

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **48** **ТОМ 19**  
**2023**

## ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №3

Оценка нутритивного статуса пациентов с раком желудка перед радикальным хирургическим лечением

6

Подавление злокачественных опухолей внутриклеточными понижающими уровень натрия препаратами

34

Финальные результаты клинического исследования OVERTON в первой линии терапии метастатической меланомы

50



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 48.  
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru  
**Руководитель проекта**  
**«Онкология, гематология и радиология»**  
А. РОДИОНОВА  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 48.  
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru  
**Advertising Manager**  
**'Oncology, Hematology & Radiology'**  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,  
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** С. ЧЕЧИЛОВА, Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA,  
M.B. BYCHKOV, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV,  
V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** S. CHECHILOVA, N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клиническая практика

- О.М. АСИПОВИЧ, И.Б. УВАРОВ, С.Н. ДЕРБЕНЕВ,  
А.В. ЯЩЕНКО, В.А. ПОРХАНОВ, А.М. МАНУЙЛОВ  
Оценка нутритивного статуса пациентов с раком желудка  
перед радикальным хирургическим лечением 6
- С.А. ЯРГУНИН, И.В. РЕШЕТОВ,  
Я.Н. ШОЙХЕТ, С.Н. ПЯТАКОВ  
Широкое иссечение первичной меланомы кожи  
как залог лучшей выживаемости пациентов 12
- Р.А. МУРАШКО, Р.В. КОНЬКОВ, Д.В. ХОРЕВА  
Роль предварительной антибактериальной санации  
в дооперационном и послеоперационном периодах  
при эвисцерациях органов малого таза  
у онкологических больных 20
- М.Г. ЛЕОНОВ, А.В. ДЕНИСЕНКО,  
Т.Н. ЧИМИТДОРЖИЕВА, Х.У. АХМАТХАНОВ  
Комбинированный скрининг цервикального рака –  
новые возможности и перспективы 24
- М.М. ХАФИЗОВ, Д.Э. БАЙКОВ, Л.Р. АХМАДЕЕВА  
Радиоизотопная визуализация медиастинальных форм  
В-клеточной лимфомы и дифференциальная диагностика  
патологически измененных участков прилежащей легочной  
паренхимы методами ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и ОФЭКТ/КТ  
с <sup>99m</sup>Tc-MIBI 30

## Исследования *in vivo* и *in vitro*

- Р.А. ЗУКОВ, Т.Н. ЗАМАЙ, А.В. КРАТ, О.С. КОЛОВСКАЯ,  
Г.С. ЗАМАЙ, Н.А. ЛУЗАН, В.Д. ФЕДОТОВСКАЯ,  
А.А. КОШМАНОВА, К.А. ЛУКЪЯНЕНКО, И.А. ЩУГОРЕВА,  
И.П. САФОНЦЕВ, Ю.С. ПАЦ, С.С. ЗАМАЙ,  
А.С. КИЧКАЙЛО  
Подавление злокачественных опухолей внутриклеточными  
понижающими уровень натрия препаратами 34

## Обзор

- А.Р. КОНДРАТЬЕВА, В.С. АНИСИМОВА, Н.Р. РОМАНОВ,  
К.И. НИКИТИН, Л. ЧБУРИ РААД МАХМООД,  
Ю.А. СОРОКИНА, О.В. ЗАНОЗИНА  
Новые терапевтические агенты для лечения глиобластомы 44

## Медицинский форум

- Соната OVERTON:  
когда правильно подобран инструмент 50
- Экспертный взгляд на подходы к лечению  
местно-распространенного и метастатического  
уротелиального рака 60

# Contents

## Clinical Practice

- O.M. ASIPOVICH, I.B. UVAROV, S.N. DERBENEV,  
A.V. YASCHENKO, V.A. PORKHANOV, A.M. MANUILOV  
Assessment of the Nutritional Status of Patients with Gastric  
Cancer Before Radical Surgical Treatment
- S.A. YARGUNIN, I.V. RESHETOV,  
Ya.N. SHOIKHET, S.N. PYATAKOV  
Wide Excision of Primary Skin Melanoma  
as a Guarantee of Better Patient
- R.A. MURASHKO, R.V. KONKOV, D.V. KHOREVA  
The Role of Preliminary Antibacterial  
Sanitation in the Preoperative and Postoperative  
Periods in the Evisceration of Pelvic Organs  
in Cancer Patients
- M.G. LEONOV, A.V. DENISENKO,  
T.N. CHIMITDORZHIEVA, H.U. AKHMATKHANOV  
Combined Cervical Cancer Screening –  
New Opportunities and Prospects
- M.M. KHAFIZOV, D.E. BAIKOV, L.R. AKHMADEEVA  
Radioisotope Visualization of Mediastinal Forms  
of B-Cell Lymphoma and Differential Diagnosis  
of Pathologically Changed Areas of the Adjacent Pulmonary  
Parenchyma by PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG and SPECT/CT  
with <sup>99m</sup>Tc-MIBI

## *In vivo* and *in vitro* studies

- R.A. ZUKOV, T.N. ZAMAY, A.V. KRAT, O.S. KOLOVSKAYA,  
G.S. ZAMAY, N.A. LUZAN, V.D. FEDOTOVSKAYA,  
A.A. KOSHMANOVA, K.A. LUKYANENKO,  
I.A. SHCHUGOREVA, I.P. SAFONTSEV, Yu.S. PATS,  
S.S. ZAMAY, A.S. KICHKAILO  
Suppression of Malignant Tumors by Intracellular  
Sodium-Lowering Drugs

## Review

- A.R. KONDRATYEVA, V.S. ANISIMOVA, N.R. ROMANOV,  
K.I. NIKITIN, L. JBURI RAAD MAHMOOD, Yu.A. SOROKINA,  
O.V. ZANOZINA  
New Therapeutic Agents for the Treatment of Glioblastoma

## Medical Forum

- OVERTON Sonata:  
When the Instrument Is Chosen Correctly
- An Expert View on Approaches to the Treatment  
of Locally Advanced and Metastatic  
Urothelial Cancer

# Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ**  
**ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ**  
**ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,**  
**ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,**  
**ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**  
**В ОДНОЙ КАПСУЛЕ<sup>1,2,\*</sup>**



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK<sub>1</sub> рецепторов<sup>1,3,4,6</sup>

Полный ответ\*\* на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%\*\*\* пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином<sup>5</sup>

\*Показания к применению препарата Акинзео®

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина;

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии<sup>1</sup>.

\*\*Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)<sup>5</sup>

\*\*\*Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%<sup>5</sup>

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 палоносетрона). 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 1<sup>5</sup>.



← Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.

Список литературы:

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
2. Aspro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aspro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L, et al. ACS Chem Neurosci. 2018 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference



Реклама

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.  
RU-AKY-07-2023-v01-print. Дата одобрения: 17.11.2023

ООО «Берлин-Хеми/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**



<sup>1</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Краснодарский  
клинический  
онкологический  
диспансер № 1

<sup>3</sup> Краснодарский научно-  
исследовательский  
институт – Краевая  
клиническая больница  
№ 1 им. проф.  
С.В. Очаповского

# Оценка нутритивного статуса пациентов с раком желудка перед радикальным хирургическим лечением

О.М. Асипович<sup>1, 2</sup>, И.Б. Уваров, д.м.н.<sup>1, 2</sup>, С.Н. Дербенев<sup>1, 2</sup>, А.В. Яценко<sup>1, 2</sup>,  
В.А. Порханов, д.м.н.<sup>1, 3</sup>, А.М. Мануйлов, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Иван Борисович Уваров, [uvarovivan@yandex.ru](mailto:uvarovivan@yandex.ru)

Для цитирования: Асипович О.М., Уваров И.Б., Дербенев С.Н. и др. Оценка нутритивного статуса пациентов с раком желудка перед радикальным хирургическим лечением. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-48-6-11

*Пациенты с раком желудка характеризуются высоким риском развития нутритивной недостаточности (НН), что может неблагоприятно влиять на течение послеоперационного периода после радикальных резекций.*

**Цель исследования** – оценка параметров нутритивного статуса и степени НН у пациентов с операбельным раком желудка 0–III стадий в предоперационном периоде.

**Материал и методы.** В исследование включены 102 пациента с раком желудка 0–III стадий, перенесших радикальное хирургическое лечение, из них 64 (62,7%) мужчины, 38 (37,3%) женщин, в возрасте от 31 до 77 лет (средний возраст –  $60,2 \pm 11,2$  года). Проведена оценка нутритивного риска по системе Nutritional Risk Screening (NRS-2002), определение общего белка крови, альбумина, трансферрина, абсолютного числа лимфоцитов, применен расчет индекса нутритивного риска (Nutritional Risk Index, NRI).

**Результаты и их обсуждение.** У 70,6% больных выявлена та или иная степень НН: у 52% – менее 3 баллов, у 18,6% – 3 и более баллов по шкале NRS-2002. Потенциальными факторами риска развития НН оказались локализация опухоли в кардиальном отделе желудка, III стадия опухолевого процесса, поражение лимфоузлов. Среди 63 пациентов с повышенным индексом массы тела ( $\geq 25,0$ ) 50% относились к группам нутритивного риска. Исследование лабораторных показателей выявило, что уровни общего белка и альбумина не являются статистически значимыми показателями НН. Лабораторными маркерами НН у пациентов с операбельным раком желудка оказались уровень трансферрина плазмы и значение NRI.

**Заключение.** Всем пациентам с раком желудка, которым планируется радикальное хирургическое лечение, необходимо проводить динамический скрининг нутритивного статуса с использованием специальных инструментов (NRS-2002, NRI). Пациентам, находящимся в группе риска по питанию, при планировании радикальной операции необходимо рассматривать пред- и послеоперационную нутритивную поддержку для уменьшения рисков, связанных с НН.

**Ключевые слова:** рак желудка, хирургическое лечение, резекция желудка, гастрэктомия, нутритивный статус, шкала нутритивного риска



Таблица 1. Шкала NRS-2002

Блок 1. Первичная оценка пациента			
ИМТ < 20,5?		Да	Нет
Пациент потерял массу тела за последние 3 месяца?		Да	Нет
Имеется недостаточное питание за последнюю неделю?		Да	Нет
Состояние пациента тяжелое (или находится в отделении реанимации)?		Да	Нет
<b>Да:</b> если хотя бы на один вопрос есть ответ «да», следует перейти к оценочному блоку 2. <b>Нет:</b> если ответы на все вопросы «нет», у пациента констатируют отсутствие нарушений нутритивного статуса.			
Блок 2. Финальная оценка			
Питательный статус		Тяжесть заболевания – повышенные потребности в нутриентах	
1 балл	Потеря массы тела более 5% за последние 3 месяца или потребление пищи в объеме 50–70% от нормальной потребности в предшествующую неделю	1 балл	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гемодиализ, диабет
2 балла	Потеря массы тела более 5% за последние 2 месяца или ИМТ 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 20–60% от нормальной потребности в предшествующую неделю	2 балла	Радикальная абдоминальная хирургия, инсульт, тяжелая пневмония, гемобластоз
3 балла	Потеря массы тела более 5% за последний месяц или ИМТ менее 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 0–25% от нормальной потребности в предшествующую неделю	3 балла	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE-II > 10)
<b>Баллы + баллы = Общая сумма</b>			
Возраст – если ≥ 70 лет, то + 1 балл = <b>Общая сумма с поправкой на возраст</b>			
<b>Сумма баллов ≥ 3:</b> пациент находится в группе риска по питанию, и ему необходима нутритивная поддержка.			
<b>Сумма баллов &lt; 3:</b> еженедельное повторное обследование пациента. Если пациенту предстоит крупная операция, рассматривается нутритивная поддержка для уменьшения связанных рисков.			

## Введение

Среди всех онкологических заболеваний рак желудка (РЖ) исходно сопровождается наиболее высоким риском развития нутритивной недостаточности (НН) [1–5], что может быть вызвано механической обструкцией пищеварительного тракта опухолями или синдромом анорексии – кахексии у онкологических больных [6–8]. До 70% пациентов, госпитализированных для проведения планового оперативного лечения новообразований и желудка (резекции желудка, гастрэктомии), имеют высокий риск развития НН и нуждаются в лечебном питании в периоперационном периоде, при этом, несмотря на объективные причины необходимости выявления и коррекции НН у этой группы пациентов, в 70–80% случаев НН остается недиагностированной и не принимается никаких мер для ее коррекции [9]. Установлено, что показатели нутритивного статуса, такие как баллы по шкале CONUT и предоперационный индекс нутритивного риска (Nutritional Risk Index, NRI), влияют на непосредственные результаты при хирургическом лечении РЖ, являясь фактором независимого прогноза развития послеоперационных осложнений при радикальных операциях [10, 11]. После радикального хирургического лечения у пациентов с РЖ явления НН могут еще более усугубляться, развиваться потеря веса, мальабсорбция, дефицит безжировой массы тела, пресаркопения и саркопения, дефицит жировой ткани, анемия, недостаток витаминов и микроэлементов [12–16]. Таким образом, оценка параметров нутритивного статуса и индикаторов мы-

шечной массы у пациентов с РЖ как в пред-, так и в послеоперационном периоде имеет большое значение для улучшения как качества жизни, так и непосредственных и отдаленных результатов лечения.

*Цель* исследования – оценка параметров нутритивного статуса и степени НН у пациентов с операбельным раком желудка 0–III стадий в предоперационном периоде.

## Материал и методы

Отбор в исследование осуществлялся среди пациентов с раком желудка 0–III стадий, перенесших радикальное хирургическое лечение в отделении абдоминальной онкологии Краснодарского клинического онкологического диспансера № 1 за период 2020–2022 гг.

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, вне зависимости от пола, перенесенная в период госпитализации радикальная операция по поводу первичного РЖ 0–III стадий.

Проводили оценку нутритивного риска по системе Nutritional Risk Screening (NRS-2002) [17], которая рекомендована для использования у онкологических пациентов [18]. Шкала NRS представлена в табл. 1. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = m/h^2$ , где  $m$  – вес в кг,  $h$  – рост в метрах. Показатель ИМТ интерпретировали в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения с учетом возраста [19].

При оценке нутритивного статуса использовали следующие лабораторные показатели: общий белок крови,



Таблица 2. Характеристика пациентов с РЖ в зависимости от степени нутритивных нарушений по шкале NRS-2002

Показатель	Всего n = 102	Группы по степени НН по шкале NRS-2002			p
		без НН n = 30	< 3 баллов n = 53	≥ 3 баллов n = 19	
		<b>Пол, абс. (%)</b>			
Мужской	64 (62,7)	11 (36,7)	20 (37,7)	7 (36,8)	0,994
Женский	38 (37,3)	19 (63,3)	33 (62,3)	12 (63,2)	
Средний возраст, лет (СО)	60,2 (11,2)	58,3 (12,1)	60,6 (11,4)	62,0 (9,1)	0,484*
<b>Возрастная группа, абс. (%)</b>					
Молодой и средний (18–59 лет)	39 (38,2)	13 (43,3)	20 (37,7)	6 (31,6)	0,707
Пожилой и старческий (60–89 лет)	63 (61,8)	17 (56,7)	33 (62,3)	13 (68,4)	
<b>Локализация опухоли, абс. (%)</b>					
Кардиальный отдел	12 (11,8)	4 (13,3)	4 (7,5)	4 (21,1)	<b>0,047</b>
Тело желудка	68 (66,7)	23 (76,7)	32 (60,4)	13 (68,4)	
Антральный отдел	22 (21,6)	3 (10,0)	17 (32,1)	2 (10,5)	
<b>Стадия по TNM, абс. (%)</b>					
Tis-1	17 (16,7)	4 (13,3)	12 (22,6)	1 (5,3)	0,497
T2	24 (23,5)	8 (26,7)	13 (24,5)	3 (15,8)	
T3	36 (35,3)	11 (36,7)	17 (32,1)	8 (42,1)	
T4	25 (24,5)	7 (23,3)	11 (20,8)	7 (36,8)	
N0	44 (43,1)	13 (43,3)	28 (52,8)	3 (15,8)	<b>0,043</b>
N1	17 (16,7)	5 (16,7)	10 (18,9)	2 (10,5)	
N2	21 (20,6)	5 (16,7)	8 (15,1)	8 (42,1)	
N3	20 (19,6)	7 (23,3)	7 (13,2)	6 (31,6)	
<b>Стадия, абс. (%)</b>					
I	29 (28,4)	11 (36,7)	17 (32,1)	1 (5,3)	<b>0,023</b>
II	33 (32,4)	6 (20,0)	21 (39,6)	6 (31,6)	
III	40 (39,2)	13 (43,3)	15 (28,3)	12 (63,2)	
<b>Гистологический тип, абс. (%)</b>					
Аденокарцинома	69 (67,6)	21 (70,0)	32 (60,4)	16 (84,2)	0,154
Перстневидноклеточный рак	33 (32,4)	9 (30,0)	21 (39,6)	3 (15,8)	
ИМТ, мин. – макс.	16,5–40,8	20,5–40,2	16,6–40,7	16,5–36,5	<b>0,035*</b>
ИМТ средний (СО)	25,9 (5,2)	27,8 (4,9)	25,3 (4,8)	24,4 (5,5)	
<b>Распределение по ИМТ, абс. (%)</b>					
< 18,50	6 (5,9)	0 (0)	4 (7,5)	2 (10,5)	0,064
18,50–24,99	43 (42,2)	8 (26,7)	26 (49,1)	9 (47,4)	
≥ 25,00	53 (52,0)	22 (73,3)	23 (43,4)	8 (42,1)	

Примечание. \* Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), в остальных случаях –  $\chi^2$  Пирсона. СО – стандартное отклонение.

альбумин плазмы, трансферрин, абсолютное число лимфоцитов. Применяли расчет индекса нутритивного риска (Nutritional Risk Index, NRI, 1991) [20] по формуле:  $NRI = 1,519 \times \text{альбумин плазмы (г/л)} + 0,417 \times (\text{масса тела 1 (кг)} / (\text{масса тела 2 (кг)} \times 100))$ , где масса тела 1 – масса тела на момент обследования, масса тела 2 – обычная масса тела.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи анализа четырехпольных и многопольных произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Пороговым

критерием статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ . Для статистического анализа использовали программный пакет IBM SPSS Statistics 23.0 для Windows (IBM, США).

Исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР «Совершенствование методов реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии и резекции желудка, оптимизация профилактики и хирургической коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений», одобренной независимым этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 107 от 28.01.2022).



Таблица 3. Лабораторные показатели нутритивного статуса в зависимости от степени нутритивных нарушений по шкале NRS-2002

Показатели	Группа по степени НН, NRS-2002	Среднее	СО	95% ДИ для среднего значения		p
				нижняя граница	верхняя граница	
Общий белок, г/л	0 (n = 30)	68,46	5,97	66,22	70,69	0,139
	1 (n = 53)	65,64	7,14	63,68	67,62	
	2 (n = 19)	65,73	4,51	63,56	67,91	
	Всего (n = 102)	66,49	6,46	65,22	67,76	
Альбумин, г/л	0 (n = 30)	45,44	6,26	43,11	47,79	0,418
	1 (n = 53)	43,76	6,48	41,98	45,56	
	2 (n = 19)	43,54	4,17	41,53	45,55	
	Всего (n = 102)	44,22	6,05	43,03	45,41	
Трансферрин, г/л	0 (n = 30)	2,91	0,67	2,64	3,17	0,039
	1 (n = 53)	2,61	0,54	2,45	2,76	
	2 (n = 19)	2,46	0,61	2,12	2,80	
	Всего (n = 102)	2,67	0,61	2,55	2,80	
Лимфоциты, абс. число, тыс./мкл	0 (n = 30)	2,02	0,47	1,84	2,19	0,667
	1 (n = 53)	2,52	4,11	1,38	3,65	
	2 (n = 19)	1,93	0,81	1,53	2,32	
	Всего (n = 102)	2,26	2,99	1,67	2,85	
NRI	0 (n = 30)	110,46	9,51	106,91	114,01	0,007
	1 (n = 53)	105,01	10,57	102,09	107,92	
	2 (n = 19)	101,70	7,77	97,96	105,45	
	Всего (n = 102)	105,99	10,20	103,99	107,99	

Примечание. Оценка различий между группами проведена методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). СО – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал.

## Результаты и их обсуждение

В исследование включены 102 пациента, из них 64 (62,7%) мужчины и 38 (37,3%) женщины, в возрасте от 31 до 77 лет (средний возраст –  $60,2 \pm 11,2$  года), 61,8% составили пациенты пожилого и старческого возраста. Распределение пациентов по локализации опухоли, стадии, гистологическому типу, а также по ИМТ представлено в табл. 2.

При оценке по шкале NRS-2002 выявлено, что только у 30 (29,4%) пациентов не имелось НН, а у остальных 72 (70,6%) пациентов выявлена та или иная степень НН: у 53 пациентов (52%) – менее 3 баллов, у 19 (18,6%) – 3 балла и более. Для дальнейшего анализа пациенты разделены на три группы по показателям NRS-2002.

При анализе групп установлено, что степень НН не зависела от пола и возраста пациентов. Выявлена статистически значимая зависимость от локализации опухоли: более высокая доля пациентов с показателем  $\geq 3$  баллов отмечена среди больных с раком кардиального отдела. Отмечена также ассоциация степени НН со стадией процесса (преобладание тяжелой НН при III стадии), причем эта связь прослеживается с поражением лимфоузлов (преобладание тяжелой НН при N2 и N3), при этом статистически значимой зависимости от глубины инвазии опухоли не отмечено. Гистологический тип также не оказывал влияния

на степень НН. В группах по степени НН по шкале NRS-2002 выявлена статистически значимая разница ИМТ. При этом в группе высокого нутритивного риска ( $\geq 3$  баллов) только 10,5% пациентов имели дефицит массы тела (ИМТ  $< 18,5$ ), а 42,1% больных имели ИМТ  $\geq 25,00$ . Различия в распределении ИМТ между группами по степени НН по шкале NRS-2002 оказались статистически не значимы. Среди 63 пациентов с ИМТ  $\geq 25,0$  практически половина (31 пациент) относились к группам нутритивного риска.

Оценка лабораторных показателей нутритивного статуса в зависимости от степени нутритивных нарушений по шкале NRS-2002 не выявила статистически значимых различий в уровнях общего белка и альбумина плазмы крови между группами, при этом зарегистрированы статистически значимые различия в уровне трансферрина, абсолютном уровне лимфоцитов и показателе индекса нутритивного риска (NRI) (табл. 3).

Проблеме НН у онкологических больных в настоящее время уделяется пристальное внимание. Наиболее остро она проявляется у пациентов с опухолями гастроинтестинальной локализации – клинически значимая НН встречается у 15–80% больных с опухолями пищевода и желудка, что составляет наибольшую частоту среди всех онкологических пациентов [7, 8, 21]. Показано, что наличие исходной НН значимо ухудша-



ет результаты всех видов лечения больных с РЖ, в том числе повышает частоту хирургических осложнений [11, 22–24], негативно влияет на пятилетнюю общую и канцерспецифическую выживаемость [25–28]. При хирургическом лечении у большинства пациентов за время нахождения в стационаре отмечается усугубление степени НН, что диктует необходимость тщательного скрининга нутритивного статуса у пациентов с РЖ перед радикальным хирургическим лечением [9].

В нашем исследовании при проведении скрининга НН по системе NRS-2002 среди пациентов с операбельным РЖ 0–III стадий, госпитализированных для планового хирургического лечения, у 70,6% выявлена та или иная степень НН: у 52% – менее 3 баллов, у 18,6% – 3 балла и более. Потенциальными факторами риска развития НН оказались локализация опухоли в кардиальном отделе желудка, III стадия опухолевого процесса, поражение лимфоузлов. Результаты наблюдений подтвердили также, что ИМТ не является основополагающим в оценке нутритивного статуса [9]: среди 63 пациентов с повышенным ИМТ ( $\geq 25,0$ )

практически 50% относились к группам нутритивного риска. Исследование лабораторных показателей выявило, что уровни общего белка и альбумина не являются статистически значимыми показателями НН. Лабораторными маркерами НН у больных операбельным РЖ оказались уровень трансферрина и значение NRI.

## Заключение

У 70,6% пациентов с операбельным РЖ 0–III стадий в предоперационном периоде отмечается та или иная степень НН. Всем пациентам с РЖ, которым планируется радикальное хирургическое лечение, необходимо проводить динамический скрининг нутритивного статуса с использованием специальных инструментов (NRS-2002, NRI), так как НН часто остается невыявленной при рутинном клиническом обследовании. Пациентам, находящимся в группе риска по питанию, при планировании радикальной операции необходимо рассматривать пред- и послеоперационную нутритивную поддержку для уменьшения связанных с НН рисков. ☺

## Литература

1. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности. *Онкогематология*. 2020; 15 (4): 91–102.
2. Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., et al. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointest. Tumors*. 2016; 2 (4): 178–187.
3. Потапов А.Л., Дорожкин А.Д., Гамаюнов С.В. и др. Периоперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18 (6): 114–121.
4. Kubota T., Shoda K., Konishi H., et al. Nutrition update in gastric cancer surgery. *Ann. Gastroenterol. Surg*. 2020; 4 (4): 360–368.
5. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., et al. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2020; 38: 28–42.
6. Marceca G.P., Londhe P., Calore F. Management of cancer cachexia: attempting to develop new pharmacological agents for new effective therapeutic options. *Front. Oncol*. 2020; 10: 298.
7. Deans D.A.C., Tan B.H., Wigmore S.J., et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br. J. Cancer*. 2009; 100 (1): 63–69.
8. Cordeiro L.A.F., Silva T.H., de Oliveira L.C., et al. Systemic inflammation and nutritional status in patients on palliative cancer care: a systematic review of observational studies. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*. 2020; 37 (7): 565–571.
9. Тарасова И.А., Цховребов А.Т., Никода В.В. и др. Недостаточность питания при хирургических заболеваниях органов верхних отделов желудочно-кишечного тракта и способы ее коррекции в периоперационном периоде. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 6 (1): 3.
10. Xishan Z., Ye Z., Feiyan M., et al. The role of prognostic nutritional index for clinical outcomes of gastric cancer after total gastrectomy. *Sci. Rep*. 2020; 10 (1).
11. Qian Y., Liu H., Pan J., et al. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) score predicts short-term outcomes of patients with gastric cancer after laparoscopy-assisted radical gastrectomy. *World J. Surg. Oncol*. 2021; 9 (1): 25.
12. Lim H.S., Lee B., Cho I., et al. Nutritional and clinical factors affecting weight and fat-free mass loss after gastrectomy in patients with gastric cancer. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 1–13.
13. Gharagozlian S., Mala T., Brekke H.K., et al. Nutritional status, sarcopenia, gastrointestinal symptoms and quality of life after gastrectomy for cancer. A cross-sectional pilot study. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2020; 37: 195–201.
14. Namikawa T., Maeda M., Yokota K., et al. Enteral vitamin B12 supplementation is effective for improving anemia in patients who underwent total gastrectomy. *Oncology*. 2021; 99 (4): 225–233.
15. Rino Y., Oshima T., Yoshikawa T. Changes in fat-soluble vitamin levels after gastrectomy for gastric cancer. *Surg. Today*. 2017; 47 (2): 145–150.
16. Hsu P.I., Chuah S.K., Lin J.T., et al. Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy. *J. Formos. Med. Assoc*. 2021; 120 (1): 25–33.



17. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin. Nutr.* 2003; 22 (4): 415–421.
18. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (1): 11–48.
19. Бояринцев В.В., Евсеев М.А. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента. СПб.: Онли-Пресс, 2017.
20. The veterans affairs total parenteral nutrition cooperative study group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 2: 325–525.
21. Dijksterhuis W.P.M., Latenstein A.E.J., van Kleef J.J., et al. Cachexia and dietetic interventions in patients with esophagogastric cancer. A multicenter cohort study. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021; 19 (2): 144–152.
22. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2018; 3: 5–21.
23. Kanda M. Preoperative predictors of postoperative complications after gastric cancer resection. *Surg. Today.* 2020; 50 (1): 3–11.
24. Carvalho A.L.M., Gonzalez M.C., Sousa I.M., et al. Low skeletal muscle radiodensity is the best predictor for short-term major surgical complications in gastrointestinal surgical cancer: a cohort study. *PLoS One.* 2021; 16 (2): 247322.
25. Zhou D., Zhang Y., Gao X., et al. Long-term outcome in gastric cancer patients with different body composition score assessed via computed tomography. *J. Invest. Surg.* 2021; 34 (8): 875–882.
26. Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В. и др. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. Исследования и практика в медицине. 2019; 6 (3): 108–114.
27. Kim K.W., Lee K., Lee J.B., et al. Preoperative nutritional risk index and postoperative one-year skeletal muscle loss can predict the prognosis of patients with gastric adenocarcinoma. A registry-based study. *BMC Cancer.* 2021; 21 (1).
28. Hirahara N., Tajima Y., Fujii Y., et al. Prediction of postoperative complications and survival after laparoscopic gastrectomy using preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in elderly gastric cancer patients. *Surg. Endosc.* 2021; 35 (3): 1202–1209.

### Assessment of the Nutritional Status of Patients with Gastric Cancer Before Radical Surgical Treatment

O.M. Asipovich<sup>1,2</sup>, I.B. Uvarov, PhD<sup>1,2</sup>, S.N. Derbenev<sup>1,2</sup>, A.V. Yaschenko<sup>1,2</sup>, V.A. Porkhanov, PhD<sup>1,3</sup>, A.M. Manuilov, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University

<sup>2</sup> Krasnodar Clinical Oncological Dispensary No. 1

<sup>3</sup> Krasnodar Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1.

Contact person: Ivan B. Uvarov, uvarovivan@yandex.ru

*Patients with gastric cancer are characterized by a high risk of nutritional deficiency, which may adversely affect the course of the postoperative period after radical resections.*

**The purpose of the study** was to assess the parameters of the nutritional status and the degree of nutritional deficiency in patients with resectable gastric cancer of 0–III stages in the preoperative period.

**Material and methods.** The study included 102 patients with stage 0–III gastric cancer who underwent radical surgical treatment; 64 men (62.7%), 38 women (37.3%), age from 31 to 77 (mean 60.2 ± 11.2) years.

The nutritional risk was assessed using the Nutritional Risk Screening system (NRS-2002), the determination of total blood protein, albumin, transferrin, the absolute number of lymphocytes, and the calculation of the Nutritional Risk Index (NRI).

**Results.** In 70.6% of patients, one or another degree of nutritional deficiency was detected: in 52% – less than 3 points, in 18.6% – 3 or more points according to the NRS-2002 scale. Potential risk factors for the development of nutritional deficiency were the localization of the tumor in the cardia of the stomach, stage III, and lymph node damage. Among 63 patients with elevated body mass index (≥ 25.0), 50% belonged to nutritional risk groups.

The study of laboratory parameters revealed that the level of total protein and albumin are not statistically significant indicators of nutritional deficiency, laboratory markers of nutritional deficiency in patients with operable gastric cancer were the level of plasma transferrin and the value of NRI.

**Conclusion.** All gastric cancer patients who are planned for radical surgical treatment should be dynamically screened for nutritional status using special tools (NRS-2002, NRI). In patients at nutritional risk, pre- and post-operative nutritional support should be considered when planning radical surgery to reduce related risks.

**Keywords:** gastric cancer, surgical treatment, gastric resection, gastrectomy, nutritional status, Nutritional Risk Screening system



<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Алтайский государственный медицинский университет

<sup>4</sup> Сочинская городская больница № 4

# Широкое иссечение первичной меланомы кожи как залог лучшей выживаемости пациентов

С.А. Яргуни, к.м.н.<sup>1</sup>, И.В. Решетов, д.м.н.<sup>2</sup>, Я.Н. Шойхет, д.м.н.<sup>3</sup>, С.Н. Пятаков, д.м.н.<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Яргуни, syargya@yandex.ru

Для цитирования: Яргуни С.А., Решетов И.В., Шойхет Я.Н., Пятаков С.Н. Широкое иссечение первичной меланомы кожи как залог лучшей выживаемости пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 12–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-48-12-19

Меланома является одной из наиболее неблагоприятных по прогнозу для жизни опухолей кожи человека, а хирургия остается первым и основным методом в ее комбинированном лечении. Несмотря на кажущийся радикальный характер оперативных вмешательств у пациентов с первичной меланомой кожи (МК), частота локорегионарного рецидивирования и метастазирования остается высокой.

**Целью исследования** являлся анализ влияния широкого иссечения опухоли и пластических методов закрытия операционного дефекта тканей у пациентов с первичной МК после удаления опухоли в сравнении с пациентами, у которых пластика не применялась.

**Материал и методы.** В исследовании использованы данные 337 пациентов с первичной МК 0–IIIc стадий, рандомизированных на две группы: основную (с применением широкого иссечения опухоли с последующим пластическим закрытием послеоперационного дефекта тканей) и группу сравнения (со стандартным отступом от края опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей). Проведено сравнение двух групп по показателям пятилетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и скорректированной общей выживаемости (ОВ).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что применение широкого иссечения с последующим пластическим замещением дефекта тканей у пациентов с локализованными формами МК улучшает результаты пятилетней ВБП от 22,0 до 22,6% ( $p < 0,05$ ), а в стадии 0–IIa и пятилетней скорректированной ОВ до 13,1% ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Выполнение широкого иссечения первичной МК с последующим пластическим замещением дефекта тканей уменьшает натяжение краев раны и грубое рубцевание, ускоряет послеоперационное заживление, может являться независимым прогностическим фактором, улучшающим ВБП и ОВ пациентов с первичной локализованной формой МК, а также методом выбора среди прочих.

**Ключевые слова:** меланома кожи, хирургическое лечение, широкое иссечение, пластическое замещение дефекта тканей, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

## Введение

Стандартным методом лечения первичной меланомы кожи (МК) является хирургическая резекция [1]. До конца прошлого века считалось важным широкое иссечение первичной МК до 5 см от края опухоли, а минимизация отступления вела к увеличению реци-

дивов и снижению выживаемости [2]. Если отступы незначительны, то к пластике прибегать нет необходимости [3–5]. Другие авторы ратуют за повышение радикальности за счет расширения объема иссечения в сторону оттока лимфы из-за метастазов «в пути» [5]. Объем хирургического вмешательства не может яв-



латься единственным самостоятельным фактором, от которого зависит прогрессирование заболевания [6]. Многие хирурги голосуют за персональный подход при выборе способа хирургии и пластики дефекта, допускающий удаление обширных участков кожи, что увеличивает радикальность вмешательства, минимизирует осложнения, связанные с натяжением краев раны и, как следствие, с формированием грубых рубцов, улучшает качество жизни больных и ускоряет реабилитацию пациентов [5, 7].

Любое хирургическое вмешательство неизбежно является по своей сути повреждением тканей, которое сопровождается естественной воспалительной реакцией организма и лимфангиогенезом как этапом заживления послеоперационной раны. Неразрешенное воспаление, длительный лимфангиогенез способствуют возникновению недоразвитых, патологических сосудов и ухудшению иммунологического состояния, что также приводит к неудовлетворительным результатам. Лимфатические сосуды играют главную роль в санации тканевой жидкости, удалении воспалительных цитокинов и регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [8]. Наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток, стимулирующих неоангиогенез, является прогностически неблагоприятным фактором, может индуцировать опухолевый рост и способствует повышению инвазивности и агрессивности течения опухолевого процесса [9]. К этому могут приводить такие процессы, как рубцевание [10] и лимфатическая недостаточность как результат рубцевания лимфатических сосудов после операции [11]. В результате происходит недостаточность как острого, так и хронического иммунного ответа [12].

В патогенезе образования рубцов важное значение имеет механическая сила на растяжение [13]. Дермальные фибробласты человека – это механочувствительные клетки, которые являются неотъемлемой частью образования гипертрофических рубцов [14]. При усилении жесткости тугая и неэластичная кожа создает напряжение для дермальных фибробластов, что способствует их чрезмерной активации и приводит к увеличению генерации коллагена и фибронектина [15]. В результате усиливается жесткость кожи [16], появляется устойчивая петля положительной обратной связи, что может индуцировать дальнейший ангиогенез [17], который способствует пролиферации клеток, тем самым создавая большую потребность в кислороде. На ранней стадии формирования рубца задействованные факторы воспаления также вносят вклад в ангиогенез [18], в то время как новообразованные микрососуды проявляют эндотелиальную дисфункцию [19], приводящую к стойкому воспалению. Все аспекты сливаются в порочный круг образования рубца, и решающим фактором является патологический ангиогенез [20]. Продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети [21], увеличению лимфооттока [22] и метастазированию в регионарные лимфатические узлы, что коррелирует с худ-

шей выживаемостью [23]. Кроме того, чрезмерное рубцевание может иметь неприятные физические последствия (зуд, скованность, контрактуры рубцов, болезненность и боль), а также эстетические, психологические и социальные [24].

Таким образом, первоочередной задачей всегда должно быть предотвращение аномального образования рубцов с помощью широкого спектра мер, которые снижают воспаление и обеспечивают быстрое закрытие раны, уменьшение риска инфекционных осложнений, и хирургических приемов, предотвращающих натяжение краев раны. Одним из таких способов является применение пластических приемов в хирургическом лечении первичной МК, влияние которых на выживаемость пациентов еще предстоит выяснить.

### Материал и методы

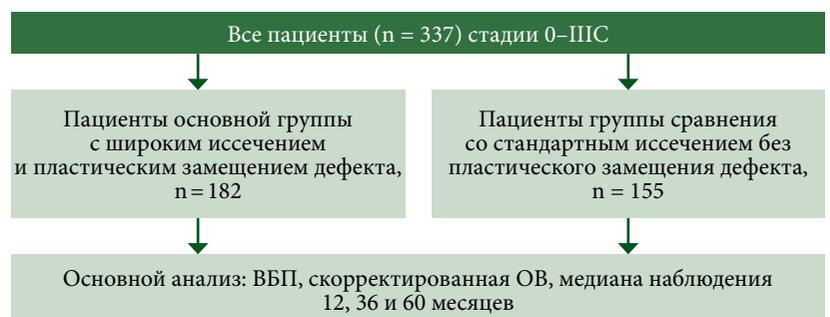
Проанализировано влияние пластического замещения дефекта послеоперационной раны в сравнении с классическим «простым» линейным ушиванием у пациентов с первичной МК на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированную общую выживаемость (ОВ) для пациентов с МК, исключая IV стадию. На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

Основным критерием включения в исследование считалось наличие письменного информированного согласия на участие, одобренного локальным этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России (выписка из протокола № 8 от 10.07.2017).

В исследовании использованы данные 337 пациентов, рандомизированных методом слепого отбора на две группы: основную – 182 (54,0%) пациента (операция широкого удаления опухоли заканчивалась пластикой дефекта тканей) и группу сравнения – 155 (46,0%) (линейное ушивание дефекта после стандартного иссечения опухоли).

В анализ включены 118 (35,0%) мужчин, из них 64 (35,2%) в основной группе и 54 (34,8%) в группе сравнения; 219 (65,0%) женщин, из них 118 (64,8%) в основной группе и 101 (64,5%) в группе сравнения.

Пациентов в возрасте 18–35 лет было 7,7% (26 больных): одинаково по 7,7% в обеих группах; в возрасте 36–55 лет – 32,0% (108 больных): 33,0% в основной группе и 31,0% в группе сравнения; в возрасте 56–75 лет –



ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Рис. 1. Дизайн исследования



50,1% (169 пациентов): 50,5 и 49,7%; старше 75 лет – 10,1% (34 больных): 8,8 и 11,6% соответственно. Пациентов с дефицитом массы тела (шкала оценки индекса массы тела А. Кетле, 1869 г.) в когорте было три человека (0,5% в основной и 1,3% в группе сравнения); пациентов с нормальной массой тела – 22,8% (77 человек): 22,5 и 23,2%; пациентов с предожирением и ожирением 1-й степени больше всего – 60,2% (203 человека): 59,9 и 60,6%; пациентов с ожирением 2–3-й степени – 16% (54 больных): 17 и 14,8% соответственно. Среди общей когорты больных у 13,6% (46) не зарегистрировано сопутствующей патологии (14,8% в основной группе и 12,3% в группе сравнения), изолированные заболевания сердечно-сосудистой системы зарегистрированы у 59,6% (201) (у 58,2 и 61,3% соответственно); сочетание двух или нескольких заболеваний – у 16,3% пациентов (у 17,0 и 15,5%); иные патологии – у 10,4% (35) (у 9,9 и 11,0% соответственно). Пациентов с 0 стадией было 22 (6,5%): 6,6% в основной группе и 6,5% в группе сравнения; с I стадией – 67 (19,9%): 19,8 и 20,0% (с IA стадией – по 11,0% в обеих группах, с IB стадией – 8,8 и 9,0%); со II стадией – 215 (63,8%): 63,7 и 63,9% (с IIA стадией – 11,5 и 11,6%, со IIB стадией – 20,3 и 20,6%; со IIC стадией – 31,9 и 31,6%); пациентов с III стадией – 9,8% (9,9 и 9,7%): с IIIB стадией – 3,8 и 3,2%; с IIIC стадией – 6,0 и 6,2% соответственно. Пациентов с IIIA стадией не было зарегистрировано ввиду отсутствия выполнения биопсии сторожевого лимфоузла. МК туловища зарегистрирована у 168 (49,9%) пациентов: у 47,2% пациентов основной и 52,9% группы сравнения; МК конечностей – у 130 (38,6%) (42,3 и 34,2% соответственно); опухоли головы и шеи – у 30 (8,9%): у 8,2 и 9,6%; акральные локализации выявлены в 9 (2,7%) случаях: у 2,2 и 3,2% соответственно. При патологоанатомическом исследовании было диагностировано четыре гистологических типа МК: поверхностно-распространенная, по типу злокачественного лентигио, узловая форма и акрально-лентигинозная. Всего 76 (22,6%) случаев поверхностно-распространенной формы меланомы (24,7% – в основной группе и 20,0% – в группе сравнения), меланома в виде злокачественного лентигио в 9 (2,7%) случаях (по 2,7% в обеих группах), узловая форма меланомы кожи в подавляющем большинстве случаев – 74,2% (250 пациентов) (72,5 и 76,1%), акрально-лентигинозных – два случая (0,6%) – все они были в группе сравнения (1,3%). Пациентов с толщиной опухоли ≤ 2 мм – 108 (32,0%): 31,3 и 32,9%; толщиной более 2 мм – 227 (67,4%): 68,7 и 65,8%. С неизвестной толщиной было два пациента в группе сравнения (1,3%), что составило 0,6%. Среди всех пациентов у 188 (55,8%) опухоль была с изъязвлением: у 55,5% пациентов основной и 56,1% группы сравнения; а у 149 (44,2%) изъязвления в опухоли не было: у 44,5 и 43,9% соответственно. Отсутствие лимфоидной инфильтрации в опухоли было у 32 (9,5%) пациентов: у 9,3 и 9,7%; слабо выраженная лимфоидная инфильтрация выявлена у 149 (39,5%): 42,3 и 35,5%. Не было данных у 21 (6,2%) пациента: 4,4 и 8,3%. Мутация BRAF определялась у 55 (16,3%),

Ki-67 – у 48 (14,2%). В общей когорте выполнялись оперативные вмешательства с удалением первичной опухоли (92,6%), одновременным удалением первичной опухоли и регионарной лимфаденоэктомией (ЛАЭ) при подтвержденном регионарном метастазировании (7,4%). В основной группе вмешательства первого типа выполнены в 93,4% (170) случаев, в группе сравнения – в 91,6% (142); удаление первичного очага с регионарной ЛАЭ в основной группе – в 6,6% (12) случаев, в группе сравнения – в 8,4% (13). При иссечении первичной опухоли (337) руководствовались критериями хирургического отступа от края опухоли индивидуально в каждом конкретном случае (в зависимости от локализации опухоли, ее толщины по данным ультразвукового исследования и визуальным, в том числе по дерматоскопическим, признакам наличия или отсутствия изъязвления). При толщине опухоли до 2 мм и отсутствии изъязвления хирургический отступ был около 1 см от края опухоли, и в 46 (13,6%) случаях послеоперационный дефект удалось закрыть без применения пластических методов. Причем на конечностях и туловище при использовании линии Лангера образовывался эллипсовидный дефект кожи, при котором перпендикулярно силовым линиям хирургический отступ составлял до 1 см, а вдоль линии – до 3–4 см. При опухолях более 2 мм и при наличии избытка кожи в окружающих тканях также производился эллипсовидный разрез вдоль линии Лангера, но с отступом до 2 см в поперечнике и до 6–8 см по длиннику дефект закрывался без применения пластики (таких вмешательств было 101 (30,0%)). Направление разреза соответствовало пути лимфооттока от опухоли (для формирования адекватного без натяжения рубца). Случаи, когда при иссечении опухоли отступ был несколько больше стандартного и образовывался дефицит тканей для обычного ушивания без натяжения, потребовали пластических приемов. Таким образом, в 161 (47,8%) случае дефект был укрыт кожно-подкожно лоскутом с перемещением, а в 21 (6,2%) прибегли к свободной кожной пластике. В 12 случаях с пластикой после иссечения первичной опухоли произведена регионарная ЛАЭ (в восьми случаях удаления первичного очага с пластикой произведена операция Дюкена, из них в двух случаях было сочетание с аутодермопластикой; в четырех произведена подмышечная ЛАЭ). При операциях без пластики (155) обычных иссечений было 147 (43,6%), из них с регионарной ЛАЭ 10 (3,0%) (семь с подмышечной ЛАЭ, одна с операцией Крайля и две с операцией Дюкена), пять (1,5%) экзартикуляций пальцев стопы, из которых две в сочетании с операцией Дюкена, три (0,9%) выполнены на ушных раковинах: две с сегментарными резекциями ушной раковины и одна с ампутацией и операцией Крайля. Группы были статистически сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуре, толщине, изъязвлению, лимфоидной инфильтрации, а также структуре оперативных вмешательств и адьювантному лечению ( $p > 0,05$ ).



Таблица 1. ВВП пациентов с МК сравниваемых групп за период 60 месяцев

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения, мес.					
		12		36		60	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Основная (n = 182)	0–IIA, n = 69	65	94,2	62	89,9	60	87,0
	IIВ–IIС, n = 95	61	64,2	42	44,2	42	44,2
	IIIВ–IIIС, n = 18	9	50,0	8	44,4	7	38,9
Всего по основной группе		135	74,2	112	61,5	109	59,9
Сравнения (n = 155)	0–IIA, n = 59	49	83,1	43	72,9	38	64,4
	IIВ–IIС, n = 81	40	49,4	22	27,2	18	22,2
	IIIВ–IIIС, n = 15	10	66,7	6	40,0	6	40,0
Всего по группе сравнения		99	63,9	71	45,8	62	40,0
Всего, n = 337		234	69,4	183	54,3	171	50,7
Vs (между основной группой и группой сравнения), p		Δ10,3 0,041		Δ15,7 0,004		Δ19,9 < 0,001	
Vs (между основной группой и группой сравнения в стадии 0–IIA), p		Δ11,1 0,045		Δ17,0 0,013		Δ22,6 0,003	
Vs (между основной группой и группой сравнения в стадии IIВ–IIС), p		Δ14,8 0,048		Δ17,0 0,020		Δ22,0 0,002	
Vs (между основной группой и группой сравнения в стадии IIIВ–IIIС), p		Δ16,7 0,334		Δ4,4 0,799		Δ1,1 0,945	

Группы сравнения были разделены на подгруппы, соответствующие стадиям: 0–IIA, IIВ–IIС и IIIВ–IIIС. Оценивалась ВВП, на которую влияла негативная динамика (НД) течения заболевания: момент возникновения местного рецидива, транзиторных, регионарных или отдаленных метастазов. Оценивалась скорректированная ОВ, которая была обусловлена смертью больного от МК.

## Результаты и их обсуждение

### Выживаемость без прогрессирования

Из всех пациентов, включенных в исследование, в первый год наблюдения НД была отмечена у 30,6%. В период трехлетнего наблюдения НД выявлена у 45,7%. В период пятилетнего наблюдения – у 49,3% пациентов. ВВП в эти периоды составила 69,4, 54,3 и 50,7% соответственно.

У пациентов из основной и сравниваемой групп в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВВП была больше на 10,3% (74,2 и 63,9% соответственно,  $p=0,041$ ), на 15,7% (61,5 и 45,8%,  $p=0,004$ ) и на 19,9% (59,9 и 40,0% соответственно,  $p < 0,001$ ) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, а в группе сравнения составила 30 (13,9–46,1) месяцев наблюдения (табл. 1, рис. 2, 3).

При подгрупповом анализе по стадиям у пациентов с 0–IIA стадией в основной группе в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев ВВП была больше, чем у пациентов в группе сравнения, на 11,1% (94,2 и 83,1% соответственно,  $p=0,045$ ), на 17,0% (89,9 и 72,9%,  $p=0,013$ ) и на 22,6% (87,0 и 64,4% соответственно,  $p=0,003$ ). Медиана выживаемости не достигнута в обеих группах сравнения (табл. 1, рис. 4).

