Onco 2023;3(3):64–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-64-68

AKYNZEO® (NETUPITANT/PALONOSETRON) AS A BASIS OF MODERN PROPHYLAXIS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING

N.M. Kutakov, D.A. Chekini

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

Contacts: Djennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Currently, nausea and vomiting during chemotherapy are a common adverse event affecting quality and duration of life of patients. Introduction of several classes of antiemetics and correct use of various medications in the form of combination scheme of nausea and vomiting prophylaxis allow to effectively control these adverse events. However, the incidence of nausea and vomiting remains high in clinical practice, and according to surveys doctors underestimate the frequency of these complications in patients. This is primarily caused by patient noncompliance in using antiemetics for delayed nausea and vomiting prevention due to complicated schemes of dosing and frequency of antiemetic administration. Combination peroral drug netupitant + palonosetron (Akynzeo®) seems the optimal solution for this adverse event. One-time administration of Akynzeo® prior to chemotherapy course allows to omit 5-HT₃ receptor agonists and NK₁ receptor agonist for prevention of delayed nausea and vomiting which increases patient compliance in taking antiemetics due to simplified therapy regimen, decreases incidence of nausea and vomiting, and increases patients' quality of life.

Keywords: maintenance therapy, chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetics, NK₁ receptor antagonists, 5-HT₃ receptor antagonists, quality of life, chemotherapy tolerance, netupitant, palonosetron

For citation: Kutakov N.M., Chekini D.A. Akynzeo® (netupitant/palonosetron) as a basis of modern prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. MD-Onco 2023;3(3):64–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-64-68

ВВЕДЕНИЕ

Синдром тошноты и рвоты (ТиР) на фоне химиотерапии (ХТ) – частое и неприятное побочное явление, которое значительно ухудшает качество жизни [1–5] и может отрицательно влиять на общую выживаемость пациентов [6]. Несмотря на использование новых эффективных поколений антиэметиков, которые позволили контролировать рвоту, тошнота на фоне ХТ остается актуальной проблемой в клинической практике [7]. Соблюдение рекомендаций профессиональных сообществ (Мультинациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), Европейского общества клинических онкологов (ESMO), Американского общества клинических онкологов (ASCO), Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), Российского общества клинических онкологов (RUSSCO)) по профилактике синдрома ТиР положительно влияет на частоту контроля данного синдрома [8–11]. В настоящее время схему профилактики синдрома ТиР составляют исходя из эметогенного потенциала противоопухолевого препарата, который определяется как способность препарата вызывать рвоту в первые 24 ч после его введения без антиэметической профилактики [8].

Согласно рекомендациям NCCN [12] и MASCC/ESMO пациентам, получающим высокоэметогенную ХТ, для адекватной профилактики синдрома ТиР показана тройная комбинация: антагонист рецепторов нейрокина-1 (NK_1), антагонист 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазон. Схема из 4 препаратов, в которую входит оланзапин, добавленный к вышеуказанному триплету, применяется в случае неудовлетворительного контроля синдрома ТиР или при прорывной рвоте.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на существование вышеуказанных рекомендаций по оптимальной противорвотной терапии, несколько проспективных и ретроспективных работ продемонстрировали, что врачи не всегда придерживаются их в рутинной клинической практике, что, в свою очередь, зачастую приводит к неоптимальному контролю синдрома ТиР [13, 14]. В одной из работ оценены данные о фактически назначаемых врачами европейских стран схемах противорвотных препаратов за 2018 г. Показано, что клинические рекомендации по профилактике синдрома ТиР во многих случаях не соблюдаются. Антагонисты рецепторов NK_1 использовались только у 45, 42 и 19 % пациентов, получавших цисплатин, АС (антрациклин/циклофосфамид) и карбоплатин соответственно. В работе G. Dranitsaris и соавт. проанализированы данные 5 исследований, выполненных в период с 2008 по 2015 г. Обнаружено, что при проведении высокоэметогенной ХТ только 12 % пациентов получали тройную противорвотную профилактику [15]. Кроме того, врачи

из европейских стран, а также средний медицинский персонал онкологических клиник США и Европы сообщают о несоблюдении рекомендаций по противорвотной терапии при проведении умеренно и высокоэметогенной ХТ [16, 17].

Причиной низкой приверженности рекомендациям по противорвотной терапии может быть сложность применения схем на основе NK_1 - и 5-НТ₃-антагонистов. Это также увеличивает вероятность некомплаентности пациентов, которые могут путаться в кратности приема и дозах антиэметиков [13, 18]. По данным европейского опроса 386 онкологических больных, только 38 % участников сообщили о приеме антиэметиков по назначению лечащего врача в домашних условиях [18].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКИНЗЕО®

В настоящее время существует 3 пероральных антагониста рецепторов NK_1 , одобренных и рекомендованных международными сообществами: апрепитант, ролапиптант и нетупитант (в фиксированной дозе в комбинации с палоносетроном: нетупитант-палоносетрон (NEPA)). Эти препараты различаются по графику введения, который во многом определяется их фармакологическими свойствами.

Акинзео® является единственным доступным в клинической практике антиэметиком с фиксированной комбинацией: в его состав входят высокоселективный антагонист рецепторов NK_1 нетупитант (300 мг) и 5-НТ₃-антагонист палоносетрон (0,5 мг). Таким образом, однократная доза данного препарата блокирует 2 основных эметогенных пути [19]. Однократный прием препарата Акинзео® в комбинации с внутривенным введением дексаметазона назначается в 1-й день курса высоко- и умеренно эметогенной ХТ. Среди всех антагонистов рецепторов NK_1 Акинзео® является самым простым в использовании, так как требует лишь однократного применения перед введением противоопухолевых препаратов. Таким образом, Акинзео® позволяет составить значительно более простой и удобный график противорвотной профилактики и свести к минимуму риск ошибок пациента при проведении профилактики отсроченной тошноты.

Эффективность и безопасность перорального препарата Акинзео® и дексаметазона для профилактики синдрома ТиР, индуцированного высоко- и умеренно эметогенной ХТ, в том числе во время многочисленных циклов ХТ, подтверждены в ряде исследований II фазы и рандомизированных контролируемых исследований III фазы [20–23]. Пероральный препарат Акинзео® был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2014 г. и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2015 г. Также была разработана лекарственная форма Акинзео® для внутривенного введения (фоснетупитант-палоносетрон).

сетрон) [24, 25], которая была одобрена FDA в 2018 г. и ЕМА в 2019 г.

В настоящее время опубликовано множество работ об эффективности Акинзео®. В одном из рандомизированных исследований III фазы, проведенном L. Zhang и соавт. на азиатской популяции пациентов в 2018 г., доказана схожая эффективность однократной пероральной дозы Акинзео® в сравнении с 3-дневным пероральным режимом апрепитант + гранисетрон (APR/GRAN) у пациентов, получавших высокоэметогенную ХТ на основе цисплатина. Все пациенты также принимали дексаметазон *per os* в 1–4-й дни. Первичной конечной точкой исследования являлся полный контроль синдрома ТиР (отсутствие рвоты/отсутствие необходимости приема антиэметика для купирования прорывной рвоты) на протяжении 5 дней курса ХТ. Границу не меньшей эффективности (*non-inferiority margin*) установили на уровне 10 %. В исследование были включены 828 пациентов, большинство из которых – больные раком легкого (58 %). Установлено, что NEPA (Акинзео®) обладает схожей с APR/GRAN эффективностью: частота полного контроля синдрома ТиР составила 73,8 % в группе NEPA (Акинзео®) и 72,4 % в группе APR/GRAN (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,5–7,5 %). Показатели отсутствия рвоты (75,0 % в группе NEPA против 74,0 % в группе APR/GRAN; 95 % ДИ 4,8–6,9 %) и выраженной тошноты (75,7 % в группе NEPA против 70,4 % в группе APR/GRAN; 95 % ДИ 0,6–11,4 %) также были близки у обеих групп. Больше число пациентов в группе NEPA не принимали антиэметика для купирования прорывной рвоты (96,6 % (NEPA) против 93,5 % (APR/GRAN); 95 % ДИ 0,2–6,1 %). Профиль безопасности NEPA оказался аналогичен APR/GRAN [23].