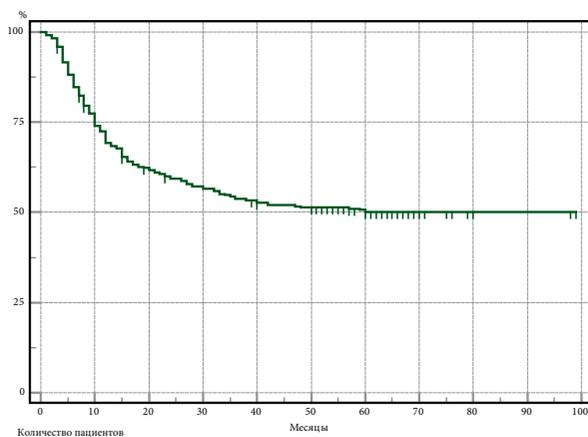


Рис. 2. ВВП пациентов с МК всей когорты

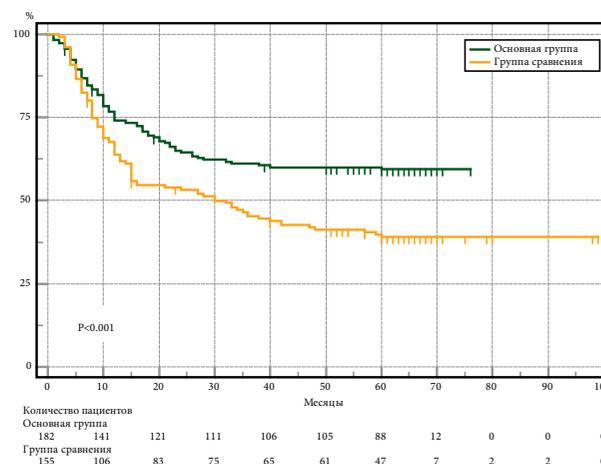


Рис. 3. ВВП пациентов с МК в группах сравнения. ДИ 95%

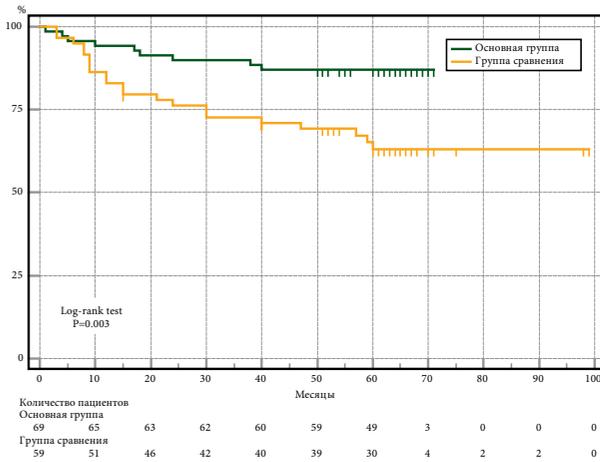


Рис. 4. ВБП пациентов с МК в группах сравнения с 0-IIA стадией. ДИ 95%

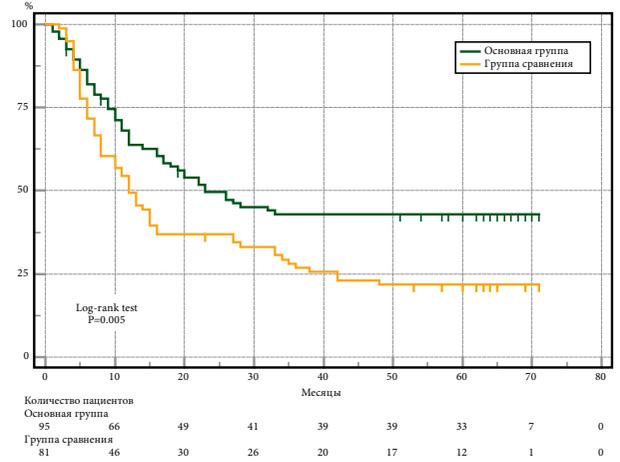


Рис. 5. ВБП пациентов с МК в группах сравнения с III-IV стадией. ДИ 95%

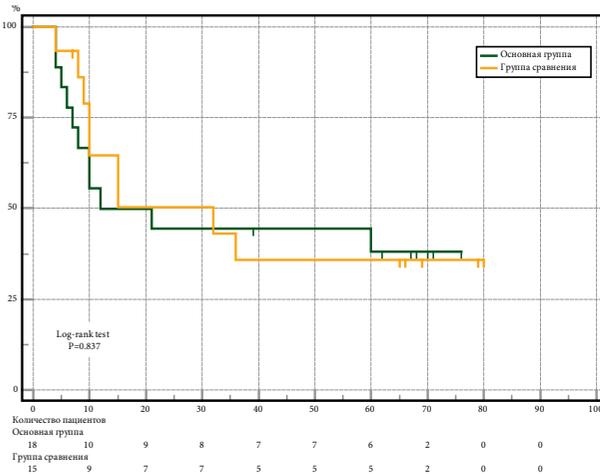


Рис. 6. ВБП пациентов с МК в группах сравнения с III-IV стадией. ДИ 95%

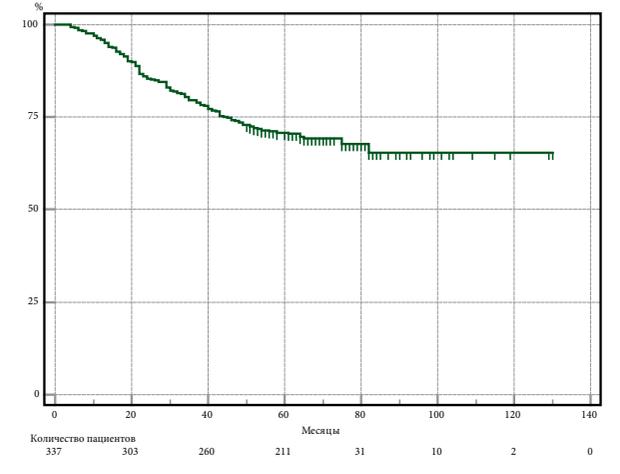


Рис. 7. ОВ пациентов с МК всей когорты. ДИ 95%

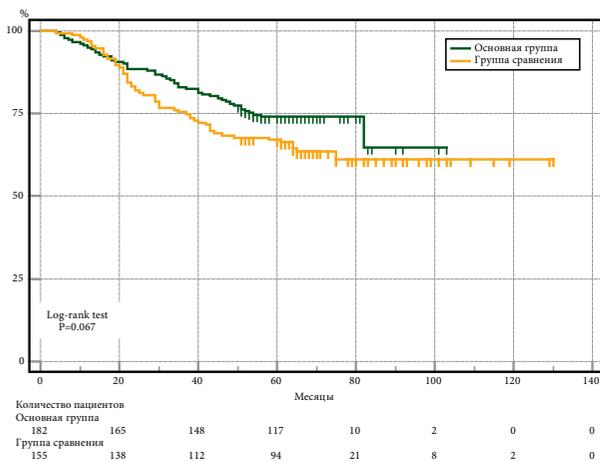


Рис. 8. ОВ пациентов с МК в группах сравнения. ДИ 95%

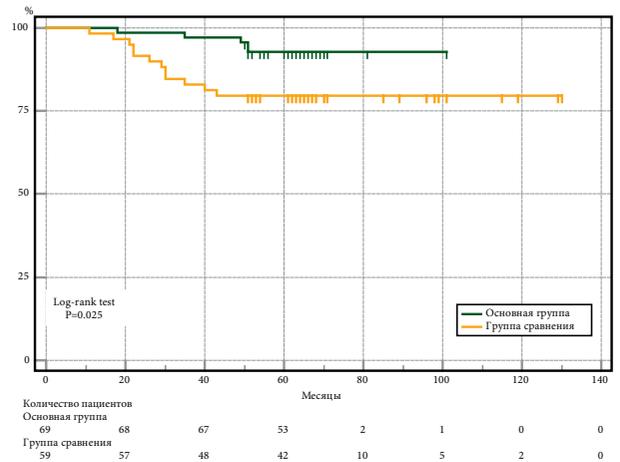


Рис. 9. ОВ пациентов с МК в группах сравнения с 0-IIA стадией. ДИ 95%



Таблица 2. ОВ пациентов с МК в группах сравнения за период 60 месяцев

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения, мес.					
		12		36		60	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Основная (n = 182)	0–IIA, n = 69	69	100,0	67	97,1	64	92,8
	IIВ–IIС, n = 95	89	93,7	73	76,8	61	64,2
	IIIВ–IIIС, n = 18	15	83,3	11	61,1	10	55,6
Всего по основной группе		173	95,1	151	83,0	135	74,2
Сравнения (n = 155)	0–IIA, n = 59	58	98,3	49	83,1	47	79,7
	IIВ–IIС, n = 81	78	96,3	59	72,8	49	60,5
	IIIВ–IIIС, n = 15	14	93,3	9	60,0	8	53,3
Всего по группе сравнения		150	96,8	117	75,5	104	67,1
Всего, n = 337		323	95,8	268	79,5	239	70,9
Vs (между основной группой и группой сравнения), p		Δ1,7 0,434		Δ7,5 0,090		Δ7,1 0,123	
Vs (между основной группой и группой сравнения в стадии 0–IIA), p		Δ1,7 0,277		Δ14,0 0,007		Δ13,1 0,029	
Vs (между основной группой и группой сравнения в стадии IIВ–IIС), p		Δ2,6 0,435		Δ4,0 0,542		Δ3,7 0,613	
Vs (между основной группой и группой сравнения в стадии IIIВ–IIIС), p		Δ10,0 0,381		Δ1,1 0,949		Δ2,3 0,895	

У пациентов с МК в основной по сравнению с контрольной группой с IIВ–IIС стадией в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев ВВП была больше на 14,8% (64,2 и 49,4% соответственно,  $p = 0,048$ ), на 17,0% (44,2 и 27,2%,  $p = 0,020$ ) и на 22,0% (44,2 и 22,2% соответственно,  $p = 0,002$ ). Медиана выживаемости в основной группе достигнута на 23 месяцах (14,8–31,2), в группе сравнения – на 12 месяцах (8,5–15,5) (рис. 5).

У пациентов с IIIВ–IIIС стадией МК в основной группе в сравнении со второй группой ВВП в период наблюдения до 12 месяцев была меньше на 16,7% (50,0 и 66,7% соответственно,  $p > 0,050$ ). В период до 36 месяцев была больше на 4,4% (44,4 и 40,0% соответственно,  $p > 0,050$ ). В период наблюдения до 60 месяцев была меньше на 1,1% (38,9 и 40,0% соответственно,  $p > 0,050$ ). Медиана выживаемости в основной группе достигнута на 12 месяцах (0–34), в группе сравнения – на 15 месяцах (5,9–58,5) (рис. 6).

#### Общая выживаемость

Среди всей когорты больных в период до 12 месяцев ОВ составила 95,8%, в период до 36 месяцев – 79,5%, до 60 месяцев – 70,9%, а медиана выживаемости не достигнута (табл. 2, рис. 7). У больных из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики ОВ в период наблюдения после операции до 12 месяцев была ниже на 1,7% (95,1 и 96,8%,  $p > 0,050$ ), в период до 36 и 60 месяцев была выше на 7,5% (83,0 и 75,5%,  $p > 0,050$ ) и на 7,1% (74,2 и 67,1%,  $p > 0,050$ ). Медиана выживаемости не достигнута (рис. 8).

При подгрупповом анализе по стадиям у пациентов с МК с 0–IIA стадией в основной группе по сравнению с пациентами без пластического замещения дефекта показатели ОВ в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 месяцев были выше на 1,7% (100,0 и 98,3% соответственно,  $p > 0,050$ ), на 14,0% (97,1

и 83,1%,  $p = 0,007$ ) и на 13,1% (92,8 и 79,7% соответственно,  $p = 0,029$ ). Медиана выживаемости в группах не достигнута (рис. 9).

У пациентов с IIВ–IIС стадией МК из основной группы в сравнении с контрольной – без пластики в период наблюдения до 12 месяцев ОВ была ниже на 2,6% (93,7 и 96,3% соответственно,  $p > 0,050$ ). В период до 36 и 60 месяцев была выше на 4,0% (76,8 и 72,8%,  $p > 0,050$ ) и на 3,7% (64,2 и 60,5% соответственно,  $p > 0,050$ ). Медиана выживаемости в группах не достигнута (рис. 10).

У пациентов с IIIВ–IIIС стадией МК из основной группы в сравнении с группой сравнения (без пластики) ОВ в период наблюдения до 12 месяцев была меньше на 10,0% (83,3 и 93,3% соответственно,  $p > 0,050$ ). В период до 36 и 60 месяцев была больше на 1,1% (61,1 и 60,0%,  $p > 0,050$ ) и на 2,3% (55,6 и 53,3%,  $p > 0,050$ ) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (рис. 11).

#### Заключение

Таким образом, у пациентов основной группы с пластикой, при которой удалялось большее опухолевое окружение, явно исключалось натяжение краев раны в области оперативного вмешательства, что предотвращало образование грубых послеоперационных рубцов, по нашему мнению, улучшало кровоснабжение в зоне резекции, уменьшало местную ишемию тканей и процент возникновения локорегионарных рецидивов. Полученные данные соотносятся с литературными [8–10], а соответственно ВВП была выше, чем в группе сравнения (без пластики), в период наблюдения до 12, 36 и 60 месяцев на 10,3% ( $p = 0,041$ ), 15,7% ( $p = 0,004$ ) и 19,9% ( $p < 0,001$ ) соответственно, с тенденцией к улучшению этого показателя в долгосрочной перспективе без влияния на ОВ в общем по группам.

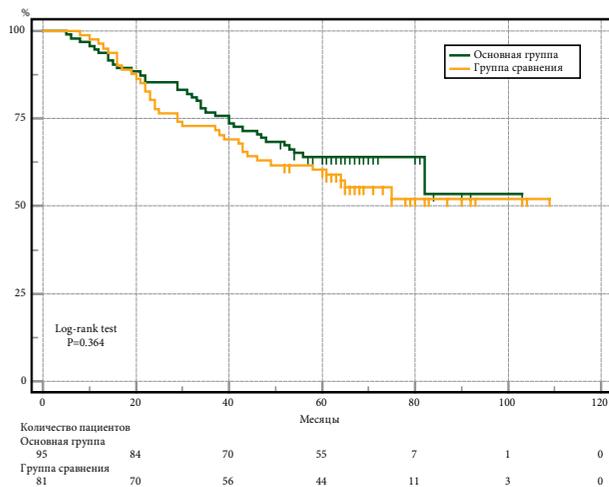


Рис. 10. ОВ пациентов с МК в группах сравнения с IIB–III стадией. ДИ 95%

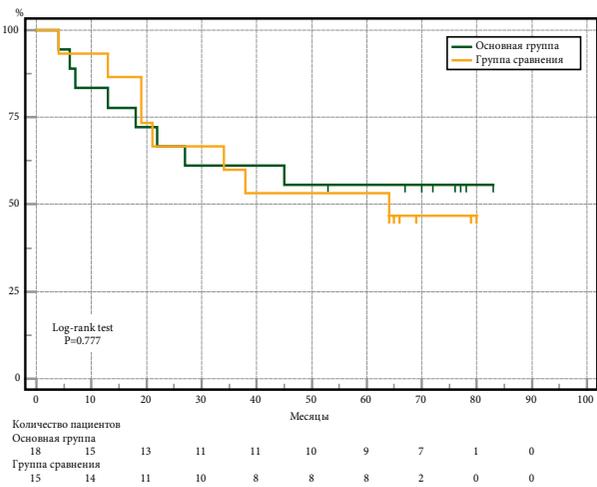


Рис. 11. ОВ пациентов с МК в группах сравнения с IIB–III стадией. ДИ 95%

При подгрупповом анализе по стадиям ВБП была больше у пациентов с выполненной пластикой по сравнению с пациентами без пластики на всем протяжении наблюдения до пятилетнего рубежа. У пациентов с 0–IIА стадией в период до 12, 36 и 60 месяцев разница между группами составила 11,1% ( $p=0,045$ ), 17,0% ( $p=0,013$ ) и 22,6% ( $p=0,003$ ) соответственно. Причем в этой подгруппе обнаруживается статистически достоверная разница и в ОВ через 18 месяцев после операции, которая сохраняется до конца периода наблюдения: до 36 и 60 месяцев на 14,0% ( $p=0,007$ ) и 13,1% ( $p=0,029$ ) соответственно в пользу пациентов с пластикой. У пациентов с IIB–III стадией МК из основной группы по сравнению с пациентами из группы сравнения в период до 12, 36 и 60 месяцев ВБП была больше на 14,8% ( $p=0,048$ ), 17,0% ( $p=0,020$ ) и 22,0% ( $p=0,002$ ) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе достигнута в 23 месяца (14,8–31,2), в группе сравнения – в 12 месяцев (8,5–15,5) без влияния на скорректированную ОВ в обеих группах.

### Выводы

1. Использование широкого иссечения и пластических методов закрытия дефекта тканей у пациентов с первичной МК увеличивает объем удаления паратуморозного окружения, уменьшает натяжение краев раны и грубое рубцевание, ускоряет послеоперационное заживление.
2. У пациентов с локализованными формами МК 0–III стадий при первичном иссечении опухоли использование широкого иссечения и пластических методов закрытия дефекта тканей улучшает показатели пятилетней ВБП от 22 до 22,6% ( $p < 0,050$ ), а при 0–IIА стадиях – на 13,1% ( $p < 0,050$ ) по сравнению с пациентами без использования пластических методик закрытия дефектов тканей.
3. Широкое удаление с пластическим замещением дефекта тканей при иссечении первичной локализованной МК может являться операцией выбора. ☺

### Литература

1. Agarwala S.S. An update on pegylated IFN- $\alpha$ 2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012; 12 (11): 1449–1459.
2. Eggermont A.M.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin. Oncol.* 2007; 34 (6): 509–515.
3. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (8): 757–766.
4. Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M., et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 378 (9803): 1635–1642.
5. Testori A., Rutkowski P., Marsden J., et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (Suppl. 6): vi22–vi29.
6. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология.* 2013; 15 (2): 58–61.
7. Пржедецкий Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных. *Онкохирургия.* 2010; 2: 17–23.
8. Abu-Nab Z., Grunfeld E.A. Satisfaction with outcome and attitudes towards scarring among women undergoing breast reconstructive surgery. *Patient Educ. Couns.* 2007; 66: 243–249.



9. Tan S., Khumalo N., Bayat A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies. *Front. Immunol.* 2019; 7 (10): 1810.
10. Rutkowski J.M., Moya M., Johannes J., et al. Secondary lymphedema in the mouse tail: lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc. Res.* 2006; 72: 161–71.
11. Zampell J.C., Yan A., Elhadad S., et al. CD4 (+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One.* 2012; 7: e49940–e49940.
12. Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1131: 235–241.
13. Southern B.D., Grove L.M., Rahaman S.O., et al. Matrix-driven myosin II mediates the pro-fibrotic fibroblast phenotype. *J. Biol. Chem.* 2016; 291: 6083–6095.
14. Kubow K.E., Vukmirovic R., Zhe L., et al. Mechanical forces regulate the interactions of fibronectin and collagen I in extracellular matrix. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8026.
15. Backs J., Song K., Bezprozvannaya S., et al. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J. Clin. Investig.* 2006; 116: 1853–1864.
16. Humphrey J.D., Dufresne E.R., Schwartz M.A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014; 15: 802–812.
17. Salica J.P., Guerrieri D., Maffia P., et al. Transglutaminase binding fusion protein linked to SLPI reduced corneal inflammation and neovascularization. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 12.
18. Chun Q., ZhiYong W., Fei S., et al. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *Int. Wound J.* 2016; 13: 257–262.
19. Wang X., Abraham S., McKenzie J.A.G., et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF-beta signalling. *Nature.* 2013; 499: 306–311.
20. Bengtsson E., Lindblom K., Tillgren V., et al. The leucine-rich repeat protein PRELP binds fibroblast cell-surface proteoglycans and enhances focal adhesion formation. *Biochem. J.* 2016; 473: 1153–1164.
21. Harrell M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am. J. Pathol.* 2007; 170: 774–86.
22. Abouelkheir G.R., Upchurch B.D., Rutkowski J.M. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire? *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017; 242 (8): 884–895.
23. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J.C., et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br. J. Cancer.* 2006; 95 (12): 1611–1625.
24. Bakker A., Maertens K.J., Van Son M.J., et al. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature. *Clin. Psychol. Rev.* 2013; 33 (3): 361–71.

## Wide Excision of Primary Skin Melanoma as a Guarantee of Better Patient Survival

S.A. Yargunin, PhD<sup>1</sup>, I.V. Reshetov, PhD<sup>2</sup>, Ya.N. Shoikhet, PhD<sup>3</sup>, S.N. Pyatakov, PhD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Krasnodar Clinical Oncological Dispensary No. 1

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Altai State Medical University

<sup>4</sup> Sochi City Hospital No. 4

Contact person: Sergey A. Yargunin, syargya@yandex.ru

*Melanoma is one of the most deadly human skin tumors, and surgery remains the first and main method in its combined treatment. Despite the seemingly radical nature of surgical interventions in patients with primary skin melanoma, the frequency of locoregional recurrence and metastasis remains high.*

**Material and methods.** *The study used data from 337 patients with stage 0–IIIC primary skin melanoma, randomized into 2 groups: the main group (using wide excision of the tumor followed by plastic closure of the postoperative tissue defect) and the comparison group (with standard indentation from the edge of the tumor and linear suturing of the tissue defect).*

**Results.** *It was found that the use of wide excision followed by plastic replacement of a tissue defect in patients with localized forms of skin melanoma shows the best results of a 5-year progression-free survival from 22.0 to 22.6% ( $p < 0.05$ ), and in stages 0–IIA and in 5-year adjusted overall survival to 13.1% ( $p < 0.05$ ).*

**Conclusions.** *Performing a wide excision of primary skin melanoma followed by plastic replacement of a tissue defect reduces the tension of the wound edges and rough scarring, accelerates postoperative healing, may be an independent prognostic factor that improves progression-free survival and overall survival of patients with primary localized form of skin melanoma, and also be the method of choice among others.*

**Keywords:** *skin melanoma, surgical treatment, wide incision, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival*



# Роль предварительной антибактериальной санации в дооперационном и послеоперационном периодах при эвисцерациях органов малого таза у онкологических больных

Р.А. Мурашко, к.м.н., Р.В. Коньков, Д.В. Хорева

Адрес для переписки: Дарья Викторовна Хорева, gorbachukd@mail.ru

Для цитирования: Мурашко Р.А., Коньков Р.В., Хорева Д.В. Роль предварительной антибактериальной санации в дооперационном и послеоперационном периодах при эвисцерациях органов малого таза у онкологических больных. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 20–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-48-20-23

*В статье определяется эффективность применения посевов на бактериальную флору и последующей антибиотикотерапии в дооперационном и послеоперационном периодах при эвисцерациях органов малого таза у онкобольных.*

**Ключевые слова:** эвисцерация, рак органов малого таза

## Введение

Эвисцерация – производное от латинских слов *oviscero* – извлекать и *visceris* – внутренности [1]. Таким образом, эвисцерация органов малого таза – операция, сопровождающаяся удалением двух или трех органов малого таза единым блоком, с иссечением или сохранением мышц тазового дна и мягких тканей промежности.

Первый доклад о тазовой эвисцерации в лечении распространенных злокачественных новообразований представил А. Brushwing в 1948 г. [2]. Первыми исполнителями вышеупомянутой операции в 1940 г. стали М. Bricker и J. Modlin, статью о ней авторы опубликовали лишь спустя 11 лет, в 1951 г. [3]. В дальнейшем многие хирурги представляли в научных публикациях свой опыт выполнения эвисцераций органов малого таза в лечении распространенных злокачественных новообразований шейки и тела матки, влагалища, мочевого пузыря, предстательной железы, а также при поражении прямой и ободочной кишок.

Впервые подобное вмешательство при распространенном раке прямой кишки в 1950 г. выполнил L. Appleby [4–6] и назвал операцию проктоэвизектомией. А. Brushwing подобные вмешательства называл экзентерацией малого таза. Между разными авторами до настоящего времени ведутся споры

о более предпочтительной формулировке обозначения удаления органов малого таза. Но учитывая, что эти два термина являются синонимами с той лишь разницей, что корень у одного греческий, а у другого латинский, дискуссии по поводу названия операции следует считать непринципиальными. Важно понимать, что эвисцерации малого таза подразделяются на передние, задние и полные (тотальные), а также супра- и инфралевавторные. В дальнейшем эта терминология была перенесена в клиническую практику оперативного лечения всех опухолей малого таза [7, 8].

Передняя эвисцерация включает в себя удаление мочевого пузыря, уретры, влагалища, матки с придатками, всех прилегающих тканей вплоть до стенки малого таза.

Задняя эвисцерация включает удаление матки с придатками, прямой кишки и всех прилегающих тканей до стенки малого таза.

Полная (тотальная) эвисцерация предполагает моноблочное удаление всех органов малого таза [9]. При этом в зависимости от отношения нижней границы резекции органов к диафрагме таза применяются термины супра- и инфралевавторной эвисцерации малого таза.

В последние годы в мире прослеживается тенденция к увеличению частоты рака органов малого



таза [10]. Актуальность проблемы имеет большое медико-социальное значение. Учитывая большую травматичность и сложность операции, перспективным остается изучение методов усовершенствования сопроводительной антибиотикотерапии с целью уменьшения послеоперационных осложнений и летальных исходов у онкологических больных [11].

*Цель исследования* – определить эффективность применения посевов на бактериальную флору и последующей антибиотикотерапии в дооперационном и послеоперационном периодах.

### Материал и методы

В период с 2020 по 2022 г. было выполнено 30 эвисцераций органов малого таза у больных в возрасте 44–75 лет, среди них 18 женщин и 12 мужчин. Всего за 2020 г. выполнено пять таких операций, за 2021 г. – девять, за 2022 г. – 16. Больных условно разделили на две группы, в период с 2020 по 2021 г. пациентам не проводилась антибактериальная санация, а начиная с 2022 г. выполнялась антибактериальная санация. Непосредственно перед операционным лечением при поступлении больного брались посевы на бактериальную флору из прямой кишки, влагалища, уретры, мочи, отделяемого свища (при наличии).

По мере готовности результата (в среднем 3–4 дня) проводилась антибиотикотерапия в течение 3–4 дней. Далее выполнялось оперативное вмешательство с обязательным интраоперационным взятием материала на посев. В последующем антибиотикотерапия продолжалась еще в течение пяти дней с учетом последних посевов.

Рассмотрим клинический случай.

Пациентка А. поступила 30.11.2022 с жалобами на обильные водянистые слизистые выделения из влагалища, боли внизу живота. Из анамнеза известно, что 28.03.2019 выполнена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование № 6207-08 обнаружило эрозию, кровь, фрагменты ткани с выраженной инфильтрацией; цитологическое исследование без номера (стекла нет, указан результат в выписке из гинекологического отделения районной больницы) – карциномой *in situ*. 19.04.2019 в Краснодарском клиническом онкологическом диспансере № 1 выполнена биопсия шейки матки. Гистологическое исследование № 70763 от 22.04.2019 обнаружило инвазивный плоскоклеточный рак. С 24.04.2019 по 03.07.2019 проведена сочетанная лучевая терапия (СЛТ), 02.08.2022 в онкологическом отделении выполнена операция (лапаротомия, колостомия, наложение обходного илеоасцендоанастомоза). По результатам компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и малого таза от 19.07.2022 обнаружен маточно-мочепузырный свищ, не исключен мочепузырно-тонкокишечный свищ. Магнитно-резонансная томография органов малого таза от 18.11.2022 показала наличие моче-

пузырно-влагалищного и мочепузырно-маточного свищевых ходов.

При осмотре: наружные половые органы без патологических изменений; выделения из половых путей обильные, гноевидные; слизистая влагалища гиперемирована; шейка матки гипертрофирована, с некротическим налетом; матка несколько увеличена, плотная, неподвижная, безболезненная; придатки с обеих сторон не определяются; в полости малого таза плотные параметральные инфильтраты, доходящие до костей малого таза; влагалищные своды и верхняя треть влагалища инфильтрированы.

*Per rectum*: перианальная область не изменена; наружные геморроидальные узлы не увеличены; тонус сфинктера не усилен; на высоте 3 см циркулярное образование хрящевидной плотности, округлой формы, до 3 см в диаметре, малоподвижное.

Диагноз при поступлении: С53.8 рак шейки матки T2bN0M0 IIb стадии. В июле 2019 г. проведена СЛТ. Наблюдаются прогрессирование процесса, ректо-пузырный свищ, маточно-мочепузырный свищ. 02.08.2022 проведено симптоматическое хирургическое лечение (колостомия, наложение обходного илеоасцендоанастомоза). Больная во II клинической группе. Среди сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь 1-й степени, риск 2-й; хроническая сердечная недостаточность 1-й степени 1-го функционального класса; язвенная болезнь желудка в ремиссии (клинически); дисциркуляторная энцефалопатия 1-й степени смешанного генеза.

01.12.2022 у пациентки взяты посевы из прямой кишки, влагалища, отделяемого свища и из уретры. В соответствии с результатами бактериологического исследования от 05.12.2022 начата антибиотикотерапия дорипенемом по 1 г три раза в день. 07.12.2022 выполнена операция – эвисцерация малого таза с илеокондуитом по Брикеру. Макропрепарат: органоконкомплекс – мочевой пузырь, прямая кишка, матка, влагалище, участок тонкой кишки. Послеоперационный диагноз: С53.8 рак шейки матки pT2bN0M0 IIb стадии, II клиническая группа. 08.12.2022 назначен меропенем по 1 г три раза в день. 14.12.2022 пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему лечению.

### Результаты и их обсуждение

Средний возраст больных составил 59,5 лет. Количество эвисцераций в 2022 г. возросло в 3,2 раза по сравнению с 2020 г. (рис. 1).

В первой группе больных (2020–2021 гг., без антибактериальной санации) выполнено 14 эвисцераций. Во второй группе (2022 г.) – 16 эвисцераций. Средняя продолжительность нахождения больных в стационаре во второй группе увеличилась на 9,1% по сравнению с первой и составила в среднем 21 день (рис. 2).

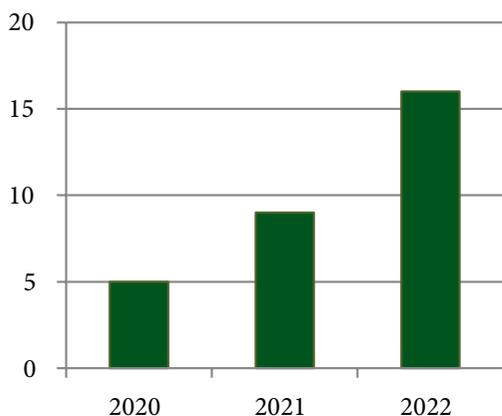


Рис. 1. Количество проведенных эвисцераций (2020–2022 гг.)