В 2021 г. опубликованы результаты прагматического рандомизированного проспективного исследования L. Zelek и соавт., продемонстрировавшего не меньшую эффективность однократной дозы NEPA (Акинзео®) в сравнении с 3-дневным использованием апрепитанта для профилактики синдрома ТиР у пациентов, ранее не получавших ХТ, на фоне умеренно эметогенной ХТ в реальной клинической практике. Первичной конечной точкой являлся полный контроль синдрома ТиР (отсутствие рвоты) в течение 120 ч (5 дней) курса. Границу не меньшей эффективности

установили на уровне 10 %. В результате доказана не меньшая эффективность NEPA (Акинзео®) по сравнению с апрепитантом (разница в риске рвоты – 9,2 %; 95 % ДИ 2,3–20,7 %). Общая частота полных ответов была выше в группе NEPA (Акинзео®) (64,9 %), чем в группе апрепитанта (54,1 %) [26].

Представляем клинический случай пациентки с диагнозом рака молочной железы, получавшей Акинзео® на фоне неoadъювантной ХТ.

Клиническое наблюдение. Пациентка, 54 лет, обратилась в клинику с диагнозом «рак левой молочной железы cT3N1M0cM0, люминальный В HER2-отрицательный суррогатный подтип». После проведения мультидисциплинарного консилиума определена тактика лечения. На 1-м этапе пациентке проведено 4 цикла 1-го блока неoadъювантной ХТ по схеме ddAC (дозоинтенсивный режим 1 раз в 14 дней, являющийся высокоэметогенным). Далее проведено 4 цикла 2-го блока в режиме: доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. На фоне неoadъювантной ХТ по схеме ddAC пациентка получала Акинзео® + пероральный дексаметазон. Отмечен полный контроль синдрома ТиР. Пациентка была полностью комплаентна при приеме дексаметазона во 2–4-й дни курса, схему приема антиэметиков охарактеризовала как удобную и простую. 25.05.2023 выполнена мастэктомия по Маддену слева (урТ1сN0). В настоящее время пациентка получает адъювантную гормонотерапию и курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие синдрома ТиР во время или после 1-го цикла ХТ является предиктивным фактором развития данного синдрома при последующих циклах [27]. Таким образом, наиболее эффективные антиэметики с профилактической целью следует назначать с 1-го курса противопухоловой терапии, чтобы минимизировать риск возникновения синдрома ТиР.

Разработанный как первый комбинированный противорвотный препарат, Акинзео® демонстрирует удобный подход к блокаде 2 наиболее важных молекулярных мишеней (субстанция Р/НК₁ и серотонин/5-НТ₃), связанных с развитием синдрома ТиР на фоне ХТ. При этом удобство в его применении и доказанная клиническая эффективность являются важнейшими показателями целесообразности назначения данного препарата в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Navari R.M., Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356–67. DOI: 10.1056/NEJMra1515442
- Ballatori E., Roila F., Ruggeri B. et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007;15(2):179–85. DOI: 10.1007/s00520-006-0109-7
- Bloechl-Daum B., Deuson R.R., Mavros P. et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6382
- Cohen L., de Moor C.A., Eisenberg P. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007;15(5):497–503. DOI: 10.1007/s00520-006-0173-z
- Glaus A., Knipping C., Morant R. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Support Care Cancer* 2004;12(10):708–15.
- Basch E., Deal A.M., Dueck A.C. et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318(2):197–8. DOI: 10.1001/jama.2017.7156
- Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2017;25(5):1661–71. DOI: 10.1007/s00520-017-3585-z
- Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103–9. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.103
- Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J. et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S43–57. DOI: 10.1007/s00520-010-1003-x
- Jordan K., Chan A., Gralla R.J. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Support Care Cancer* 2017;25(1):271–5. DOI: 10.1007/s00520-016-3332-x
- [German Cancer Society. Guideline program oncology. Supportive therapy for oncological patients (In German)]. 2019. URL: www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/userupload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LLSupportivLangversion1.2.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 1.2020. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- Aapro M., Ruffo P., Panteri R. et al. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: a quantitative market research-based survey. *Cancer Rep (Hoboken)* 2018;1(4):e1127. DOI: 10.1002/cnr2.1127
- Aapro M.S., Scotte F., Escobar Y. et al. Evaluation of practice patterns for prevention of chemotherapy (CT)-induced nausea and vomiting (CINV) and antiemetic guidelines (GLs) adherence based on real-world prescribing data. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii603. Abstract 1681O. DOI: 10.1093/annonc/mdy300
- Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28(6):1260–7. DOI: 10.1093/annonc/mdx100
- Clark-Snow R.A., Affronti M.L., Rittenberg C.N. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Support Care Cancer* 2018;26(2):557–64. DOI: 10.1007/s00520-017-3866-6
- Dielenseger P., Börjeson S., Vidall C. et al. Evaluation of antiemetic practices for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): results of a European oncology nurse survey. *Support Care Cancer* 2019;27(11):4099–106. DOI: 10.1007/s00520-019-04697-1
- Vidall C., Fernández-Ortega P., Cortinovis D. et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3297–305. DOI: 10.1007/s00520-015-2750-5
- Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684(1–3):1–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.01.046
- Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
- Aapro M., Rugo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328–33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
- Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
- Zhang L., Lu S., Feng J. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018;29(2):452–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx698
- Schwartzberg L., Roeland E., Andric Z. et al. Phase III safety study of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(7):1535–40. DOI: 10.1093/annonc/mdy169
- Schwartzberg L., Navari R., Clark-Snow R. et al. Phase IIIb safety and efficacy of intravenous NEPA for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with breast cancer receiving initial and repeat cycles of anthracycline/cyclophosphamide (AC) chemotherapy. *Oncologist* 2020;25(3):e589–e97. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0527
- Zelek L., Debourdeau P., Bourgeois H. et al. A pragmatic study evaluating NEPA versus aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Oncologist* 2021;26(10):e1870–e9. DOI: 10.1002/onco.13888
- Morrow G., Roscoe J.A., Hickok J.T. et al. Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(3 Suppl 4):32–7.

Вклад авторов:

Н.М. Кутаков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.А. Чекини: организация лечебного процесса, проведение противоопухолевой терапии, редактирование статьи.

Authors' contributions

N.M. Kutakov: review of publications on the topic of the article, article writing;

D.A. Chekini: organization of the treatment process, antitumor therapy, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

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: 10.08.2023. **Принята к публикации:** 25.08.2023.

Article submitted: 10.08.2023. **Accepted for publication:** 25.08.2023.

АКИНЗЕО®

нетупитант/палоносетрон

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



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **АКИНЗЕО®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоселективной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%, в отсроченную фазу – у 90,4%

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрон). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁴

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022).

2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084

3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33

4. Price KL, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.

5. Hesketh PJ, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.

6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022). **Торговое наименование:** Акинзео®, **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист; Код АТХ: A04AA055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата, Детский возраст до 18 лет, Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT, Беременность и период грудного вскармливания. Планирование беременности, Женщины, планирующие беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®, Беременность **с нарушением функции печени.** Коррекция дозы у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. **Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты: Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео®** – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активированных исследованиях у 1169 онкологических, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии, **Инфекции и инвазии:** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокальциемия. **Нарушения психики:** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы:** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств:** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** Нечасто: атриоventрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриоventрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, диссемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кровообращения: Нечасто: гипертензия; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы:** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** Редко: боль в спине. **Общие нарушения:** Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение выссушивания. **Случаи из исследований:** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ, редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, снижение сыворотки ST в ЭКГ, оплодотворение семени ST в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео® при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективной. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентам, страдающим от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (ОИЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг, ООО «Берлин-Хемия/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2023-v01-print. Дата одобрения: 12.05.2023.

ООО «Берлин-Хемия/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