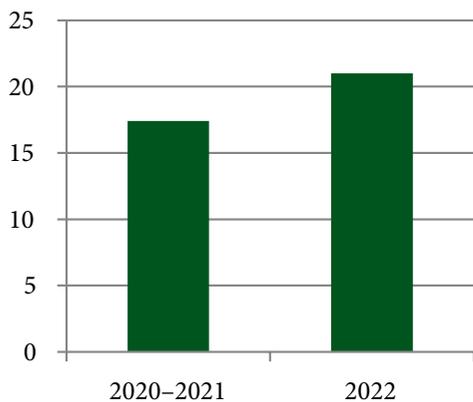
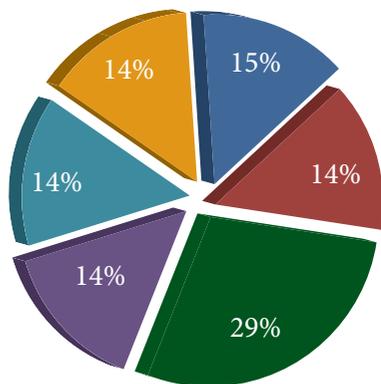
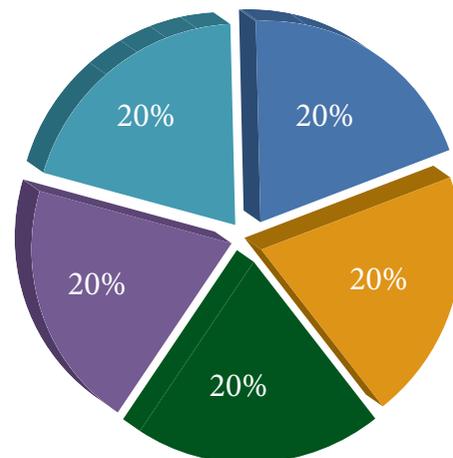


Рис. 2. Число койко-дней среди сравниваемых групп больных



- Послеоперационная динамическая паралитическая тонкокишечная непроходимость
- Несостоятельность культи тонкой кишки
- Перитонит
- Несостоятельность энтероэнтероанастомоза
- Несостоятельность шва прямой кишки
- Несостоятельность уретероилеоанастомоза

Рис. 3. Послеоперационные осложнения в 2021 г.



- Несостоятельность уретероилеоанастомоза
- Ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость
- Сепсис
- Двусторонний гидронефроз
- Лимфокиста малого таза

Рис. 4. Послеоперационные осложнения в 2022 г.

Среди 30 больных зафиксировано три летальных исхода, что составляет 10% (два случая в первой группе и один – во второй). Осложнения после операции возникли в первой группе у трех (21%), во второй группе – у двух (12,5%) больных.

За 2020 г. среди прооперированных пациентов послеоперационных осложнений не выявлено. За 2021 г. обнаружилось следующие послеоперационные осложнения: перитонит – 2, послеоперационная динамическая тонкокишечная непроходимость – 1, несостоятельность культи тонкой кишки – 1, несостоятельность энтеро-энтероанастомоза – 1, несостоятельность шва прямой кишки – 1, несостоятельность уретероилеоанастомоза – 1 (рис. 3).

За 2022 г. обнаружилось следующие послеоперационные осложнения: несостоятельность уретероилеоанастомоза – 1, некроз левого мочеточника – 1, ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость – 1, сепсис – 1, двусторонний гидронефроз – 1, лимфокиста малого таза – 1 (рис. 4).

Результаты сравнения структуры осложнений в двух исследуемых группах представлены на рис. 5.

Анализируя осложнения в двух группах, можно заметить, что благодаря применению антибактериальной санации сократилось число таких осложнений, как послеоперационная динамическая паралитическая тонкокишечная непроходимость, несостоятельность культи тонкой кишки, перитонит и несостоятельность шва прямой кишки,

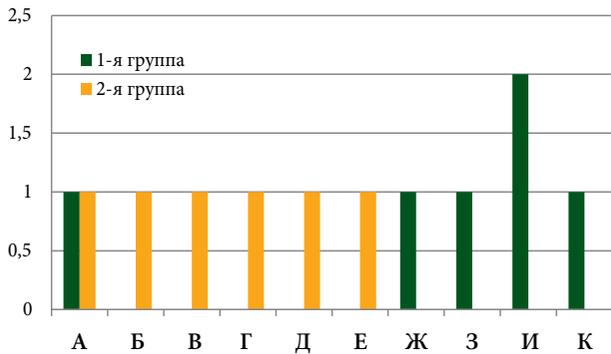


Рис. 5. Сравнительный анализ осложнений в двух исследуемых группах: А – несостоятельность уретероилеоанастомоза; Б – некроз левого мочеточника; В – ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость; Г – сепсис; Д – двусторонний гидронефроз; Е – лимфокиста малого таза; Ж – послеоперационная динамическая паралитическая тонкокишечная непроходимость; З – несостоятельность культи тонкой кишки; И – перитонит; К – несостоятельность шва тонкой кишки

но в то же время возросло количество таких осложнений, как некроз левого мочеточника, ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость, сепсис, двусторонний гидронефроз и лимфокиста малого таза.

Таким образом, с одной стороны, благодаря введению антибактериальной санации общее число осложнений во второй группе больных сократилось на 8,5%, но, с другой стороны, эта методика привела к увеличению нахождения больных в стационаре в среднем на два дня.

### Заключение

Однозначно, данное исследование и методика применения на практике бактериологического исследования посевов и антибиотикотерапии имеют положительные результаты. Разработанный алгоритм ведения пациентов, которым планируется хирургическое лечение в виде эвисцерации органов малого таза, обладает клинической значимостью. Целесообразно введение описанного алгоритма в повседневную практику хирургических отделений. 🙏

### Литература

1. Широкоград В.И. Хирургическое лечение местно-распространенных опухолей органов малого таза. М.: Медицина, 2008. 192 с.
2. Glynn-Jones R., Wyrwicz L., Tired E., et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2018; 5: 125–129.
3. Bricker E.M., Modlin J. The role of pelvic evisceration in surgery. Surgery. 1970; 30: 76–93.
4. Черный В.А., Кикоть В.А., Кононенко Н.Г. и др. Эвисцерация таза как способ повышения резектабельности запущенного рака прямой кишки. Вопросы онкологии. 1988; 2 (34): 220–228.
5. Hijazi Y., Gondal U., Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. Int. J. Surg. 2017; 39: 156–162.
6. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R., et al. Psychological prehabilitation before cancer surgery: a systematic review. Ann. Surg. Oncol. 2015; 22 (13): 4117–4123.
7. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология. М.: Медицина, 1994. 432 с.
8. de Almeida E.P.M., de Almeida J.P., Landoni G., et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. Br. J. Anaesth. 2017; 119 (5): 900–907.
9. Jeffery M., Hickey B.E., Hider P.N., See A.M. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 2016 (11): CD002200.
10. Robertson G., Lopes A., Benyon G. The rectal resection. Brit. J. Obstet. Gynecol. 1994; 101: 529–531.
11. Matthews C.M., Morris M., Burke T.W. The method of rectal resection. Obstet. Gynecol. 1991; 78: 879–889.

### The Role of Preliminary Antibacterial Sanitation in the Preoperative and Postoperative Periods in the Evisceration of Pelvic Organs in Cancer Patients

R.A. Murashko, PhD, R.V. Konkov, D.V. Khoreva

Krasnodar Clinical Oncological Dispensary No. 1

Contact person: Daria V. Khoreva, gorbachukd@mail.ru

*The article determines the effectiveness of the use of crops on bacterial flora and subsequent antibiotic therapy in the preoperative and postoperative periods during evisceration of pelvic organs in cancer patients.*

**Keywords:** evisceration, cancer of the pelvic organs



<sup>1</sup> Новороссийский онкологический диспансер № 3

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет

<sup>3</sup> Медицинский институт Бурятского государственного университета им. Доржи Банзарова

<sup>4</sup> Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ

<sup>5</sup> Республиканский онкологический диспансер, г. Грозный

# Комбинированный скрининг цервикального рака – новые возможности и перспективы

М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Денисенко<sup>2</sup>, Т.Н. Чимитдоржиева, к.м.н.<sup>3,4</sup>, Х.У. Ахматханов, к.м.н.<sup>5</sup>

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, povonko@yandex.ru

Для цитирования: Леонов М.Г., Чимитдоржиева Т.Н., Ахматханов Х.У. Комбинированный скрининг цервикального рака – новые возможности и перспективы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-48-24-28

*Использование одноразового устройства Qvintip для самозабора влагалищного содержимого и питательной среды 199 (в качестве транспортной и накопительной жидкости) для клеточного материала и комбинированного исследования – жидкостной цитологии и ВПЧ-теста – значительно повышает охват населения, точность скрининга и позволяет провести отбор лиц в группу риска заболевания цервикальным раком.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, скрининг, ВПЧ-тест, цитологическое исследование, жидкостная цитология

## Введение

Несмотря на то что рак шейки матки является визуальной локализацией, отвечающей всем требованиям популяционного скрининга, он продолжает занимать лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных новообразований. Основными причинами поздней диагностики цервикального рака и неудач при проведении скрининга являются низкий охват населения профилактическими мероприятиями (менее 70%), несоблюдение стандартов обследования и межскрининговых интервалов в определенных возрастных группах, нерациональное использование диагностического, кадрового и финансового потенциала здравоохранения, ошибки цитологической диагностики и др. [1–3].

Существующий традиционный цитологический скрининг, предложенный Г. Папаниколау (1941) для диагностики рака шейки матки и широко используемый как в России, так и за рубежом, имеет свои ограничения. Чувствительность теста составляет не более 66–83%, а специфичность – 36–76,9% [4, 5]. С конца XX века во многих странах мира для цитологического скрининга стал использоваться

метод жидкостной цитологии. Он повышает точность диагностики предраковой патологии и рака шейки матки по сравнению с традиционным цитологическим методом: чувствительность – до 71–95%, специфичность – до 58–76% за счет концентрирования клеточного материала и получения монослойных морфологических препаратов [1, 6, 7].

В последние годы в научной литературе появились сообщения об использовании ВПЧ-тестирования (тестирования на вирус папилломы человека) для определения лиц группы повышенного риска возникновения цервикального рака при скрининговом обследовании. Это позволяет проводить углубленное обследование пациенток в выделенной группе риска, а не во всей популяции обследуемых, что дает возможность рационально использовать диагностический, кадровый и экономический потенциал здравоохранения. По данным научных исследований, чувствительность молекулярно-биологического теста на 40% выше, но несколько ниже его специфичность по сравнению с традиционным цитологическим методом [3, 4].

Использование комбинированного исследования (ВПЧ-тест и цитологический метод) улучшает диа-



гностику предраковых заболеваний и злокачественных новообразований, увеличивает межскрининговый интервал до пяти лет, повышает точность популяционного скрининга цервикального рака до 93,3% [8].

Из-за низкого охвата населения профилактическим обследованием описанные выше способы скрининговых программ не всегда повышают уровень диагностики рака шейки матки. Это обусловлено нежеланием женщин посещать врача акушера-гинеколога или смотровой кабинет, неприятными ощущениями при проведении гинекологического осмотра, религиозными и психологическими мотивами – все эти факторы в большинстве случаев являются основным препятствием для скрининга [9].

Для повышения охвата населения скрининговым обследованием применен способ самозабора биологического материала (влагилищного содержимого) для комбинированного исследования с использованием одноразового устройства Qvintip, предназначенного только для ВПЧ-тестирования (согласно инструкции), но не для цитологического исследования [4, 10].

*Цель работы* – повышение охвата женского населения и точности диагностики предраковой патологии и рака шейки матки при проведении скрининга.

## Материал и методы

Скрининговое обследование проведено в двух сельских горных районах Чеченской Республики – Итум-Калинском и Шаройском с большой удаленностью от республиканского центра (г. Грозный) – 73 и 70 км и низкой плотностью заселения – 5,1 и 5,7 чел./км<sup>2</sup> соответственно. Численность женского населения в этих районах – 4521 человек. В исследование включены 1803 женщины в возрасте 25–65 лет.

Для увеличения охвата населения скрининговым обследованием использован способ самозабора биологического материала (влагилищного содержимого) для комбинированного скрининга с использованием одноразового устройства Qvintip (производитель Argovix AB, Швейцария), зарегистрированного в Российской Федерации в 2019 г. Оно состоит из пластиковой палочки-аппликатора с отделяемым наконечником (пробозаборник), с помощью которого осуществляется взятие влагилищного содержимого (рис. 1). Его переносят в одноразовую пробирку с 4 мл питательной среды 199. Все обследуемые женщины были ознакомлены с правилами использования одноразового устройства Qvintip.

Для повышения точности диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в работе выполнен комбинированный скрининг на основе молекулярно-биологического (ВПЧ-тест на 14 генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-й) и цитологического (жидкостная цитология) исследований. В качестве транспортной и накопительной среды использована питательная среда 199. Самостоятельное взятие ма-



Рис. 1. Устройство Qvintip

териала женщины выполняли в домашних условиях, используя устройство Qvintip.

Критерии включения в исследование: возраст обследуемых от 25 до 65 лет; регистрация или проживание в статусе мигранта три и более лет в Чеченской Республике; отсутствие беременности на момент обследования; свободное владение чеченским или русским языком; добровольное информированное согласие на проведение обследования. Критерии исключения: отсутствие шейки матки вследствие проведенной операции (экстирпации матки); наличие беременности на момент проведения исследования; пороки развития половых органов (аплазия влагалища или матки); отсутствие половой жизни; стриктура влагалища; психические заболевания; некачественный забор материала, не позволяющий выполнить цитологическое исследование или ВПЧ-тестирование; большие раком шейки матки; больные с предраковыми заболеваниями шейки матки, проходящие лечение на момент взятия материала; использование влагилищных лекарственных препаратов, спермицидов или половая жизнь менее чем за семь дней до взятия материала для исследования. ВПЧ-тестирование проводилось с использованием диагностической системы careHPV, жидкостная цитология – автоматизированным методом на процессорах PrepMate и PrepStain.

Вычислен процент охвата женского населения скринингом и процент ВПЧ-инфицированных. ВПЧ-инфицированным женщинам и/или с патологическими цитологическими мазками проведено обследование у онкогинеколога (кольпоскопия, цитологическое исследование клеточного материала из цервикального канала и влагилищной порции шейки матки традиционным методом).

Традиционное цитологическое исследование проведено 359 обследуемым из группы риска. Исследовано 978 препаратов. Оценку полученных результатов проводили в соответствии с классификацией Bethesda System (2014).

Пациенткам с выявленной кольпоскопической патологией прицельно выполнялись радиоволновая петлевая биопсия, конизация или эксцизия шейки

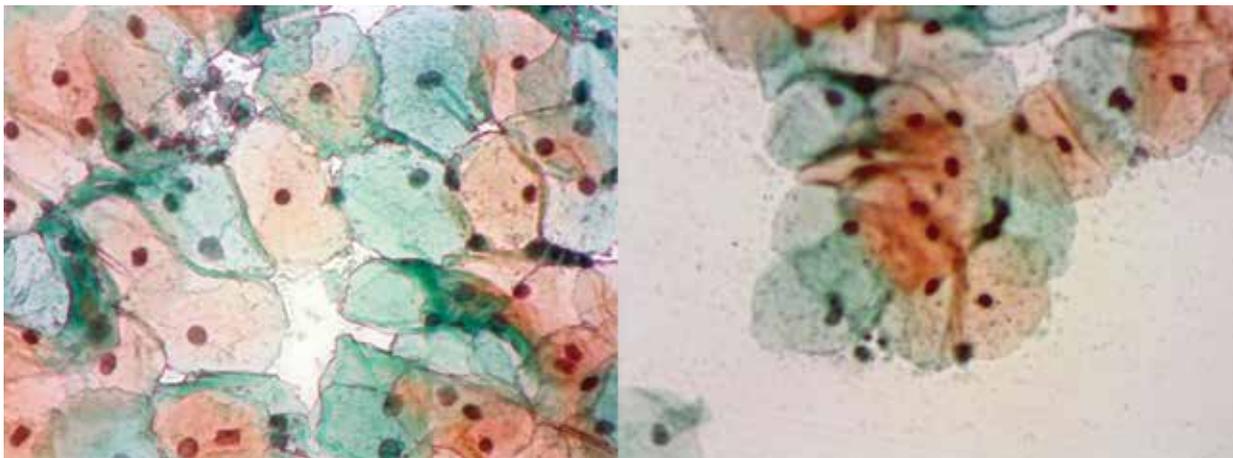


Рис. 2. Цитологические препараты, приготовленные из влагалищного содержимого, полученного способом самостоятельного забора. Метод жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199. Окраска по Папаниколау. Увеличение  $\times 20$

матки, при наличии полипа цервикального канала – полипэктомия и в перечисленных случаях – выскабливание цервикального канала. По общепринятой методике проведено 324 патологистологических исследования биопсийного материала.

Цитологические (29 препаратов, полученных методом жидкостной цитологии, 32 традиционных) и гистологические (96) препараты с интраэпителиальными плоскоклеточными повреждениями и наличием признаков злокачественности были консультированы в независимой научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». В работе учитывались только положительные результаты, полученные в этой лаборатории.

Для способа самозабора влагалищного содержимого рассчитаны чувствительность, специфичность, диагностическая точность, позитивное предиктивное значение, негативное предиктивное значение.

### Результаты и их обсуждение

В программе скрининга приняли участие 1803 женщины. Возраст обследуемых составил 25–65 лет, средний возраст –  $42,5 \pm 0,6$  года. Распределение по возрастным группам было следующим: 25–30 лет – 21,5%, 31–35 – 14,1%, 36–40 – 12,0%, 41–45 – 14,0%, 46–50 – 13,0%, 51–55 – 11,0%, 56–60 – 8,4%, 61–65 лет – 6,0%. Наибольшая часть обследуемых – 1084 (60,1%) – репродуктивного возраста: от 25 до 45 лет. Охват женского населения скринингом в возрастной группе 25–65 лет среди жительниц двух горных сельских районов составил 79,2%, что соответствует одному из критериев скрининга, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения (1968). Перед началом скрининга проводилась разъяснительная работа среди населения – информирование значительного количества женщин о важности проблемы рака шейки матки и роли ВПЧ в процессе канцерогенеза. Это позволило ликвидировать основную причину неудач скрининговых про-

грамм – низкий охват населения профилактическим обследованием. Важно отметить, что при использовании метода самозабора женщина самостоятельно получает влагалищный материал для исследования, при этом не посещая медицинскую организацию, это значительно снижает экономические затраты. Полученный биоматериал (влагалищное содержимое) использовался для комбинированного скрининга: молекулярно-биологического (ВПЧ-тестирование) и цитологического (жидкостная цитология).

Опыт отечественных ученых в жидкостной цитологии с применением в диагностике в качестве транспортной и накопительной жидкости питательной среды 199 позволяет повысить точность диагностики рака и предраковой патологии шейки матки в 1,8 раза, рака мочевого пузыря – в 1,3 раза и злокачественных новообразований при исследовании экссудатов – в 1,5 раза [10–12]. При проведении скрининга мы применили метод жидкостной цитологии, а не традиционное цитологическое исследование. Выбор метода жидкостной цитологии позволил повысить точность цитологической диагностики за счет стандартизации и снижения количества неудовлетворительных препаратов (рис. 2). Используемые среды для транспортировки, хранения и накопления клеточного материала (импортного производства) содержат спирты и формальдегиды, которые значительно изменяют морфологию клетки и затрудняют цитологическое исследование. Питательная среда 199, в состав которой входят неорганические соли, витамины, аминокислоты, сохраняет постоянство кислотно-щелочного равновесия, осмотического давления и обеспечивает клетки необходимыми питательными веществами. Среда может использоваться для транспортировки и накопления клеточных образцов, сохраняя их жизнеспособными при температуре  $+4^\circ\text{C}$  до шести суток без изменения морфологической структуры, и выпускается отечественной промышленностью.



Результаты морфологических исследований – жидкостной цитологии, традиционного цитологического и гистологического методов

Результаты исследования	Жидкостная цитология (скрининг – метод самозабора, 1803 женщины)	Традиционное цитологическое исследование (группа риска, 359 женщин)	Гистологическое исследование (группа риска, 359 женщин)
ASCUS	9	6	–
LSIL	2	3	2
HSIL	3	11	19
Рак	3	3	3
Всего предраковой патологии и рака	17	23	24

Для получения клеточного материала женщины производили забор влагалищного содержимого для комбинированного скрининга самостоятельно в домашних условиях с помощью устройства Qvintip, помещая его в пластиковую пробирку с 4 мл питательной среды 199.

Методом жидкостной цитологии выявлены следующие патологии: ASCUS – у девяти обследуемых, LSIL – у двух, HSIL – у трех, плоскоклеточный рак – у двух, аденокарцинома – у одной.

При ВПЧ-тестировании выявлено 359 (21,3%) инфицированных (группа риска), среди которых 17 – с клеточной патологией, диагностированной с помощью жидкостного метода. Все женщины прошли углубленное обследование – традиционное цитологическое исследование, кольпоскопию. При выявлении кольпоскопической патологии выполнялись биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала с последующим морфологическим исследованием.

В этой группе традиционным цитологическим методом диагностированы: ASCUS – в шести случаях, LSIL – в трех, HSIL – в 11, плоскоклеточный рак – в двух, аденокарцинома – в одном случае.

В группе из 1803 обследуемых предраковая патология и рак шейки матки при использовании способа самозабора влагалищного содержимого методом жидкостной цитологии были диагностированы в 17 случаях, а в группе риска из 359 женщин традиционным цитологическим методом – в 23 случаях. При использовании метода самозабора диагностика атипических клеток была выше, чем при традиционном, в 1,5 раза (9 и 6 соответственно). Интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения при самозаборе верифицированы в 2,8 раза реже, чем при традиционном (5 и 14 случаев соответственно). Частота диагностики рака была одинаковой при обоих методах цитологической диагностики – у трех обследуемых (плоскоклеточный рак – два, аденокарцинома – один случай). Все случаи рака были выявлены на I стадии опухолевого процесса (таблица).

Различия в уровне диагностики в сравниваемых методах объясняются тем, что при традиционном методе материал получали только у женщин, относящихся к группе риска, а не у всех проходящих скрининг. При самозаборе материал брался самостоятельно женщиной из влагалища, а при тра-

диционном способе – медицинским работником прицельно из влагалищной порции и цервикального канала. Нередко встречались случаи цервикального поражения шейки матки, и клеточный материал, содержащий клетки эндоцервикса, мог быть получен при самозаборе не во всех случаях. При этом даже в отсутствие изменения в цитограмме и при наличии предопухолевых изменений и опухолевого процесса ВПЧ-тест в 100% случаев был положительным.

По результатам гистологического исследования биопсийного материала псевдоэрозия выявлена в 108 случаях, лейкоплакия – в шести, полипы цервикального канала – в двух, LSIL – в двух, HSIL – в 19 (в том числе один случай *carcinoma in situ*), плоскоклеточный рак – в двух и аденокарцинома – в одном случае. В результате проведенного комплексного обследования 359 женщин из группы риска (ВПЧ-инфицированных и с выявленными среди них цитологическими изменениями) диагностировано 164 случая патологии, в том числе 140 фоновых и 24 предраковых заболевания и рака шейки матки (интраэпителиальные плоскоклеточные повреждения разной степени (в том числе *carcinoma in situ*) – 21, инвазивный рак (I стадия опухолевого процесса) – три). Чувствительность метода самозабора составила 71,4%, специфичность – 99,4%, диагностическая точность – 93,6%, позитивное предиктивное значение – 88,2%, негативное предиктивное значение – 98,2%. Выявляемость предраковой патологии и рака шейки матки – 13,8, в том числе рака шейки матки – 1,7 на 1000 обследуемых, а в группе риска (359 обследуемых) значительно выше – 64,1 и 8,4 на 1000 обследуемых соответственно.

Ретроспективное сравнение результатов 1000 традиционных мазков, полученных при оппортунистическом скрининге (по данным отчетов работы смотровых кабинетов), с результатами жидкостной цитологии, выполненной 1803 женщинам методом самозабора, показало, что способ самозабора и жидкостная цитология повышают точность диагностики предраковой патологии и рака шейки матки в 1,6 раза в сравнении с традиционным цитологическим методом (1,3 и 0,8% соответственно).

## Выводы

Предложенное техническое решение, заключающееся в использовании одноразового устройства Qvintip для самозабора влагалищного содержимого



и питательной среды 199 (в качестве транспортной и накопительной жидкости для клеточного материала) и комбинированного исследования – жидкостной цитологии и ВПЧ-теста, значительно повышает охват населения, точность скрининга и позволяет провести отбор лиц в группу риска заболевания цервикальным раком. Выполнение углубленного обследования только среди группы риска с использованием сложных дорогостоящих методов (кольпоскопия, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание полости матки

и цервикального канала, эксцизия шейки матки, морфологические и иммуноморфологические методы, компьютерная и магнитно-резонансная томография и др.) с привлечением высококвалифицированных специалистов (онкологов, онкогинекологов, акушеров-гинекологов, патоморфологов, врачей лучевой диагностики и др.), а не среди всей популяции женского населения имеет большое экономическое значение и позволяет рационально использовать диагностический и кадровый потенциал здравоохранения. ☺

## Литература

1. Леонов М.Г., Мурашко Р.А., Порханова Н.В. и др. Скрининг и цитологическая диагностика рака шейки матки. Пособие для врачей. Новороссийск: Новороссийская типография, 2018. 40 с.
2. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки. Факторы риска, скрининг. Практическая онкология. 2002; 3 (3): 156–165.
3. Обязательные формы предрака и инвазивный рак шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАН В.И. Краснопольского. М.: СИМК, 2017. 160 с.
4. Ахматханов Х.У. Создание модели скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2021. 213 с.
5. Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Архангельская П.А. и др. Возможности оценки прогноза развития преинвазивных неоплазий шейки матки с помощью новейших молекулярно-биологических методов. Вопросы онкологии. 2016; 62 (3): 397–400.
6. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас. Под ред. И.П. Шабаловой, К.Т. Касоян. 4-е изд., испр. и дополн. М. – Тверь: Триада, 2016. 320 с.
7. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012. 288 с.
8. Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16 (2): 63–71.
9. Леонов М.Г., Тхагапсо А.А., Ершова Я.Х.-Б. Способ цитологической диагностики рака мочевого пузыря. Патент на изобретение № 2547567 от 12.03.2015.
10. Аполихина И.А., Баширова Л.К., Летникова Л.И. и др. Оценка инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области с использованием диагностического теста самозабора материала. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 98–103.
11. Леонов М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (на модели Краснодарского края): дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2011. 352 с.
12. Беляева С.А. Современные возможности совершенствования диагностики рака и его рецидивов: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2018. 203 с.

## Combined Cervical Cancer Screening – New Opportunities and Prospects

M.G. Leonov, PhD<sup>1, 2</sup>, A.V. Denisenko<sup>2</sup>, T.N. Chimitdorzhieva, PhD<sup>3, 4</sup>, H.U. Akhmatkhanov, PhD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Novorossiysk Oncological Dispensary No. 3

<sup>2</sup>Kuban State Medical University

<sup>3</sup>Medical Institute of Dorzhi Banzarov Buryat State University

<sup>4</sup>N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude

<sup>5</sup>Republican Oncological Dispensary, Grozny

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

*The use of a disposable Qvintip device for self-sampling of vaginal contents and nutrient medium 199 (as a transport and storage fluid) for cell material and a combined study – liquid cytology and HPV test – significantly increases the coverage of the population, the accuracy of screening and allows the selection of persons at risk of cervical cancer.*

**Keywords:** cervical cancer, screening, HPV test, cytological examination, liquid cytology

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



<sup>1</sup> Клиника Башкирского государственного медицинского университета

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет

# Радиоизотопная визуализация медиастинальных форм В-клеточной лимфомы и дифференциальная диагностика патологически измененных участков прилежащей легочной паренхимы методами ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI

М.М. Хафизов<sup>1, 2</sup>, Д.Э. Байков, д.м.н.<sup>1, 2</sup>, Л.Р. Ахмадеева<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Мунавис Мунависович Хафизов, munavis.khafizov@gmail.com

Для цитирования: Хафизов М.М., Байков Д.Э., Ахмадеева Л.Р. Радиоизотопная визуализация медиастинальных форм В-клеточной лимфомы и дифференциальная диагностика патологически измененных участков прилежащей легочной паренхимы методами ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 30–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-48-30-33

*Неходжкинские лимфомы составляют 3% всех видов рака и занимают шестое место по частоте среди женщин и седьмое среди мужчин. Существующие трудности в своевременном и качественном выявлении данных заболеваний, их дифференциальная диагностика по данным методов лучевой диагностики обуславливают необходимость применения радиоизотопных методов исследования.*

**Цель исследования** – сравнить диагностические возможности визуализации медиастинальных форм лимфом по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с применением <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы (<sup>18</sup>F-ФДГ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), с <sup>99m</sup>Tc-MIBI, их роль в дифференциальной диагностике патологически измененных участков прилежащей легочной паренхимы.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ радионуклидных исследований четырех пациентов с медиастинальной формой диффузной В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с наличием зон легочной консолидации в прикорневых областях легких. Всем пациентам проводились ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI.

**Результаты.** При проведении настоящего исследования выявлено, что ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ имеют сопоставимую чувствительность в диагностической оценке пациентов с медиастинальными лимфомами. Однако поглощение <sup>18</sup>F-ФДГ опухолевыми лимфоидными тканями было значительно выше по сравнению с накоплением <sup>99m</sup>Tc-MIBI, а выявленные очаги отчетливо дифференцировались от прилежащих тканей средостения и легких.

**Заключение.** ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI может быть полезна в обнаружении, дифференциальной диагностике медиастинальных лимфом, а также может рассматриваться как альтернатива, когда проведение ПЭТ невозможно. Однако лучшая визуализация метаболической активности образования имеет большее прогностическое значение, например, в оценке динамики химиотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, радионуклидная диагностика, ПЭТ, ОФЭКТ, В-клеточная лимфома

## Введение

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 545 000 новых случаев и 260 000 смертей от неходжкинской лимфомы [1]. Неходжкинские лимфомы занимают

11-е место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и 11-е место по смертности от онкологических заболеваний в 2020 г. [2]. В последние десятилетия темпы роста заболеваемости и смертности



ускорились. По прогнозам, к 2040 г. число случаев заболевания неходжкинскими лимфомами возрастет примерно до 778 000 [3]. В Российской Федерации с 2012 по 2020 г. смертность от всех злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани выросла на 16%. На их долю приходится 5% регистрируемых в течение года опухолей у мужчин и 4,6% – у женщин. Эти заболевания являются причиной около 5% случаев смерти от злокачественных новообразований [4–7]. На долю неходжкинских лимфом приходится 60% от всех лимфом, самыми частыми ее вариантами являются крупноклеточная В лимфома и В-клеточная фолликулярная лимфома, встречающиеся в этой группе в 33 и 22% случаев соответственно [8]. До внедрения в широкую практику радиоизотопных методов диагностики стадирование лимфом, как правило, осуществлялось на основании результатов клинического исследования, данных компьютерной томографии и пункционной биопсии. При этом диагностические возможности компьютерной томографии ограничены при визуализации лимфатических узлов нормальных размеров. Более того, при увеличении лимфатических узлов до 2 см вероятность специфического поражения составляет всего 50%, а увеличение более 3 см почти в 25% случаев связано с их доброкачественной гиперплазией [9]. Экстранодальные формы лимфом с поражением легочной ткани могут имитировать такие лучевые признаки воспалительных состояний легкого, как изменения по типу «матового стекла», зоны консолидации, перибронхиальные наложения, выпот в плевральной полости, возникающий либо в результате прямого поражения, либо в результате лимфатической обструкции, исходящей из лимфатических узлов, что в свою очередь также затрудняет диагностику. Появление в повседневной клинической практике современных неинвазивных радионуклидных методов диагностики, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ), и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющих одновременно выявить как патофизиологические, так и рентгеноморфологические нарушения, привело к существенному увеличению выявляемости и повышению точности стадирования неопластических процессов у большинства онкологических пациентов, а многочисленные исследования указывают на целесообразность использования методов ядерной медицины для определения степени распространенности лимфопролиферативных заболеваний, оценки эффективности проводимого лечения, определения показаний к лучевой терапии и подтверждают прогностическое значение их применения [8, 10–13]. Однако повсеместное использование позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) ограничено высокой стоимостью исследования и недостаточным количеством ПЭТ-центров. Вместе с тем возможности использования ОФЭКТ/КТ в клинической онкологии, в отличие от ПЭТ/КТ, изучены значительно хуже, и это при том, что

в целом оснащенность аппаратами ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ существенно выше. Так, на 2015 г. в Российской Федерации находилось 54 ПЭТ-сканера, тогда как количество гамма-камер ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ составляло 282 [14, 15].

### Материал и методы

В данной работе были проанализированы исследования четырех пациентов медиастинальной формой диффузной В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности. Всем пациентам проводились исследования в режиме позитронно-эмиссионной томографии с использованием радиофармпрепарата (РФП)  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и ОФЭКТ/КТ с применением  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. ПЭТ/КТ-сканирование с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ проводилось в режиме Whole Body спустя 60–90 минут после введения РФП в дозе 370–480 МБк. При анализе полученных изображений визуально оценивалась интенсивность накопления РФП по цветовым шкалам, а также осуществлялся полуколичественный подсчет стандартизированного уровня накопления РФП –  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . Зоной интереса являлась сферическая область диаметром 1,0 см, расположенная в наиболее активной части образования. При проведении ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI радиофармпрепарат вводился в количестве 700 МБк. Спустя 20 минут после введения пациентам проводилось исследование в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на гибридном аппарате по циркулярной орбите в 128 проекциях с экспозицией 30 секунд в матрице  $128 \times 128$  с последующей бесконтрастной мультиспиральной компьютерной томографией грудной клетки. Для полуколичественной оценки уровня накопления РФП в патологическом очаге выбирались две зоны интереса сферической формы диаметром 1,0 см. Первая зона интереса соответствовала наиболее активной части объемного образования, а вторая отмечалась на симметричном участке неизменной паренхимы легкого. Измеряли число зарегистрированных фотонов в зонах интереса (counts) и рассчитывали количественный показатель аккумуляции РФП в патологическом очаге, выраженный в процентах. Компьютерная томография проводилась с использованием 16-срезового компьютерного томографа. Параметры сканирования органов грудной клетки: напряжение на трубке 120 кВ, ток в трубке 200 мА, толщина среза 1,25 мм. Исследования выполнялись при положении пациента лежа на спине с запрокинутыми вверх руками. Полученные данные радиоизотопных исследований и компьютерной томографии совмещались и анализировались в аксиальных, коронарных и сагиттальных проекциях. На полученных срезах визуально оценивались характер накопления и распределения РФП, локализация и размеры очагов гиперфиксации при их наличии.

### Результаты и обсуждение

ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI активно используется в кардиологии, эндокринологии, но ее роль в ядерной онкологии точно не установлена. В этом исследовании



Показатели аккумуляции радиофармпрепарата в зонах интереса по данным ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ

Номер исследования	ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup> Tc-MIBI		Показатель перфузии в патологическом очаге, выраженный в процентах	ПЭТ/КТ с <sup>18</sup> F- фтордезоксиглюкозой
	Показатель аккумуляции РФП в зоне консолидации (counts)	Показатель аккумуляции РФП на симметричном участке неизменной ткани (counts)		
1	457,73	171,12	267,49%	16,60
2	372,51	201,41	184,95%	25,67
3	298,23	198,77	150,03%	22,46
4	535,73	190,23	281,62%	19,17

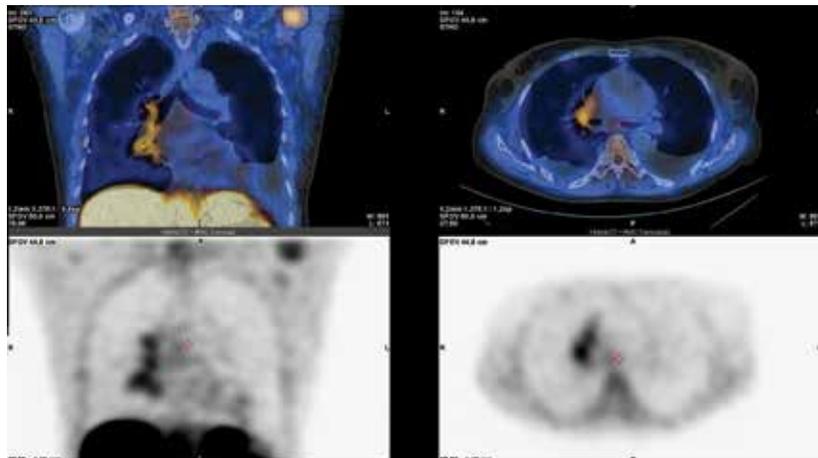


Рис. 1. Пациент А., 57 лет. Диагноз: медиастинальная форма диффузной В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности. На представленных ОФЭКТ-срезах с <sup>99m</sup>Tc-MIBI в коронарной и аксиальной проекциях визуализируется зона гиперфиксации РФП в области корня правого легкого, при сопоставлении с данными компьютерной томографии соответствующая увеличенным лимфатическим узлам

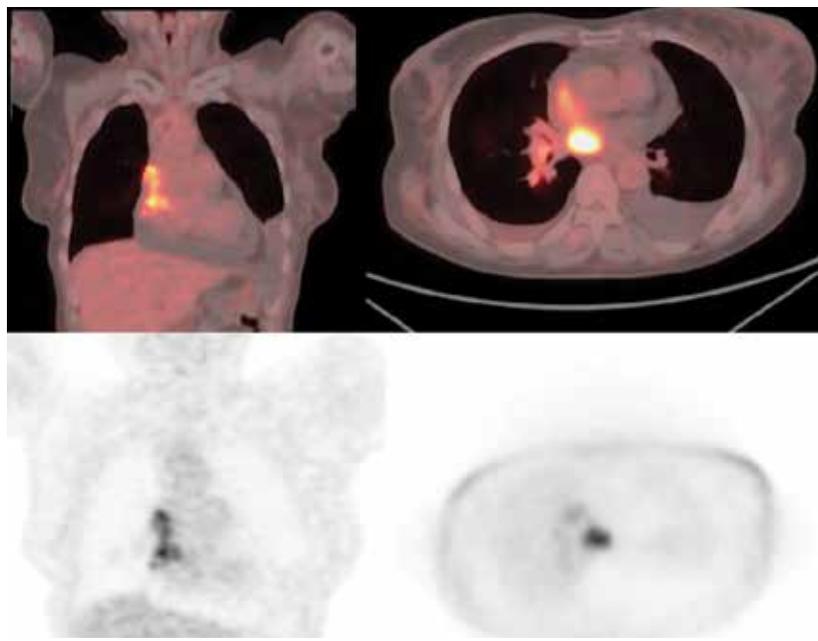


Рис. 2. Тот же пациент, что и на рис. 1. На представленных ПЭТ-срезах с <sup>18</sup>F-ФДГ в коронарной и аксиальной проекциях визуализируется аналогичная зона гиперфиксации РФП в области корня правого легкого, с более интенсивным накоплением РФП в лимфатическом узле бифуркационной группы по сравнению с ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI

мы сравнили результаты ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ у четырех пациентов с гистологически верифицированной медиастинальной формой диффузной В-клеточной лимфомы. Был произведен количественный анализ ОФЭКТ- и ПЭТ-изображений в областях интереса (рис. 1, 2). Количественную оценку степени накопления радиофармпрепарата проводили путем расчета соотношения аккумуляции в патологическом очаге и здоровой ткани, их значения представлены в таблице.

Исходя из полученных данных, диагностическая чувствительность визуализации обоих методик в представленных случаях составила 100%. Однако количественный анализ аккумуляции <sup>99m</sup>Tc-MIBI и <sup>18</sup>F-ФДГ в зонах интереса показал, что поглощение <sup>18</sup>F-ФДГ было значительно ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с поглощением <sup>99m</sup>Tc-MIBI (2,2 против 13,3), что указывает на высокий метаболизм глюкозы в пораженных лимфатических узлах. Кроме того, совмещение ПЭТ- и ОФЭКТ-изображений с данными компьютерной томографии одинаково позволяет визуально разграничить пораженные лимфатические узлы средостения от соседних анатомических структур и патологически измененных участков прилежащей легочной паренхимы – ателектазов или постобструктивной пневмонии вследствие обструкции дыхательных путей увеличенными лимфатическими узлами.

### Заключение

Таким образом, ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI может позволить осуществить дифференциальную диагностику медиастинальных форм В-клеточной лимфомы, обладая большей доступностью, относительной легкостью проведения и существенно меньшими затратами на исследование по сравнению с ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, при сопоставимой с ней чувствительности. Отсюда появляются основания рекомендовать ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI пациентам с целью выявления, проведения дифференциальной диагностики при подозрении на медиастинальную лимфому, в случаях, когда ПЭТ недоступна. Однако существенно меньшее в сравнении с <sup>18</sup>F-ФДГ поглощение <sup>99m</sup>Tc-MIBI опухолевыми лимфоидными тканями может явиться некоторым ограничением в дифференциальной диагностике заболеваний методом ОФЭКТ. Для уточнения диагностического и прогностического значения ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI необходимы дальнейшие исследования на более многочисленных группах пациентов. ☺



## Литература

1. Frampas E. Lymphomas: basic points that radiologists should know. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013; 94 (2): 131–144.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
3. Chu Y., Liu Y., Fang X., et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front. Oncol.* 2023; 2 (13): 1059914.
4. Улумбекова Г.Э., Петрачков И.В. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах: смертность, заболеваемость, ресурсы и организация медицинской помощи с учетом пандемии COVID-19. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2022; 8 (2): 22–47.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
6. Чанчикова Н.Г., Дудникова Е.А., Карлова Е.А. и др. Возможности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике и стадировании лимфом. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (1).
7. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 912 с.
8. Чанчикова Н.Г., Дудникова Е.А., Карлова Е.А. и др. Возможности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике и стадировании лимфом. *Вопросы онкологии*. 2019; 1.
9. Kwee T.C., Kwee R.M., Nievelstein R.A. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008; 111: 504–516.
10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гершанович М.Л. Значение радионуклидной визуализации костного мозга и селезенки в выборе лечебной тактики и топометрической подготовке больных лимфомой Ходжкина к облучению. *Вопросы онкологии*. 2002; 48: 193.
11. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1844–1854.
12. Hutchings M., Loft A., Hansen M., et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006; 91: 482–489.
13. Elstrom R.L., Leonard J.P., Coleman M., et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1770–1773.
14. Israel O., Goldsmith S.J. Hybrid SPECT/CT imaging in clinical practice. Chapter 12: 197–208.
15. Кумар А., Киреев В.С. Обзор российского рынка ядерной медицины. *Фундаментальные исследования*. 2018; 2: 134–138.

### Radioisotope Visualization of Mediastinal Forms of B-Cell Lymphoma and Differential Diagnosis of Pathologically Changed Areas of the Adjacent Pulmonary Parenchyma by PET/CT with $^{18}\text{F}$ -FDG and SPECT/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

М.М. Khafizov<sup>1,2</sup>, D.E. Baikov, PhD<sup>1,2</sup>, L.R. Akhmadeeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Bashkir State Medical University Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University

Contact person: Munavis M. Khafizov, munavis.khafizov@gmail.com

*Non-Hodgkin's lymphomas account for 3% of all cancers and rank sixth in frequency among women and seventh among men. The existing difficulties in the timely and high-quality detection of these diseases, their differential diagnosis according to the methods of radiation diagnostics, necessitate the use of radioisotope research methods.*

**Purpose of the study** – to compare the diagnostic possibilities of visualization of mediastinal forms of lymphomas according to positron emission and computed tomography (PET/CT) using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) and single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography (SPECT/CT) with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, their role in the differential diagnosis of pathologically altered areas of the adjacent lung parenchyma.

**Material and methods.** A retrospective analysis of radionuclide studies of 4 patients with a mediastinal form of diffuse B-cell lymphoma of a high degree of malignancy with the presence of zones of pulmonary consolidation in the hilar areas of the lungs was carried out. All patients underwent PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG and SPECT/CT with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI.

**Results.** The present study found that SPECT/CT with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG have comparable sensitivity in the diagnostic evaluation of patients with mediastinal lymphomas. However, the uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG by tumor lymphoid tissues was significantly higher compared to the accumulation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and the detected foci were clearly differentiated from the adjacent tissues of the mediastinum and lungs.

**Conclusions.** The present study found that SPECT/CT with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG have comparable sensitivity in the diagnostic evaluation of patients with mediastinal lymphomas. However, the uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG by tumor lymphoid tissues was significantly higher compared to the accumulation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and the detected foci were clearly differentiated from the adjacent tissues of the mediastinum and lungs.

**Keywords:** computed tomography, radionuclide diagnostics, PET, SPECT, B-cell lymphoma



<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

<sup>3</sup> Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН

# Подавление злокачественных опухолей внутриклеточными понижающими уровень натрия препаратами

Р.А. Зуков, д.м.н.<sup>1,2</sup>, Т.Н. Замай, д.б.н.<sup>1,3</sup>, А.В. Крат, к.м.н.<sup>1,2</sup>,  
О.С. Коловская, д.б.н.<sup>1,3</sup>, Г.С. Замай, к.б.н.<sup>1,3</sup>, Н.А. Лузан<sup>1</sup>,  
В.Д. Федотовская<sup>1,3</sup>, А.А. Кошманова<sup>1</sup>, К.А. Лукьяненко<sup>1,3</sup>,  
И.А. Щугорева, к.х.н.<sup>1,3</sup>, И.П. Сафонцев, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Ю.С. Пац, к.м.н.<sup>1</sup>,  
С.С. Замай, к.ф-м.н.<sup>3</sup>, А.С. Кичкайло, д.б.н.<sup>1,3</sup>

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, priem@onkolog24.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Замай Т.Н., Крат А.В. и др. Подавление злокачественных опухолей внутриклеточными понижающими уровень натрия препаратами. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 34–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-48-34-43

*Объем клеток является важным параметром, управляющим ее функциональным состоянием. В работе проведена экспериментальная проверка гипотезы о возможности с помощью препаратов, изменяющих клеточный объем, манипулировать скоростью роста опухоли.*

**Материал и методы.** Исследования проведены *in vivo* на модели асцитной карциномы Эрлиха и *in vitro* на первичной культуре рака легкого. В качестве препаратов, изменяющих объем клеток, использовали фуросемид, оуабаин, инсулин и 2,7%-ный раствор NaCl. Адресную доставку фуросемида с целью предотвращения побочных эффектов осуществляли с помощью липосом, нагруженных фуросемидом и функционализированных аптамером LC17, селективным клеткам рака легкого.

**Результаты.** Эксперименты *in vivo* показали, что препараты, увеличивающие объем клеток (инсулин и оуабаин), провоцируют рост асцитной опухоли и, наоборот, препараты, уменьшающие размер клеток (2,7%-ный раствор NaCl и фуросемид), подавляют рост асцитной карциномы Эрлиха. В опухолях у мышей, которым вводили фуросемид, доля апоптотических и некротических клеток возрастала в 1,5 раза, тогда как инсулин не изменял долю клеток в состоянии апоптоза и некроза. Адресная доставка фуросемида в липосомах, функционализированных аптамером к раку легкого *in vitro*, вызывала массовую гибель клеток рака легкого человека, не влияя при этом на нормальные гепатоциты мыши.

**Заключение.** Новой стратегией лечения канцерогенеза может стать прямое или косвенное манипулирование уровнем внутриклеточного натрия в опухолевой клетке с помощью фармакологических препаратов.

**Ключевые слова:** объем клетки, фуросемид, аптамеры, адресная доставка, асцитная карцинома Эрлиха, рак легкого

## Введение

Одной из наиболее важных констант, управляющих метаболизмом клетки, является ее объем. Изменение объема клетки зачастую влечет за собой нарушение ее функционального состояния. В частности, увеличение объема клетки до строго определенных размеров активирует в ней процессы пролиферации, причем это относится как к нормальной, так и к патологической

клетке [1]. Увеличение объема клетки, спровоцированное ингибированием K<sup>+</sup>-каналов, активацией Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обмена и Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-котранспорта, вызывает ее переход из стадии G1 в стадию S. Гипертоническое сжатие клетки, наоборот, ингибирует процессы пролиферации и стимулирует дифференцировку и апоптоз [2]. Таким образом, можно предположить, что индукторами апоптоза являются агенты, уменьшающие объем



клетки, а индукторами пролиферации (митогенными факторами) – агенты, увеличивающие ее объем.

В норме клетки отвечают на нарушения своего объема компенсаторной активацией мембранного транспорта и/или метаболических процессов, которые приводят к изменению в ней содержания осмолитов и возвращению объема клетки к нормальному состоянию покоя. Повреждение механизмов поддержания размеров клетки вследствие нарушения транспорта ионов приводит к неспособности клетки поддерживать внутриклеточный баланс ионов натрия, калия, хлора, кальция, водорода и, следовательно, воды. Опухолевая клетка является ярким примером повреждения механизмов поддержания ионного гомеостаза, приводящего к аномально высокому содержанию внутриклеточного натрия, увеличению размеров клетки и, как следствие, высокому неконтролируемому пролиферативному потенциалу. Содержание  $\text{Na}^+$  в клетке определяет в ней уровень pH и  $\text{Ca}^{2+}$ , величину мембранного потенциала, метаболизм, пролиферацию, миграцию, инвазию опухолевых клеток и, таким образом, метастазирование опухоли. Кроме того, высокий уровень внутриклеточного  $\text{Na}^+$  индуцирует воспалительную микросреду, которая еще в большей степени способствует прогрессированию опухоли [1, 2].

Таким образом, можно предположить, что прямое или косвенное манипулирование уровнем  $\text{Na}^+$  в опухолевой клетке, в том числе с помощью фармакологических препаратов, может стать новой стратегией лечения канцерогенеза, что уже показано несколькими исследованиями [3–5]. Для развития этой стратегии терапии канцерогенеза были использованы такие препараты, как оуабаин и фуросемид, изменяющие внутриклеточные концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и приводящие к нарушению объема клетки [4, 6]. Причем оуабаин и фуросемид оказывали на внутриклеточное содержание катионов натрия разнонаправленный эффект, что сопровождалось изменением уровня опухолевого роста.

Противоопухолевый эффект сердечного гликозида оуабаина – ингибитора  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы был связан с тем, что в результате подавления активного транспорта ионов натрия стимулировался цитотоксический приток  $\text{Na}^+$  в опухолевые клетки, что индуцировало их осмотический лизис [4]. Этот феномен был подтвержден в ретроспективном исследовании, показавшем улучшение выживаемости у онкологических больных, принимавших сердечные гликозиды [7]. Фуросемид, наоборот, уменьшает рост опухолевых клеток путем подавления активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC) [8]. С другой стороны, показано, что препараты, в частности инсулин, индуцирующий набухание клетки путем активации обмена  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  и симпорта  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , стимулируют суммарное накопление  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  в клетке [9], приводящее к активации пролиферации клеток *in vitro* и увеличению риска развития злокачественной опухоли *in vivo*. Механизм этой взаимосвязи еще до конца не понятен.

Несмотря на многообещающие результаты, показывающие, что манипуляция уровнем внутриклеточного натрия может способствовать подавлению опухоле-

вого роста, следует отметить, что применение этих препаратов вызывает системные нарушения ионного гомеостаза в организме в целом. Подобные нарушения приводят к неблагоприятным побочным эффектам, что делает актуальным разработку средств адресной доставки фуросемида в опухолевые клетки. Одними из наиболее подходящих средств адресной доставки таких препаратов являются аптамеры. Аптамеры – это РНК- или ДНК-олигонуклеотиды, получаемые с помощью технологии SELEX и способные связываться с любой заданной мишенью [10].

В данной работе *in vitro* и *in vivo* доказана возможность манипулировать скоростью роста опухоли с помощью препаратов, регулирующих клеточный объем. Кроме того, *in vitro* показано, что адресная доставка ингибитора  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорта фуросемида с помощью аптамеров вызывает гибель клеток рака легкого человека, но не влияет на жизнедеятельность нормальных гепатоцитов.

## Материал и методы

**Модель лечения опухоли.** Для исследований были использованы мыши-самцы ICR (Imprinting Control Region) в возрасте 6–7 недель, полученные из питомника Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово). Все исследования на животных были одобрены локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого и проводились в соответствии с принципами и протоколами, изложенными в Руководстве по уходу и использованию животных Национального института здравоохранения.

В качестве модели опухоли была взята асцитная карцинома Эрлиха. Для получения мышей с опухолью животным было трансплантировано по 3 млн асцитных клеток. Мыши были разделены на пять групп по десять животных в каждой. Ежедневно, начиная с пятого дня, каждой мышке внутривентриально вводили инсулин (первая группа), фуросемид (вторая группа), 2,7%-ный NaCl (третья группа), оуабаин (четвертая группа) или физиологический раствор (пятая контрольная группа). **Сбор асцитных клеток.** Асцитные клетки в полном объеме выделяли из брюшной полости мышей ICR на 13-е сутки после трансплантации асцитной аденокарциномы Эрлиха. Клетки трижды промывали раствором Хенкса, содержащим (мМ): NaCl – 140, KCl – 5,4,  $\text{CaCl}_2$  – 1,3,  $\text{MgSO}_4$  – 1,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  – 1,  $\text{NaHCO}_3$  – 1, глюкозу – 6, HEPES – 10. pH 7,2. Подсчет клеток проводили в камере Горяева.

**Получение первичной культуры рака легкого человека.** Первичную культуру клеток рака легкого человека получали из послеоперационного материала с одобрения этическим комитетом и информированного согласия пациента. Опухолевую ткань после хирургической резекции помещали в стерильную пробирку Falcon объемом 15 мл с 5 мл среды DMEM и с 5%-ным содержанием антибиотика-антимикотика. Через два часа ткань переносили в фосфатно-солевой буфер с добавлением 4%-ного раствора антибиотиков, где ее очищали от не-



кротической ткани и скоплений кровеносных сосудов, измельчали с помощью скальпеля и фильтровали через 70-микронное клеточное сито в стерильную пробирку. Клетки дважды промывали в фосфатно-солевом растворе с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение трех минут.

Полученный осадок ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере и наслаивали на среду для разделения лимфоцитов с целью обогащения культуры клеток рака легкого и удаления эритроцитов и тромбоцитов, после чего центрифугировали в течение десяти минут при 2000 об/мин. Клетки, находившиеся на границе среды для разделения лимфоцитов и фосфатно-солевого буфера, собирали и центрифугировали пять минут при 2000 об/мин. После центрифугирования супернатант удаляли, осадок переносили в культуральный флакон или чашки Петри с питательной средой и помещали в CO<sub>2</sub>-инкубатор.

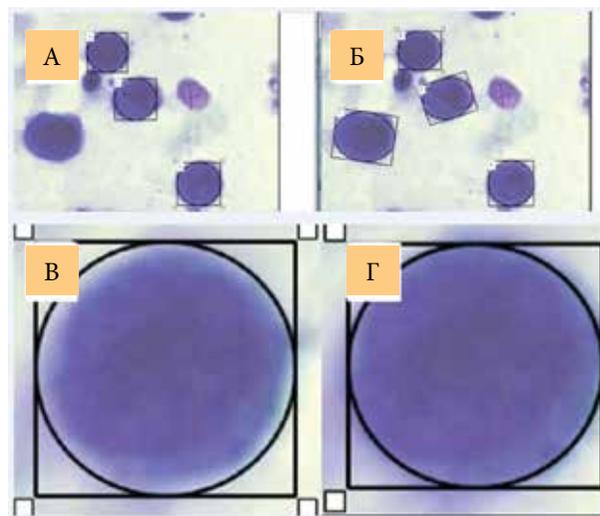
Через 24 часа клетки, прикрепившиеся ко дну, оставляли, а эритроциты и неприкрепившиеся клетки смывали фосфатно-солевым буфером, питательную среду обновляли. Культивирование проводили в течение двух-трех недель со сменой питательной среды каждые два-три дня по мере ее обеднения.

Для снятия клеток использовали раствор трипсин-ЭДТА (0,25%). После удаления питательной среды флаконы с культурой клеток промывали фосфатно-солевым буфером и наливали 2 мл раствора трипсина, после чего инкубировали семь минут. Открепившиеся клетки переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали три минуты при 2500 об/мин.

**Получение гепатоцитов.** Свежевыделенную печень мыши переносили в фосфатно-солевой буфер с добавлением 4%-ного раствора антибиотиков, где очищали от пленки и кровеносных сосудов, измельчали с помощью скальпеля и фильтровали через 70-микронное клеточное сито в стерильную пробирку. Клетки дважды промывали в фосфатно-солевом растворе с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение трех минут. Осадок гепатоцитов ресуспендировали в 1 мл питательной среды.

**Измерение апоптоза и некроза.** Жизнеспособность клеток определяли путем подсчета апоптотических и некротических клеток с помощью флуоресцентного микроскопа Axiostar plus (Carl Zeiss). Клетки инкубировали в течение десяти минут при комнатной температуре с флуоресцентными красителями Hoechst 33342 (Sigma, 2 мг/мл) и Propidium iodide (Sigma, 1 мг/мл). Долю живых клеток рассчитывали путем подсчета клеток с низким уровнем флуоресценции, апоптотических клеток – с более высоким уровнем синей флуоресценции, некротических клеток – проявляющих красную или красную и синюю флуоресценцию.

**Влияние фуросемида и инсулина на асцитные клетки *in vitro*.** Асцитные клетки в растворе Хенкса помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и фотографировали. Затем 0,005%-ный фуросемид в растворе Хенкса осторожно заливали под покровное стекло для замены раствора Хенкса, затем одни и те же клетки фотографировали каждые 30 секунд или



**Рис. 1.** Пример определения размера клеток: А – первый этап, автоматическое определение размеров с помощью программного обеспечения; Б – второй этап, ручная подстройка; В, Г – иллюстрация двух способов нарисовать эллипс, примерно совпадающий с клеточным контуром

одну минуту. Такая же процедура была проведена для изучения влияния инсулина на асцитные клетки. Концентрация инсулина в 100 мл составила 100 ед. ***In vitro* культивирование асцитных клеток.** Суспензию асцитных клеток из брюшной полости мышей на девятые сутки после трансплантации культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, L-глутамина, 10%-ным FBS в течение 24 часов при 37 °C с 5%-ным CO<sub>2</sub>. Клетки первичной культуры рака легкого человека и гепатоциты культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, L-глутамина, 10%-ным FBS в течение 24 часов.

**Приготовление мазков асцитных клеток для микроскопического исследования.** Мазки наносили на предметные стекла с помощью стеклянной лопатки, клетки фиксировали в метаноле в течение 5–7 минут, высушивали на воздухе, а затем окрашивали по Романовскому – Гимзе в течение десяти минут.

**Оценка размера клеток.** Размеры клеток оценивали по фотографиям мазков, сделанным на микроскопе Olympus. Изображения загрузились в специально созданное программное обеспечение, где осуществлялось первичное автоматическое распознавание клеток по фотографии. Затем были сформированы эллипсы, примерно совпадающие с контурами клеток (рис. 1). После этого размеры эллипсов изменяли вручную, чтобы добиться минимального отличия от реальных контуров ячеек. Радиусы эллипсов были сохранены для дальнейших расчетов. На основе данных, полученных по фотографиям, были построены гистограммы распределения клеток по размерам. Было сделано предположение, что если площадь клетки А превышает площадь клетки Б, то объем А-клетки превышает объем В-клетки. С помощью этого метода было измерено около 250 клеток в каждой экспериментальной группе.



Оценка адекватности способа измерения размера клетки. Очевидно, что существует как минимум два способа нарисовать эллипс, примерно совпадающий с контурами клеток: первый – клетка лежит полностью внутри эллипса; второй – внутри эллипса нет ничего, кроме клетки. Мы использовали оба метода для измерения размеров клеток и получили два типа гистограмм (рис. 2). При этом гистограммы имели одинаковый вид и все эффекты повторялись независимо от метода. В итоге был сделан вывод, что оба способа рисования эллипса эквивалентны и не влияют на описанный эффект.

Получение липосом. Для получения липосом использовали липидную смесь для приготовления липосом (Sigma-Aldrich), содержащую холестерин, L- $\alpha$ -фосфатидилхолин и стеариламин. Липосомы, получаемые с использованием данной смеси, предназначены для инкапсулирования широкого спектра гидрофильных и амфипатических молекул низко-, средне- и высокомолекулярных (включая пептиды, белки, олиго- и полинуклеотиды). Липосомы положительно заряжены и могут применяться для включения различных веществ в клетки. Молярное соотношение L- $\alpha$ -фосфатидилхолина, стеариламина и холестерина в смеси составляло 63:18:9 соответственно.

Липосомы готовили методом пленочной гидратации с последующей обработкой ультразвуком. Липиды растворяли в 5 мл хлороформ-метанольной смеси (3:1). Липидную пленку получали путем выпаривания растворителей на ротаторном испарителе. Высушенную липидную пленку гидратировали добавлением 50 мл фосфатного солевого раствора (pH 7,4) в течение десяти минут при комнатной температуре с последующей обработкой ультразвуком в ультразвуковой ванне в течение 30 минут при 25 °С. Полученные липосомы хранили при 4 °С.

Функционализация липосом аптамерами. Для функционализации липосом использовали аптамер к раку легкого LC17, меченный холестерином и флуоресцентной меткой FAM, в конечной концентрации 0,5 мкМ. Для встраивания аптамера липидный слой липосомы с аптамерами инкубировали при температуре 60 °С в течение одного часа, после чего сразу помещали на пять минут на ледяную баню для восстановления конформации аптамера.

Включение фуросемида в функционализированные аптамером LC17 липосомы. Липосомы добавляли к пятикратному объему фуросемида и оставляли на 12 часов на шейкере при температуре 4 °С для замены в них фосфатно-солевого буфера на краситель. Концентрация фуросемида при этом была максимально возможной. После загрузки фуросемида в липосомы раствор переносили в диализный мешок, который помещали в фосфатно-солевой буфер на два часа при температуре 4 °С для удаления избытка фуросемида, который не вошел в липосомы.

Результаты анализировали с помощью программ Statistica 7 и Origin 7.0. Проверка различий между наборами данных оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни.

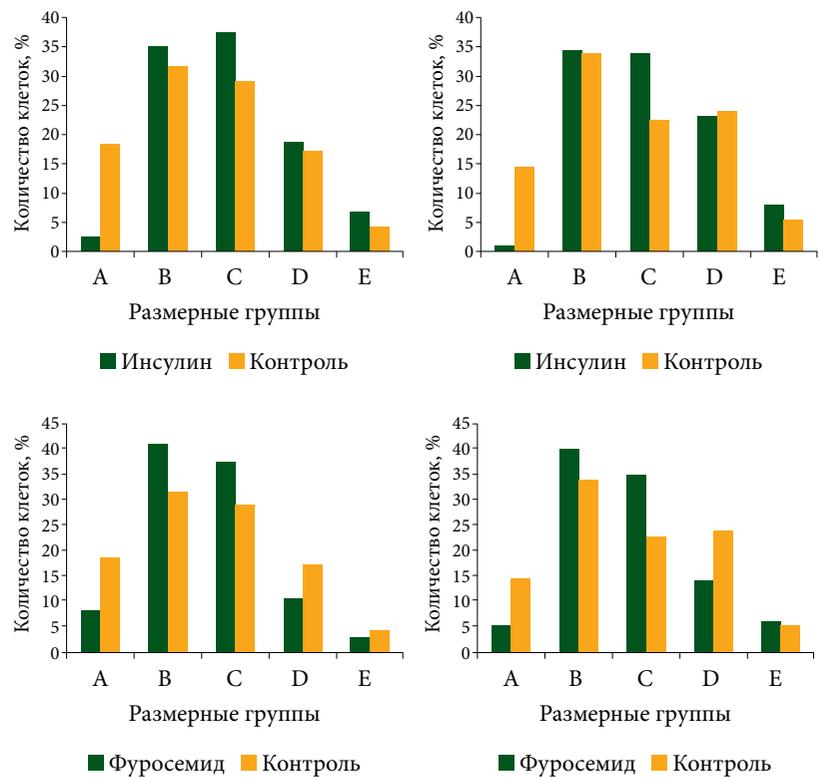


Рис. 2. Гистограммы распределения клеток по размерам асцитной аденокарциномы мышей разных экспериментальных групп, полученные двумя способами рисования эллипса, примерно совпадающего с контурами клеток

## Результаты и обсуждение

Была проведена экспериментальная проверка гипотезы о возможности манипулирования скоростью роста опухоли с помощью препаратов, регулирующих клеточный объем. Для этого в асцитную карциному Эрлиха вводили препараты, вызывающие разнонаправленные изменения клеточного объема. Эксперименты показали, что инсулин увеличивал объем клеток, при этом клетки повышали свой объем в течение трех минут, а затем стабилизировались. Инсулин действует посредством активации  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена и  $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспорта, что вызывает накопление натрия и хлора в клетке. Эффект фуросемида, подавляющего  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен и  $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспорт [11], был противоположным. Объем асцитных клеток уменьшался в течение 3–5 минут. На популяционном уровне инсулин и фуросемид действовали аналогично.

Известно, что даже незначительные колебания клеточного объема заметно меняют функциональное состояние клетки. В норме клетка имеет множество различных механизмов стабилизации своего объема. Эти механизмы могут зависеть от энергии или от ее отсутствия. Увеличение клеточного объема активирует анаболические процессы и стимулирует пролиферацию клеток. И наоборот, уменьшение

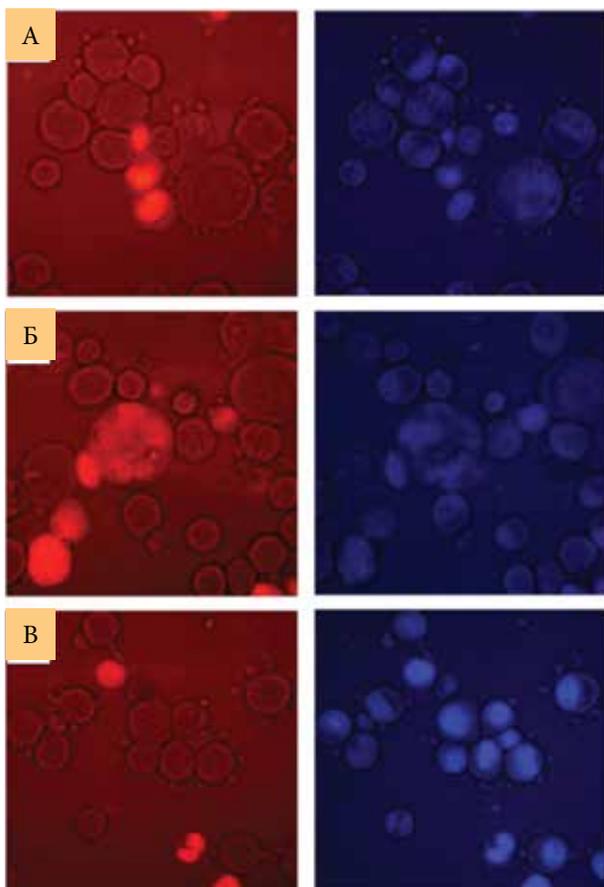


Рис. 3. Фотографии культур апоптотических и некротических асцитных клеток *in vitro* после 24-часовой инкубации: А – с контрольной культурой клеток; Б – с инсулином (100 ед/мл); В – с 0,005%-ным фуросемидом

клеточного объема активирует катаболизм и апоптоз [12]. Следовательно, можно предположить, что, изменяя клеточный объем, можно контролировать рост клеточной популяции, в том числе и опухолевой. В частности, если увеличить объем асцитных клеток, это может вызвать ускорение развития карциномы Эрлиха. А также можно подавить рост опухоли за счет уменьшения объема асцитных клеток. Сначала это влияние было изучено на культурах клеток *in vitro*. Было показано, что после 24 часов инкубации асцитных клеток с 0,005%-ным фуросемидом количество апоптотических клеток резко увеличивалось (рис. 3, В). В то же время количество апоптотических клеток после инкубации с инсулином было несколько меньше, чем в контроле (рис. 3, Б).

Эффект, полученный *in vitro*, не всегда воспроизводится *in vivo*. Поэтому проверку полученного эффекта проводили *in vivo* на мышах с асцитной карциномой. Для этого использовали гипертонический 2,7%-ный раствор NaCl и фуросемид для подавления клеточного объема, а инсулин и оуабаин – для его увеличения. Результаты экспериментов подтвердили предположение о влиянии изменений объема клеток на рост

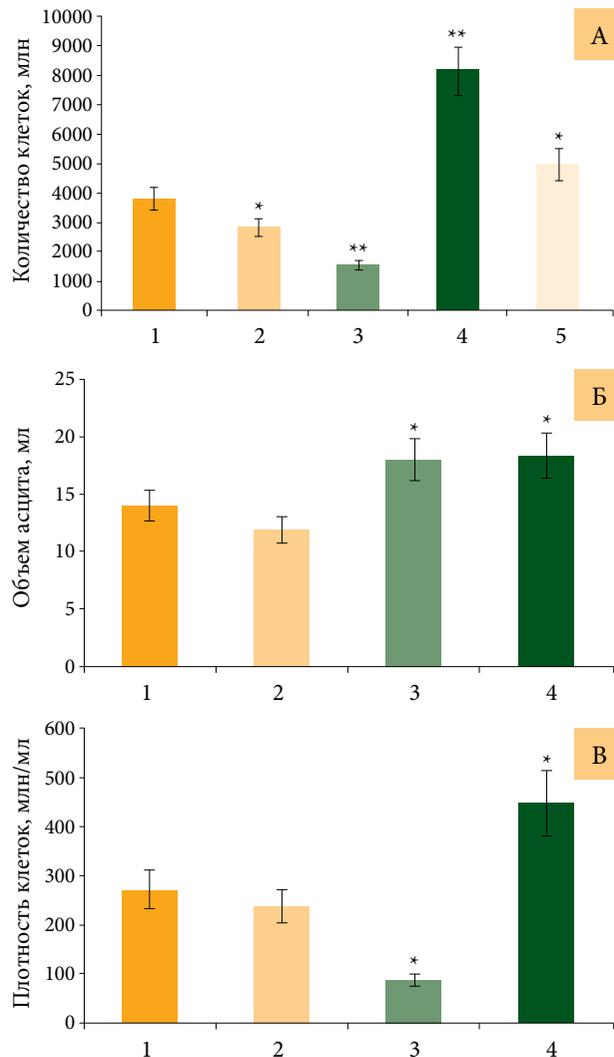


Рис. 4. Гистограммы влияния вводимых мышам веществ на разные параметры опухоли: А – влияние фуросемида, 2,7%-ного раствора NaCl, инсулина и оуабаина на размер опухоли; Б – влияние фуросемида, 2,7%-ного раствора NaCl и инсулина на объем асцита; В – влияние фуросемида и 2,7%-ного раствора NaCl на концентрацию асцитных клеток (1 – контроль, 2 – фуросемид, 3 – 2,7% NaCl, 4 – инсулин, 5 – оуабаин). Достоверность данных: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

опухоли. Так, в группах мышей, которым вводили фуросемид и 2,7%-ный раствор NaCl, количество асцитных клеток во всей опухоли по сравнению с контрольной группой снижалось на 26 и 59% соответственно (рис. 4). Введение инсулина или оуабаина приводило к увеличению количества асцитных клеток, превышающему уровень в контрольной группе, на 100 и 30% соответственно (рис. 4). При этом общий объем асцита у каждой мыши, получавшей фуросемид, уменьшался на 15%. Введение инсулина вызывало увеличение объема опухоли на 23%. Эти данные коррелировали с изменением количества асцитных клеток (рис. 4).

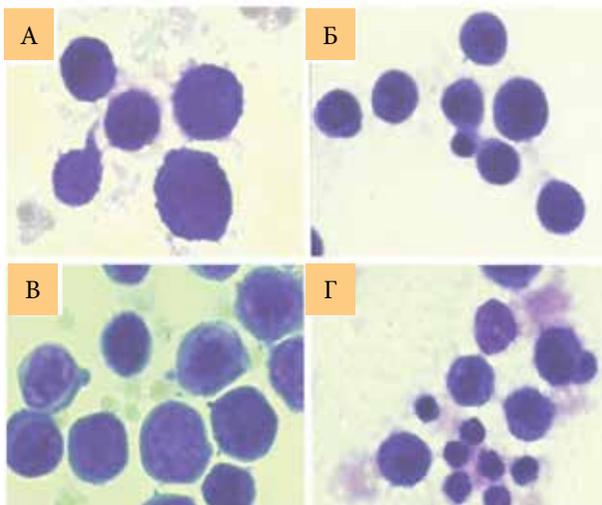


Рис. 5. Вид асцитных клеток, выделенных из брюшной полости животных, подвергавшихся различным видам терапии: А – введение инсулина; Б – введение 1 мл 2,7%-ного раствора NaCl, В – без лечения; Г – введение фуросемида

Хотя в группе мышей, которым вводили 2,7%-ный NaCl, количество асцитных клеток уменьшилось более чем в два раза, объем опухоли увеличился на 22% (рис. 4). При этом концентрация асцитных клеток в опухоли мыши резко изменялась в зависимости от введенного препарата. Так, под влиянием фуросемида концентрация клеток в асците снижалась на 15%, под действием инсулина повышалась на 46% (рис. 4). Но наиболее существенные изменения наблюдались при введении гипертонического раствора NaCl, что вызывало снижение концентрации асцитных клеток более чем в три раза (рис. 4).

При этом у мышей, которым вводили инсулин, клетки асцита были крупнее, чем в контрольной группе. Асцитные клетки, полученные из брюшной полости животных, получавших фуросемид и гипертонический раствор NaCl, имели меньший по сравнению с контролем размер (рис. 5).

Для более точной оценки влияния препаратов, изменяющих содержание внутриклеточного натрия, был определен индивидуальный объем клеток в популяции. Данные представлены в виде кривой распределения клеточного объема (рис. 6).

Всего было исследовано пять групп асцитных клеток в мазках в зависимости от их размера:

- 1) самые маленькие клетки (А) – до 2 отн. ед.;
- 2) мелкие клетки (В) – от 2 до 3 отн. ед.;
- 3) средние клетки (С) – от 3 до 4,2 отн. ед.;
- 4) большие клетки (D) – от 4,2 до 6,3 отн. ед.;
- 5) очень большие клетки (Е) – более 6,3 отн. ед.

Гистограмма распределения клеток по размерам при асцитной аденокарциноме по экспериментальным группам представлена на рис. 6.

При анализе распределения опухолевых клеток по размерам в разных экспериментальных группах было обнаружено, что в опухоли мышей, которым

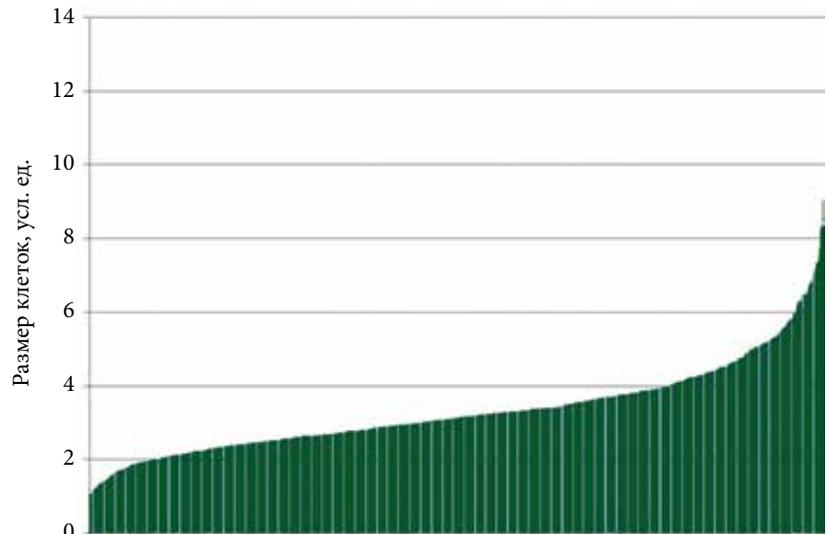


Рис. 6. Гистограммы объемного распределения клеток, все клетки были разделены на пять групп. Для описания размера клеток были использованы относительные единицы (пропорциональные площади клеток в мазке)

вводили инсулин, общее количество клеток из групп D и E было на 13% выше, чем в карциномах мышей, которым вводили фуросемид. Эти экспериментальные данные соответствовали нашему предположению, что увеличение объема клеток способствует стимуляции клеточного деления.

В целом результаты экспериментов показали, что в опухолях мышей, которым вводили фуросемид, присутствуют клетки меньшего объема, чем в контрольной и инсулиновой группе. Распределение клеточного объема под влиянием внутриклеточных натрий-изменяющих препаратов *in vivo* было аналогично кривым, полученным в тех же экспериментах *in vitro*. Для выяснения причин изменения скорости роста опухоли под влиянием различных препаратов была измерена доля апоптотических и некротических клеток в асцитной карциноме в каждой экспериментальной группе. Выявлено, что доля апоптотических и некротических клеток в опухолях мышей контрольной группы составляла 15%, введение инсулина существенно не изменило этот результат (рис. 7). В опухолях мышей, которым вводили фуросемид, доля апоптотических и некротических клеток возрастала до 47% (рис. 7). При этом инсулин увеличивал количество некротических клеток и уменьшал долю апоптотических. После введения фуросемида количество апоптотических и некротических клеток увеличивалось, причем доля апоптотических клеток возрастала многократно (рис. 7). Механизмы, регулирующие рост клеточной популяции *in vivo*, до сих пор недостаточно ясны. Однако известно, что функциональное состояние клетки напрямую зависит от ее объема [13]. В частности, увеличение клеточного объема стимулировало деление, а уменьшение размера клеток вызывало апоптоз [12]. Итак, можно предположить, что если уменьшить размер клеток *in vivo*, то это может затруднить клеточ-

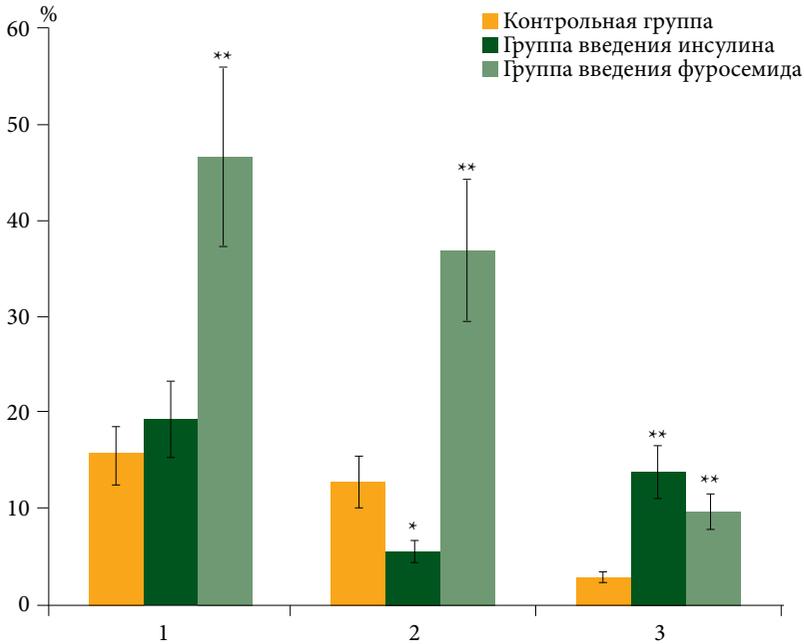


Рис. 7. Гистограмма распределения долей апоптотических и некротических клеток при введении мышам инсулина или фуросемида. 1 – суммарная доля апоптотических и некротических клеток; 2 – доля апоптотических клеток; 3 – доля некротических клеток. Достоверность данных: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

ную пролиферацию, включая популяции опухолевых клеток. Если вызвать увеличение объема клеток, то можно получить противоположный эффект. Была проведена экспериментальная проверка с использованием препаратов, которые могли вызывать противоположные изменения размеров клеток. Оубаин, фуросемид, 2,7%-ный раствор NaCl и инсулин изменяют внутриклеточную концентрацию катионов натрия и, таким образом, изменяют объем клетки. Оубаин является специфическим ингибитором  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, который повышает внутриклеточное содержание натрия и, следовательно, объем клетки [14, 15]. Эффект инсулина аналогичен гипосмотическому набуханию, он стимулирует увеличение клеточного объема за счет  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена и активации  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -симпорта [9]. Показано, что гиперинсулинемия вызывает повышенную смертность от рака поджелудочной железы [16], рака молочной железы [17] и рака прямой кишки [18].

Наоборот, фуросемид ингибирует  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен и  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -симпорт и, следовательно, вызывает уменьшение размера клеток [11]. А 2,7%-ный раствор NaCl уменьшает объем клеток, вызывая гипертонический шок клетки [19].

Петлевой диуретик фуросемид обычно назначают пациентам с отеком легких [6, 20]. Он действует на восходящую петлю Генле и блокирует белок-переносчик  $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$  (NKCC) [21, 22]. Недавно появились доказательства того, что NKCC играет важную роль в росте злокачественных опухолей. В частности, показано, что сверхэкспрессия NKCC может индуцировать пролиферацию опухолевых клеток [23, 24]. В низкодифференцированных клетках экспрессия  $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -котранспортера в три раза выше, чем в умеренно дифференцированных клетках аденокарциномы желудка [8]. Фуросемид в слабодифференцированных клетках блокирует NKCC и подавляет рост опухолевых клеток [8].

Проведенные нами эксперименты *in vivo* показали, что препараты, увеличивающие объем клеток, провоцируют рост асцитной опухоли и, наоборот, препараты, уменьшающие размер клеток, подавляют размножение аденокарциномы. Предположительная схема развития событий, приводящих к стимуляции или подавлению роста асцитной карциномы Эрлиха, представлена на рис. 8. В целом результаты показали, что введение в брюшную полость мышей с асцитной аденокарциномой Эрлиха препаратов, вызывающих набухание клеток, стимулировало рост опухоли. И наоборот, препараты, уменьшающие объем клеток, подавляли развитие рака. При этом основной причиной замедления роста опухоли под действием фуросемида является стимуляция апоптоза и некроза. Таким образом, результаты проведенных экспериментов открывают перспективы, позволяющие разработать новые способы подавления опухолевого прогресса с помощью препаратов, уменьшающих объем опухолевых клеток.

Таким образом, фуросемид является одним из перспективных препаратов терапии онкологиче-

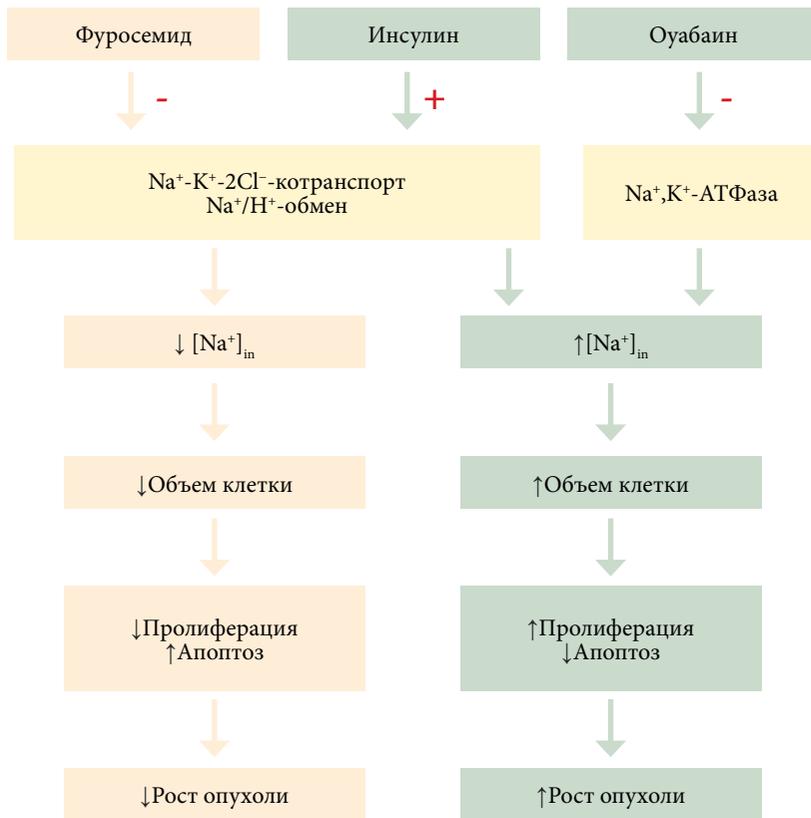


Рис. 8. Схема развития событий, приводивших к стимуляции или подавлению роста асцитной карциномы Эрлиха

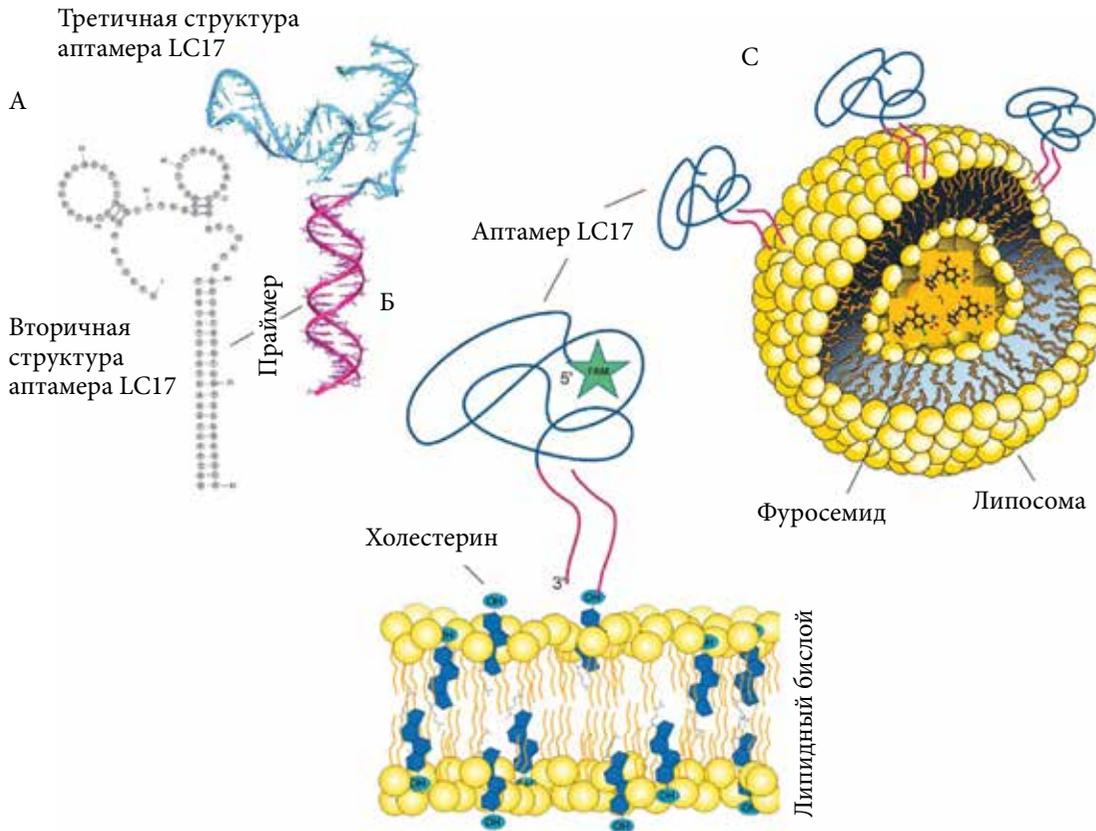


Рис. 9. Схема функционализации липосом аптамерами LC17: А – присоединение к аптамеру праймера, специфичного к ОН-группам холестерина; Б – присоединение аптамера LC17 к холестерину; В – общий вид липосомы, функционализированной аптамерами

ских заболеваний, подавляющий рост опухоли, что было показано не только *in vitro*, но и *in vivo*. В то же время многочисленные исследования свидетельствуют о том, что применение этого препарата при терапии онкологических больных не увеличивает продолжительность их жизни, хотя и подавляет рост опухоли. По-видимому, это связано с системным побочным эффектом фуросемида на уровне всего организма, поскольку фуросемид оказывает воздействие не только на клетки злокачественных опухолей, но и на нормальные клетки, вызывая в целом нарушение ионного гомеостаза в организме.

Следовательно, для подавления роста опухоли без проявления побочных эффектов необходима адресная доставка препаратов, изменяющих уровень внутриклеточного натрия. В качестве примера препарата для адресной доставки мы использовали фуросемид, блокирующий  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен и  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспорт. Для адресной доставки фуросемида были использованы липосомы, которые были нагружены этим препаратом и функционализированы аптамером, селективным к опухолевым клеткам. В качестве модели адресной терапии использовали клетки первичной культуры рака легкого человека. В качестве адресной распознающей молекулы использовали аптамер LC17, связанный с липосомами с помощью холестерина (рис. 9). Для доказательства специфичности аптамера

были взяты гепатоциты мыши, которые не являлись мишенью для этого аптамера.

Клетки рака легкого человека, к которым были добавлены (1) фуросемид (0,05%); (2) липосомы, нагруженные фуросемидом, но не функционализированные аптамером, и (3) липосомы, нагруженные фуросемидом и функционализированные аптамером LC17, в течение 24 часов культивировались в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе, после чего были исследованы с помощью проточной цитометрии. Исследования показали, что чистый фуросемид и липосомы, нагруженные фуросемидом и функционализированные аптамером LC17, вызывали массовую гибель клеток рака легкого человека (рис. 10). Гепатоциты, прокультивированные с липосомами, нагруженными фуросемидом и функционализированные аптамером LC17, специфичным только клеткам рака легкого, не изменяли своей жизнедеятельности.

### Заключение

В целом результаты исследований показали, что с помощью манипуляций размерами опухолевых клеток можно управлять скоростью роста опухоли. Фуросемид и гипертонический NaCl, уменьшающие клеточные размеры, подавляли рост асцитной карциномы Эрлиха, а инсулин и оуабаин, увеличивающие размеры опухолевых клеток, стимулировали ее рост

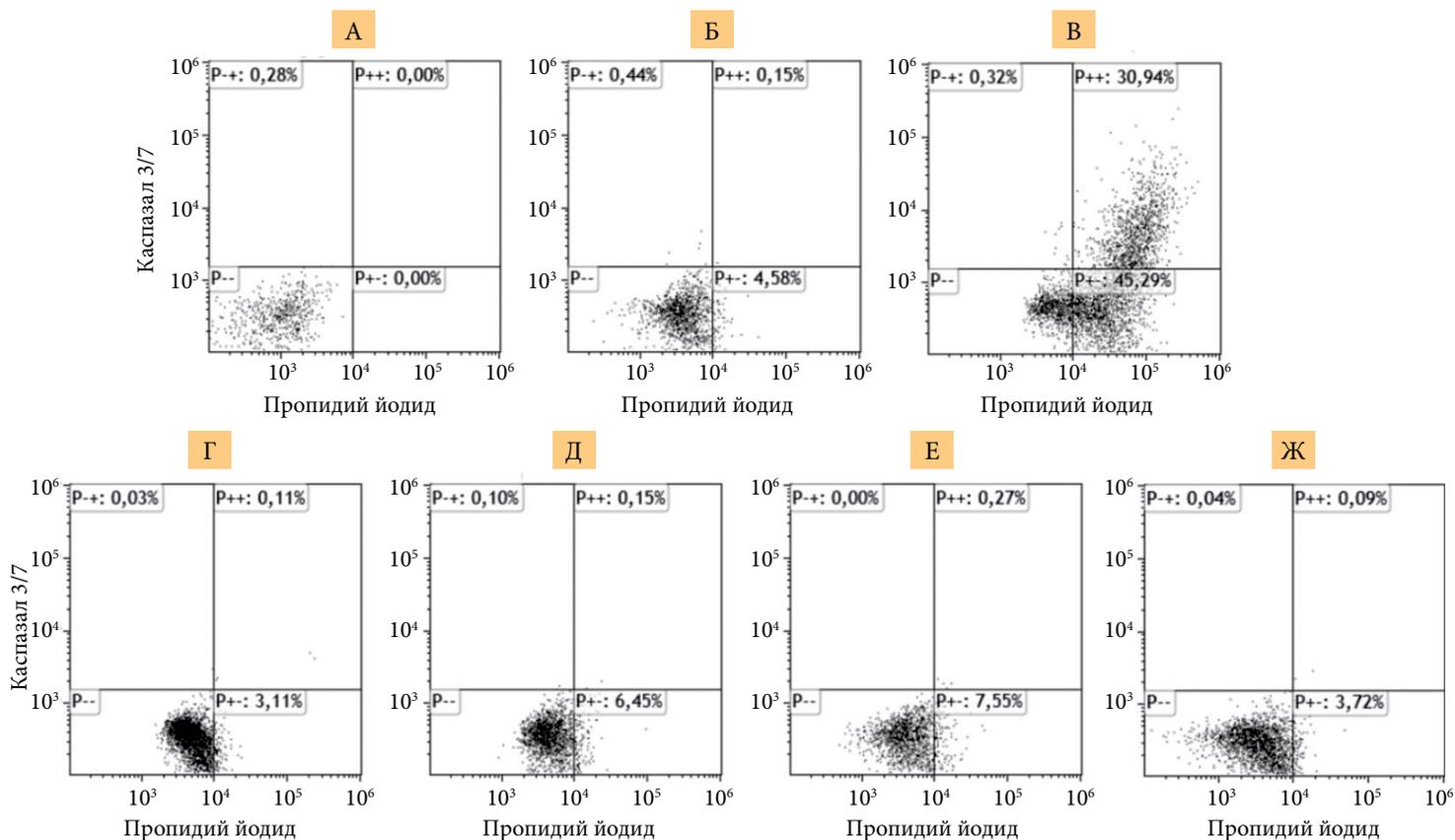


Рис. 10. Проточная цитометрия клеток рака легкого человека: А – клетки рака легкого без окрашивания (контроль); Б – апоптоз и некроз в клетках рака легкого; В – апоптоз и некроз в клетках рака легкого при обработке фуросемидом, доставленным в липосомах с помощью аптамеров LC17; Г – апоптоз и некроз в клетках рака легкого при обработке фуросемидом, доставленным в липосомах неспецифического аптамера; Д – апоптоз и некроз в клетках рака легкого при обработке фуросемидом, доставленным в липосомах без аптамеров; Е – апоптоз и некроз в клетках рака легкого при обработке фуросемидом без липосом; Ж – апоптоз и некроз в клетках рака легкого при обработке с помощью аптамера LC17

*in vivo*. Причем введение фуросемида стимулировало апоптотическую гибель клеток, а инсулин практически не влиял на соотношение клеток в состоянии апоптоза и некроза. Адресная доставка фуросемида *in vitro* с помощью аптамеров LC17 способствовала гибели клеток рака легкого человека, но не влияла на жизнеспособность нормальных гепатоцитов. ☺

Авторы выражают благодарность Евгению Николаевичу Еркаеву за разработку программы для оценки размеров асцитных клеток. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках проекта № FWES-2022-0005.

## Литература

1. Rouzaire-Dubois B., Milandri J.B., Bostel S., et al. Control of cell proliferation by cell volume alterations in rat C6 glioma cells. *Pflugers Arch.* 2000; 440 (6): 881–888.
2. Lang F. Mechanisms and significance of cell volume regulation. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007; 26 (5): 613S–623S.
3. Dutta S., Lopez-Charcas O., Tanner S., et al. Discovery and evaluation of nNav1.5 sodium channel blockers with potent cell invasion inhibitory activity in breast cancer cell. *Bioorg. Med. Chem.* 2018; 26 (9): 2428–2436.
4. Gould H.J., Norleans J., Ward T.D., et al. Selective lysis of breast carcinomas by simultaneous stimulation of sodium channels and blockade of sodium pumps. *Oncotarget.* 2018; 9 (21): 15606–15615.
5. Kepp O., Menger L., Vacchelli E., et al. Anticancer activity of cardiac glycosides: at the frontier between cell-autonomous and immunological effects. *OncoImmunology.* 2012; 1 (9): 1640–1642.
6. Liu P., McMenamin U.C., Spence A.D., et al. Furosemide use and survival in patients with esophageal or gastric cancer: a population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2019; 19: 1017.
7. Menger L., Vacchelli E., Adjemian S., et al. Cardiac glycosides exert anticancer effects by inducing immunogenic cell death. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (143): 143ra99.



8. Shiozaki A., Miyazaki H., Niisato N., et al. Furosemide, a blocker of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> cotransporter, diminishes proliferation of poorly differentiated human gastric cancer cells by affecting G0/G1 state. *J. Physiol. Sci.* 2006; 56 (6): 401–406.
9. Schliess F., Häussinger D. Cell volume and insulin signaling. *Int. Rev. Cytol.* 2003; 225: 187–228.
10. Dunn M.R., Jimenez R.M., Chaput J.C. Analysis of aptamer discovery and technology. *Nat. Rev. Chem.* 2017; 1 (10): 0076.
11. Liu R., Garvin J.L., Ren Y., et al. Depolarization of the macula densa induces superoxide production via NAD(P)H oxidase. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292 (6): F1867–F1872.
12. Lang F., Föller M., Lang K., et al. Cell volume regulatory ion channels in cell proliferation and cell death. *Methods Enzymol.* 2007; 428: 209–225.
13. Gómez-Angelats M., Bortner C.D., Cidlowski J.A. Protein kinase C (PKC) inhibits fas receptor-induced apoptosis through modulation of the loss of K<sup>+</sup> and cell shrinkage. A role for PKC upstream of caspases. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (26): 19609–19619.
14. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293 (2): C509–C536.
15. Sun H., Tu X., Baserga R. A Mechanism for cell size regulation by the insulin and insulin-like growth factor-I receptors. *Cancer Res.* 2006; 66 (23): 11106–11109.
16. Kim N.H., Chang Y., Lee S.R., et al. Glycemic status, insulin resistance, and risk of pancreatic cancer mortality in individuals with and without diabetes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (11): 1840–1848.
17. Pan K., Chlebowski R.T., Mortimer J.E., et al. Insulin resistance and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Cancer.* 202; 126 (16): 3638–3647.
18. Chen X., Liang H., Song Q., et al. Insulin promotes progression of colon cancer by upregulation of ACAT1. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 122.
19. Friis M.B., Friborg C.R., Schneider L., et al. Cell shrinkage as a signal to apoptosis in NIH 3T3 fibroblasts. *J. Physiol.* 2005; 567 (2): 427–443.
20. Cotter G., Metzko E., Kaluski E., et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet.* 1998; 351 (9100): 389–393.
21. Shankar S.S., Brater D.C. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003; 284 (1): F11–F21.
22. Oberleithner H., Giebisch G., Lang F., et al. Cellular mechanism of the furosemide sensitive transport system in the kidney. *Klin. Wochenschr.* 1982; 60 (19): 1173–1179.
23. Panet R., Marcus M., Atlan H. Overexpression of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> cotransporter gene induces cell proliferation and phenotypic transformation in mouse fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 2000; 182 (1): 109–118.
24. Iwamoto L.M., Fujiwara N., Nakamura K.T., et al. Na-K-2Cl cotransporter inhibition impairs human lung cellular proliferation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287 (93): L510–L514.

## Suppression of Malignant Tumors by Intracellular Sodium-Lowering Drugs

R.A. Zukov, PhD<sup>1,2</sup>, T.N. Zamay, PhD<sup>1,3</sup>, A.V. Krat, PhD<sup>1,2</sup>, O.S. Kolovskaya, PhD<sup>1,3</sup>, G.S. Zamay, PhD<sup>1,3</sup>, N.A. Luzan<sup>1</sup>, V.D. Fedotovskaya<sup>1,3</sup>, A.A. Koshmanova<sup>1</sup>, K.A. Lukyanenko<sup>1,3</sup>, I.A. Shchugoreva, PhD<sup>1,3</sup>, I.P. Safontsev, PhD<sup>1,2</sup>, Yu.S. Pats, PhD<sup>1</sup>, S.S. Zamay, PhD<sup>3</sup>, A.S. Kichkailo, PhD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Ruslan A. Zukov, priem@onkolog24.ru

*Cell volume is an important parameter that controls its functional state. The work experimentally tested the hypothesis about the possibility of using drugs that change cell volume to manipulate the rate of tumor growth.*

**Material and methods.** Studies were carried out *in vivo* on a model of Ehrlich ascitic carcinoma and *in vitro* on a primary culture of lung cancer. Furosemide, ouabain, insulin and 2.7% NaCl solution were used as drugs that change cell volume. Targeted delivery of furosemide to prevent side effects was carried out using liposomes loaded with furosemide and functionalized with the LC17 aptamer to selective lung cancer cells.

**Results.** *In vivo* experiments have shown that drugs (insulin and ouabain) that increase cell volume provoke the growth of ascitic tumors, and, conversely, drugs (2.7% NaCl solution and furosemide) that reduce cell size suppress the growth of Ehrlich ascitic carcinoma. In tumors of mice administered furosemide, the proportion of apoptotic and necrotic cells increased by 1.5 times, while insulin did not change the proportion of cells in apoptotic and necrotic states. Targeted delivery of furosemide in liposomes functionalized with an aptamer to lung cancer *in vitro* caused massive death of human lung cancer cells without affecting normal mouse hepatocytes.

**Conclusion.** A new strategy for the treatment of carcinogenesis may be direct or indirect manipulation of the level of intracellular sodium in a tumor cell using pharmacological drugs.

**Keywords:** cell volume, furosemide, aptamers, targeted delivery, Ehrlich ascitic carcinoma, lung cancer



# Новые терапевтические агенты для лечения глиобластомы

А.Р. Кондратьева, В.С. Анисимова, Н.Р. Романов, К.И. Никитин,  
Л. Чбури Раад Махмоод, Ю.А. Сорокина, к.б.н., О.В. Занозина, д.м.н.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Кондратьева А.Р., Анисимова В.С., Романов Н.Р. и др. Новые терапевтические агенты для лечения глиобластомы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 44–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2023- 2023-19-48-44-48

*Глиобластома – наиболее распространенная и агрессивная опухоль головного мозга с низкими показателями выживаемости и высокими показателями рецидивирования. Несмотря на существующие способы терапии, средняя выживаемость остается низкой, а гетерогенность опухоли, диффузная инвазивность и необходимость преодоления гематоэнцефалического барьера усложняют разработку новых методов терапии заболевания. В обзоре представлены последние на момент написания работы потенциальные терапевтические агенты для лечения глиобластом: ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапевтические средства, каннабиноиды, микроРНК, мРНК, наночастицы и аптамеры. Выделены наиболее исследованные методы лечения с использованием аптамеров, онколитических вирусов в составе иммунотерапии, ингибиторов тирозинкиназы, микроРНК (в частности, miR-138, miR-137, miR-124, miRNA-21) и мРНК, в качестве переносчиков для транспорта агентов в клетки опухоли – аптамеров, наночастиц и вирусных векторов. Выявлена необходимость в проведении дополнительных масштабных исследований.*

**Ключевые слова:** глиома, глиобластома, фармакотерапия глиобластом, мРНК, микроРНК, наночастицы, аптамеры, каннабиноиды, иммунотерапия глиобластом, ингибиторы тирозинкиназы

## Введение

Глиобластома – наиболее агрессивная форма глиом, является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых с уровнем заболеваемости 3,7 на 100 тыс. человек-лет [1, 2]. Выделяют первичные и вторичные глиобластомы. Первичные глиобластомы синтезируются *de novo* и составляют 90% от общего числа, вторичные – из анапластической астроцитомы или диффузной астроцитомы низкой степени. Морфологически глиомы полностью неразличимы, тем не менее несходство можно обнаружить в генетических признаках и эпигенетических проявлениях. Главным отличием вторичной глиобластомы от первичной является мутация гена изоцитратдегидрогеназы 1 (ИДГ1; IDH1 – в англоязычной литературе). Данная мутация также присутствует при диффузной астроцитоме низкой степени и олигодендроглиоме, что объясняется их взаимосвязью с образованием вторичной глиобластомы. Медиана выживаемости достигает 14 месяцев для пациентов, получающих лечение, комбинированное

с лучевой терапией. Методы лечения на данный момент представлены радиотерапией, химиотерапией и хирургической резекцией [3].

Существующие методы лечения позволяют лишь ненадолго продлить жизнь пациента, оставляя среднюю выживаемость низкой относительно менее агрессивных глиом и тем более не позволяя достичь реконвалесценции. Тем не менее в настоящее время начали активно разрабатываться новые терапевтические агенты, которые могли бы уменьшить или снизить риск рецидива, повысить общую выживаемость, а также агенты, направленные на достижение элиминации опухолевых клеток. В данной работе рассмотрены и проанализированы следующие терапевтические агенты: ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor), рецептора фактора роста эндотелия сосудов VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) и рецептора фактора роста тромбоцитов PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), иммунотерапевтические средства, микроРНК, мРНК, аптамеры.



## Терапевтический метод на основе мРНК

Для разработки возможных вариантов генной терапии в последние годы активно изучается процесс метилирования мРНК в клетках глиобластомы. Метилирование достигается регуляцией гена, вызывающей модификацию м6А (N6-метиладенозин). Модификация происходит следующим образом: метилтрансферазы катализируют метилирование аденина в положении N6 с участием, помимо метилтрансфераз, деметилазы и белков распознавания м6А. Потеря гена METTL3 в некоторых случаях приводит к дифференцировке клеток [4], поэтому его можно рассматривать как потенциальную молекулярную мишень в терапии глиобластомы [5]. Среди деметилаз ALKBH5 влияет на самообновление и пролиферацию клеток глиобластомы, а удаление FTO повышает концентрацию м6А, снижает клеточную пролиферацию, усиливает апоптоз и увеличивает дифференциацию клеток. Для разработки терапии значение имеет и изучение м6А-связывающих белков, к примеру, потеря белка YTHDF1 в классических дендритных клетках (кДК) *in vivo* усиливает перекрестную презентацию опухолевых антигенов [4]. Еще одним вариантом терапии, основанной на мРНК, является терапия с помощью воздействия регуляторного фактора интерферона 5 на опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs – tumor-associated macrophages), доставляемые при использовании наночастиц. Опухоль-ассоциированные макрофаги фенотипа M1 обучены фагоцитировать патогены и могут выполнять антиопухолевую функцию, тогда как опухоль-ассоциированные макрофаги фенотипа M2, напротив, экспрессируют онкогенные факторы, вызывают иммуносупрессию и преобладают в микросреде опухолей [6]. Научный интерес заключается в разработке способа перепрограммировать TAMs M2-типа в TAMs M1-типа. Одним из эффекторов, способных к индукции указанного процесса, является регуляторный фактор интерферона 5. Однако так как данный фактор обладает токсичностью, а его употребление в виде медикаментов связано с развитием ряда побочных эффектов, до недавнего времени вопрос возможности доставки этого агента в микросреду опухоли был не решен. В 2019 г. результаты исследования *in vivo* F. Zhang и соавт. показали возможность доставки мРНК, в которой был закодирован регуляторный фактор интерферона 5, с помощью наночастиц из поли-бета-аминоэфиров на трех доклинических моделях солидных опухолей. Исследование продемонстрировало, что наночастицы, вводимые локально или системно, могут доставлять гены, кодирующие главные регуляторы поляризации макрофагов, чтобы перепрограммировать иммуносупрессивные макрофаги в фенотипы, уничтожающие опухоль [7].

## Потенциал применения микроРНК в терапии глиобластом

МикроРНК – короткие (20–25 нуклеотидов) участки некодирующей РНК, которые связываются с мРНК и ингибируют процесс трансляции мРНК в белки [8]. В клетках глиобластомы различные микроРНК способны ингибировать синтез белков, участвующих в развитии или подавлении канцерогенеза.

В исследовании M. Yeh и соавт. была показана терапевтическая значимость miR-138 как супрессора опухоли и ингибитора экспрессии CD44. Последнее действие направлено на ингибирование пролиферации клеток глиобластомы *in vitro* посредством остановки клеточного цикла [9].

Похожие результаты были показаны в исследовании J. Silber и соавт. при изучении роли miRNA-137 и miRNA-124. Повышение их экспрессии ведет к ингибированию пролиферации опухолевых клеток [10]. Онкогенные микроРНК, также называемые *онкомиры*, провоцируют процесс образования и размножения опухолевых клеток, главным образом путем ингибирования генов-супрессоров опухолей, а также генов, контролирующих клеточный рост, дифференцировку и апоптоз [11.] Одной из таких молекул микроРНК является miRNA-21. Данная молекула участвует в супрессии процесса апоптоза, репрограммировании микроокружения опухоли, повышает инвазивность опухолевых клеток и ангиогенез, а также отвечает за резистентность к химиотерапии и лучевой терапии [12]. Тем не менее необходимы целенаправленные исследования, особенно в отношении безопасных и эффективных способов доставки ингибирующих молекул против данных онкогенных микроРНК в клетки глиобластомы.

## Ингибиторы тирозинкиназы

Особый интерес вызывают ингибиторы, нацеленные на рецепторные тирозинкиназы, такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), а также рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [13]. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет центральную роль в патогенезе и прогрессии различных видов опухолей [14].

На данный момент есть три поколения ингибиторов EGFR. Ингибиторы первого поколения: гефитиниб (ZD1839; Iressa), эрлотиниб (OSI-774; Tarceva) и лапатиниб (GW572016; Tykerb/Tyverb). Данные препараты показали перспективные результаты в подавлении роста опухоли и улучшении выживаемости в доклинических моделях, но их активность у пациентов была ограниченной, потому что эрлотиниб и гефитиниб влияют на активность EGFR, подвергшегося мутациям в экзонах 19 и 21 тирозинкиназного домена. Данные мутации отсутствуют при глиобластоме, что может способствовать снижению выживаемости у пациентов, получающих эрлотиниб или гефитиниб [15].

К ингибиторам второго поколения относят афатиниб и дакомитиниб. Данные препараты предназначены для необратимого связывания с тирозинкиназным доменом EGFR и других членов семейства ERBB. Так, в доклинических исследованиях афатиниб и дакомитиниб показали высокую эффективность, но дальнейшее их применение в терапевтической практике требует дополнительных исследований [16, 17].

Ингибиторы EGFR третьего поколения представлены препаратами роцилетиниб и AZD9291. В данный момент препараты проходят доклинические испытания при глиобластоме. Эти препараты эффективно преодолевают

резистентность, вызванную мутацией EGFR T790M при немелкоклеточном раке легкого, улучшая выживаемость, хотя мутация T790M нечаста у пациентов с глиобластомой. Данные препараты могут эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает их привлекательными кандидатами для ингибирования EGFR при глиобластоме [18].

В настоящее время ингибиторы EGFR и EGFRvIII еще не показали явных клинических преимуществ. ГЭБ четко ограничивает концентрацию лекарственного средства в опухолях и является важным фактором устойчивости глиобластомы к ингибиторам EGFR [19]. Также мишенью ингибиторов тирозинкиназы может быть рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR). Гиперактивность пути рецептора PDGFRa может быть инициирующим событием при глиобластоме человека в результате увеличения дозы гена *PDGFA*, вызванного хромосомным нерасхождением в результате появления множества копий хромосомы 7, которая содержит ген А-цепи PDGF [20].

Ингибитором PDGFR является препарат иматиниб, низкомолекулярный ингибитор PDGFR, однако клинические испытания по применению новых оказались разочаровывающими, так как выживаемость без прогрессирования через шесть месяцев составила всего 10,6% ( $n = 158$  человек с прогрессирующей глиобластомой) [21].

Следующей важной мишенью для ингибиторов тирозинкиназы является рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Единственным препаратом таргетной терапии для лечения рецидивирующей глиобластомы, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов (FDA) в США, стал бевацизумаб, который представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела. Данный препарат связывается с VEGF-A, предотвращает его взаимодействие с VEGFR1 и VEGFR2 на поверхности эндотелиальных клеток. Хотя бевацизумаб продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования, он не имел преимуществ в отношении общей выживаемости, что указывает на то, что нацеливание только на VEGFR недостаточно для ингибирования роста опухоли [22].

### Аптамеры

Аптамеры представляют собой короткие одно- или двуцепочечные молекулы олигонуклеотидов ДНК или РНК. В последние годы были разработаны аптамеры против нуклеолина, которые потенциально способны стимулировать доставку лекарств к клеткам глиобластомы. AS1411 представляет собой двуцепочечный олигонуклеотид ДНК, используемый в качестве агента для доставки наночастиц, других олигонуклеотидов и малых молекул в опухолевые клетки, сверхэкспрессирующие нуклеолин. Также помимо лекарственных веществ для доставки и последующего уничтожения клеток глиобластомы используют плазмиды, кодирующие цитотоксические белки. Одним из наиболее наглядных примеров является использование аптамера AS1411 (APT), встроенного в плазмиду, для доставки гена растительного токсина сапорина в опу-

холевые клетки глиобластомы. По результатам проведенных исследований было показано 50%-ное снижение жизнеспособности целевых клеток [23].

Были разработаны аптамеры Gint4 и C14. Gint4 при испытаниях показали уменьшение миграции и пролиферации за счет остановки клеточного цикла в S-фазе и стимуляцию их дифференцировки. C14 является проапоптоическим аптамером, обладает специфичностью против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и также ингибирует в EGFR-положительных клетках глиобластомы синтез антиапоптоического белка STAT3, избирательно индуцирует гибель клеток в результате активации каспазы-3, каспазы-8 и PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза) [24].

### Иммунотерапия на основе онколитических вирусов

Использование вирусов в качестве лекарственных средств против глиобластомы имеет множество преимуществ, например, способность противодействовать иммуносупрессивным механизмам глиом и при попадании внутрь опухолевых клеток активировать иммунную реакцию против них. Есть несколько онколитических вирусов, которые были изучены на предмет их потенциала в лечении глиобластомы [25].

Среди всех векторов условно-реплицирующиеся аденовирусы являются перспективными агентами для лечения опухолей из-за их способности размножаться и вызывать лизис опухолевых клеток и их окружения. На протяжении десятилетий было показано, что протеаза L3 и белок смерти аденовируса E3 вызывают реорганизацию цитоскелета клетки-хозяина и способствуют распространению аденовируса. Чтобы избежать побочных эффектов и улучшить тропизм к опухоли, вирус генетически сконструирован с введением промотора обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT-human telomerase reverse transcriptase), который влияет на экспрессию аденовирусного гена E1A, позволяя онколитическому вирусу реплицироваться только в опухолевых клетках (теломераза-положительные клетки) [26].

Все более многообещающие результаты получены от аденовируса DNX-2401, который избирательно инфицирует клетки глиомы после прямой инъекции в участок опухоли или полость резекции. В настоящее время данный вирус изучается в нескольких исследованиях I и II фаз в качестве комбинированной терапии [27].

Также в настоящее время все более перспективным для дальнейших исследований становится вирус Зика с его способностью заражать и убивать стволовые клетки глиобластомы. Его селективность по отношению к стволовым клеткам глиобластомы, по-видимому, зависит от оси SOX2 – интегрин –  $\alpha\beta5$ . Как SOX2, так и  $\alpha\beta5$  высоко экспрессируются в стволовых клетках глиобластомы [28]. Измерение активного хроматина с помощью иммунопреципитации гистона 3 лизина 27 ацетилхроматина с последующим глубоким секвенированием (H3K27ac ChIP-seq) стволовых клеток глиобластомы выявило активацию локуса гена ITGAV (интегрин альфа-V) в этих клетках. SOX2 связывался в локусе гена ITGAV с помощью ChIP-seq, и его свя-



зывание было ассоциировано с увеличением метки активного хроматина H3K27ac в этом локусе. Таким образом, как SOX2, так и  $\alpha\text{v}\beta 5$  могут представлять собой потенциальную мишень для будущей противовирусной терапии. Исследования показали уменьшение размеров опухолей как *in vitro*, так и *in vivo* [29].

## Выводы

В результате анализа существующей научной литературы было выявлено несколько групп терапевтических агентов, которые могут претендовать на роль эффективных лекарственных препаратов для лечения глиобластом, что и являлось целью данного научного обзора. Наиболее изученными потенциальными методами лечения глиобластомы являются терапия с помощью аптамеров, онколитических вирусов в составе иммунотерапии, ингибиторов тирозинкиназы, микроРНК, в частности miR-138, miR-137, miR-124, miRNA-21, и мРНК. Тем не менее проблемой является разработка переносчиков для транспорта агентов в клетки опухоли. Среди переносчиков наиболее хорошо изучены аптамеры, наночастицы и вирусные векторы. Использование микроРНК и мРНК в качестве терапевтических агентов имеет под собой достаточные основания с точки зрения понимания механизмов их действия, тем не менее научному сообществу предстоит более подробно исследовать в широких масштабах терапевтическую ценность каждого типа микроРНК и мРНК при глиобластоме, их безопасность, а также сравнить их эффективность с эффективностью уже используемых лекарственных средств.

Аптамеры как метод терапии имеют неоспоримые преимущества: высокая точность, низкая иммуногенность и высокая биодоступность. Но из-за относительно небольшого числа исследований и отсутствия данных об их поведении в человеческом организме наряду с их высокой чувствительностью к нуклеазам встает вопрос их приоритета над другими способами медикаментозной терапии глиобластомы.

Иммунотерапия имеет большие перспективы в лечении глиобластом. Использование иммунных клеток

человека является одним из наиболее безопасных способов терапии опухолей. Нахождение способов сенсibilизации иммунной системы человека против клеток злокачественных новообразований может помочь не только в деле их лечения, но и профилактики. Именно поэтому наиболее исследуемым направлением терапии глиобластомы является иммунотерапия.

Ингибиторы тирозинкиназы хорошо зарекомендовали себя как противоопухолевые препараты и как средство таргетной терапии. В лечении глиобластомы можно выделить ингибиторы, которые влияют на EGFR, PDGFR и VEGFR. Их преимущество в том, что они нацелены не на весь организм, а на конкретные сигнальные пути, вызывая при этом меньшее количество побочных реакций. На данный момент главной проблемой ингибиторов тирозинкиназ является преодоление ГЭБ. Однако уже сейчас препараты данной группы проходят клинические испытания, показывая эффективность в преодолении ГЭБ. Большинство авторов склоняются к тому, что комбинированная терапия, включающая ингибиторы тирозинкиназ, будет более эффективна в терапии глиобластомы. Тем не менее необходимо получить более подробные данные клинических исследований.

Таким образом, существует несколько групп новых терапевтических агентов для борьбы с глиобластомой, которые могут позволить преодолеть резистентность к имеющимся средствам лечения и добиться длительной ремиссии у пациентов. Однако многие из них нуждаются в дополнительных, более масштабных исследованиях, результаты которых необходимо получить и проанализировать, прежде чем с уверенностью говорить о безопасности и эффективности представленных в обзоре способов терапии глиобластомы.

Полученные в результате изучения авторами имеющейся научной литературы данные могут быть использованы учеными для определения вектора дальнейших исследований; врачами нейрохирургами, онкологами, неврологами – для принятия решения о доверии способам терапии, описанным в обзоре, и определения возможной тактики ведения пациентов с глиобластомой. ☺

## Литература

1. Rulseh A.M., Keller J., Klener J., et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 220.
2. Poon M.T.C., Sudlow C.L.M., Figueroa J.D., et al. Longer-term ( $\geq 2$  years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Reports.* 2020; 10 (1): 11622.
3. Davis M.E. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016; 20 (5): 1–8.
4. Zheng Y., Luo Y., Chen X., et al. The role of mRNA in the development, diagnosis, treatment and prognosis of neural tumors. *Mol. Cancer.* 2021; 20 (1): 49.
5. Visvanathan A., Patil V., Arora A., et al. Essential role of METTL3-mediated m6A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance. *Oncogene.* 2018; 37 (4): 522–533.
6. Jang H., Kim E.H., Chi S.G., et al. Nanoparticles targeting innate immune cells in tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10009.
7. Zhang F., Parayath N.N., Ene C.I., et al. Genetic programming of macrophages to perform anti-tumor functions using targeted mRNA nanocarriers. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 3974.
8. Areeb Z., Stylli S.S., Koldej R., et al. MicroRNA as potential biomarkers in glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2015; 125 (2): 237–248.
9. Yeh M., Wang Y.Y., Yoo J.Y., et al. MicroRNA-138 suppresses glioblastoma proliferation through downregulation of CD44. *Sci. Reports.* 2021; 11 (1): 9219.

10. Silber J. Potential therapeutic role of microRNAs in glioblastoma multiforme. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4 (10): 526.
11. Ahir B.K., Ozer H., Engelhard H.H., et al. MicroRNAs in glioblastoma pathogenesis and therapy: a comprehensive review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017; 120: 22–33.
12. Aloizou A.M., Pateraki G., Siokas V., et al. The role of MiRNA-21 in gliomas: hope for a novel therapeutic intervention? *Toxicol. Rep.* 2020; 7: 1514–1530.
13. Francipane M.G., Douradinha B., Chinnici C.M., et al. Zika virus: a new therapeutic candidate for glioblastoma treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (20): 10996.
14. Oda K., Matsuoka Y., Funahashi A., et al. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol. Syst. Biol.* 2005; 1 (1).
15. An Z., Aksoy O., Zheng T., et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene.* 2018; 37 (12): 1561–1575.
16. Reardon D.A., Nabors L.B., Mason W.P., et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* Published online August 19, 2014.
17. Zahonero C., Aguilera P., Ramírez-Castillejo C., et al. Preclinical test of dacomitinib, an irreversible EGFR inhibitor, confirms its effectiveness for glioblastoma. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (7): 1548–1558.
18. Cross D.A.E., Ashton S.E., Ghorghiu S., et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4 (9): 1046–1061.
19. Roth P., Weller M. Challenges to targeting epidermal growth factor receptor in glioblastoma: escape mechanisms and combinatorial treatment strategies. *Neuro Oncol.* 2014; 16 (8): viii14–viii19.
20. Ozawa T., Riester M., Cheng Y.K., et al. Most human non-GCIMP glioblastoma subtypes evolve from a common proneural-like precursor glioma. *Cancer Cell.* 2014; 26 (2): 288–300.
21. Uhrbom L., Nerio E., Holland E.C. Dissecting tumor maintenance requirements using bioluminescence imaging of cell proliferation in a mouse glioma model. *Nat. Med.* 2004; 10 (11): 1257–1260.
22. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (8): 699–708.
23. di Leandro L., Giansanti F., Mei S., et al. Aptamer-driven toxin gene delivery in U87 model glioblastoma cells. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 588306.
24. Weller M., Butowski N., Tran D.D., et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1373–1385.
25. Srinivasan V.M., Lang F.F., Kan P. Intraarterial delivery of virotherapy for glioblastoma. *Neurosurg. Focus.* 2021; 50 (2): E7.
26. Kamynina M., Tskhovrebova S., Fares J., et al. Oncolytic virus-induced autophagy in glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (14): 3482.
27. Philbrick B., Adamson D.C. DNX-2401: an investigational drug for the treatment of recurrent glioblastoma. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2019; 28 (12): 1041–1049.
28. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 19 (3): 183–232.
29. Zhu Z., Gorman M.J., McKenzie L.D., et al. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. *J. Exper. Med.* 2017; 214 (10): 2843–2857.

### New Therapeutic Agents for the Treatment of Glioblastoma

A.R. Kondratyeva, V.S. Anisimova, N.R. Romanov, K.I. Nikitin, L. Jburi Raad Mahmood, Yu.A. Sorokina, PhD, O.V. Zanozina, PhD

*Privolzhsky Research Medical University*

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

*Glioblastoma is the most common and aggressive brain tumor with low survival rates and high recurrence rates. Despite existing therapies, the average survival rate remains low, and tumor heterogeneity, diffuse invasiveness, and the need to overcome the blood-brain barrier complicate the development of new methods of treating the disease. The review presents the latest potential therapeutic agents for the treatment of glioblastomas at the time of writing: tyrosine kinase inhibitors, immunotherapeutic agents, cannabinoids, microRNA, mRNA, nanoparticles and aptamers. Highlighted the most studied treatment methods using aptamers, oncolytic viruses as part of immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors, microRNAs (in particular miR-138, miR-137, miR-124, miRNA-21) and mRNA; as carriers for transport agents into tumor cells – aptamers, nanoparticles and viral vectors. The need for additional large-scale research has been identified.*

**Keywords:** glioma, glioblastoma, pharmacotherapy for glioblastomas, mRNA, microRNA, nanoparticles, aptamers, cannabinoids, immunotherapy for glioblastomas, tyrosine kinase inhibitors

# ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля  
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.  
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ  
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Реклама

## Темы и направления конференции

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общеврачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



# Соната OVERTON: когда правильно подобран инструмент

**Финальные результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования OVERTON (фиксированная комбинация нурулимаб + пролголимаб в первой линии терапии метастатической меланомы)**

*Иммунотерапия – одно из наиболее перспективных направлений терапии онкологических заболеваний, открывающее новые возможности лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). К эффективным методам иммунотерапии солидных опухолей относят моноклональные антитела, способные связываться с рецептором цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA-4) или рецептором программируемой смерти 1 (PD-1) и ингибировать их функцию. В рамках XXVII Российского онкологического конгресса в Москве 14 ноября 2023 г. при поддержке компании BIOCAD состоялся симпозиум, посвященный обсуждению финальных результатов международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования OVERTON, целью которого была оценка эффективности и безопасности терапии фиксированной комбинацией препаратов класса анти-CTLA-4 и анти-PD-1 (нурулимаб + пролголимаб) в первой линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.*



Д.м.н., профессор  
Л.В. Демидов

## Увертюра

Приветствуя участников симпозиума, его председатель Лев Вадимович ДЕМИДОВ, д.м.н., профессор, руководитель отделения биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отметил, что на сегодняшний день иммунотерапия по праву считается высокоэффективной опцией лечения метастатической меланомы. Иммуноонкологические препараты в моно- или комбинированном режиме являются предпочтительными методами первой линии лечения пациентов

с метастатической меланомой, независимо от статуса гена *BRAF*. Данные клинических и наблюдательных исследований доказали преимущество комбинированной иммунотерапии моноклональными антителами к PD-1 и CTLA-4 по сравнению с применением монотерапии анти-CTLA-4/анти-PD-1. Установлено, что для пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой при прогрессировании злокачественного процесса после адъювантной терапии одним из моноклональных антител – ингибитором PD-1 или CTLA-4 – предпочтение рекомендуется отдавать их комбинациям. Ограничением широкого применения комбинации ингибиторов PD-1 и CTLA-4 в клинической практике является высокий риск развития нежелательных явлений (НЯ). Сегодня продолжают исследования безопасности иммунотерапии и поиска путей снижения риска токсичности комбинированной терапии иммуноонкологическими препаратами.

Завершая вступительное слово, профессор Л.В. Демидов подчеркнул, что результаты фундаментальных научных исследований последних лет позволили разработать эффективные методы лечения ЗНО, направленные на ингибирование иммунологических контрольных точек и приводящие к реактивации противоопухолевого иммунного ответа. В международном рандомизированном исследовании OVERTON продемонстрирован синергический эффект одновременного блокирования двух иммунологических контрольных точек CTLA-4 и PD-1 фиксированной комбинацией нурулимаба и пролголимаба, что привело к достоверному повышению эффективности терапии первой линии у пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой. Нурулимаб + пролголимаб – это фиксированная комбинация оригинальных отечественных моноклональных антител против рецептора CTLA-4 (нурулимаб) и рецептора PD-1 (пролголимаб).



## XXVII Российский онкологический конгресс

### Экспозиция *a tempo*: эффективность

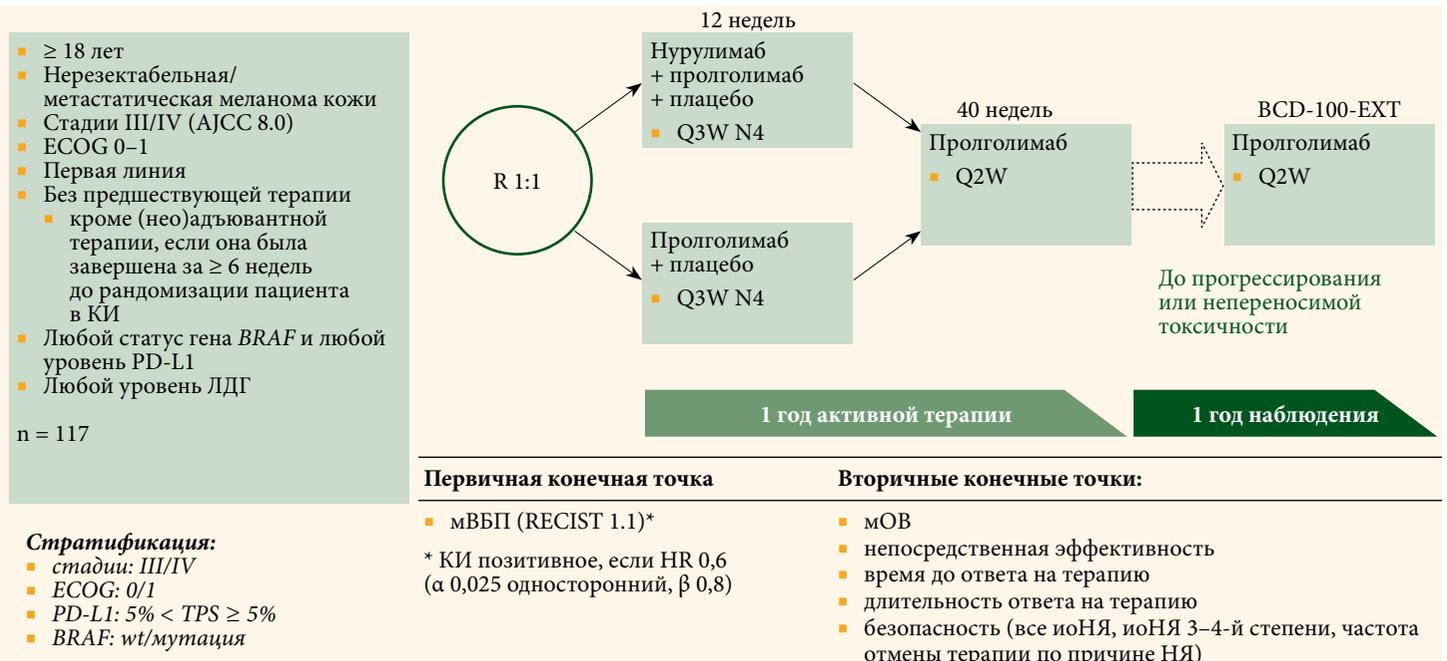
**Игорь Вячеславович САМОЙЛЕНКО**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва), представил дизайн многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования II фазы OVERTON и его результаты, проанализировал эффективность новой фиксированной комбинации нурулимаба и пролголимаба в сравнении с монотерапией пролголимабом в качестве первой линии терапии у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. В исследование включили 117 взрослых пациентов (старше 18 лет) с нерезектабельной или метастатической меланомой, ранее не получавших терапию по поводу распространенного

или метастатического заболевания, за исключением неoadъювантной или адъювантной терапии, если она была закончена более чем за шесть месяцев до рандомизации. Факторами стратификации были III/IV стадии заболевания, статус по шкале ECOG 0/1, PD-L1: TPS < 5% и TPS ≥ 5%, любой статус гена BRAF (рис. 1)<sup>1</sup>. Пациенты были рандомизированы в две группы. Пациенты первой группы получали терапию комбинированным препаратом, содержащим нурулимаб и пролголимаб, один раз в три недели, пациенты второй группы – монотерапию препаратом пролголимаб один раз в три недели в течение первых 12 недель. Затем больные в обеих группах в течение 40 недель получали пролголимаб в открытом режиме. Пациенты, которые заканчивали один год терапии, далее могли продолжать терапию



К.м.н.  
И.В. Самойленко

пролголимабом в клиническом исследовании BCD-100-EXTENSION при условии клинической пользы, по мнению исследователей (рис. 1). Основной первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП). Исследование считалось позитивным в том случае, если отношение рисков (ОР) составляло 0,6 и менее при соответствующих уровнях ошибки типа альфа и бета. Другими



Примечание. иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; КИ – клиническое исследование; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости.

Рис. 1. Дизайн клинического исследования OVERTON

<sup>1</sup> Samoylenko I.V., Demidov L.V., Moiseenko F.V., et al. Efficacy and safety of nivolumab+ipilimumab with continued ipilimumab therapy compared to ipilimumab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OVERTON clinical study. J. Modern Oncology. 2023; 25 (3): 313-324.



конечными точками эффективности были медиана общей выживаемости (ОВ), частота объективных ответов на лечение, время ответа и длительность ответа на терапию (рис. 1). Диспозиция пациентов на момент закрытия базы данных свидетельствует, что 58 пациентов распределены в группу комбинированного лечения и 59 пациентов – в группу монотерапии. Из них в настоящий момент завершили лечение по протоколу 15 и 11 пациентов

соответственно, смерть наступила у 13 и 15 больных соответственно. Результаты исследования показали, что медиана ВВП составила 12,2 (4,9; не достигнута) месяца в группе, получавшей нурулимаб + пролголимаб, и 2,8 (1,5; 4,7) месяца в группе монотерапии пролголимабом. Показатели ВВП за 24 месяца составили 41% в группе, получавшей нурулимаб + пролголимаб, и 25,4% – в группе монотерапии пролголимабом. Таким образом, комбинация ну-

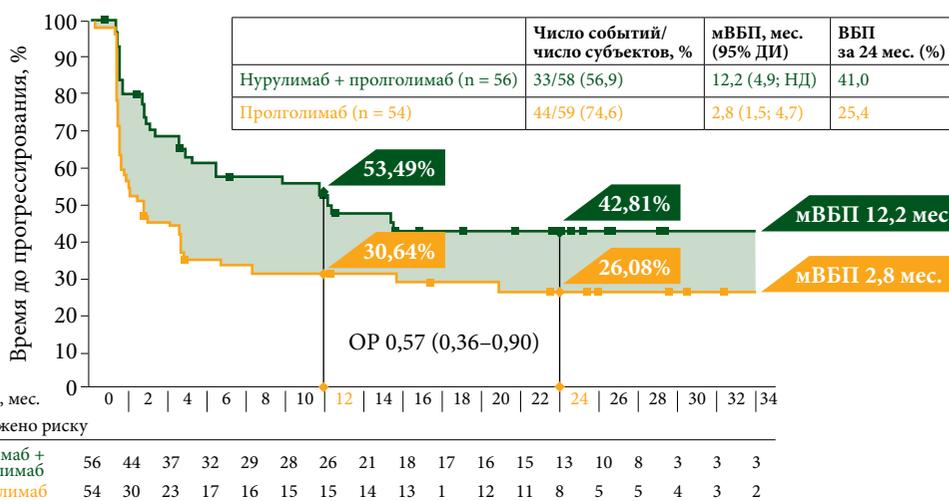
рулимаб + пролголимаб показала достоверное преимущество перед монотерапией пролголимабом (95% доверительный интервал 0,36–0,90, ОР 0,57) (рис. 2).

Анализ подгрупп пациентов, получающих терапию фиксированной комбинацией нурулимаба и пролголимаба, в зависимости от общего физического состояния, стадии заболевания, статуса PD-L1, мутации BRAF не выявил каких-либо различий в отношении эффективности терапии и показателей ВВП.

Предварительные данные по ОВ показали, что больные, получившие комбинированную терапию нурулимабом и пролголимабом, имели лучшие показатели по ОВ по сравнению с пациентами из группы монотерапии пролголимабом: на срок наблюдения 24 месяца живы 74,4% и 70,3% соответственно, медианы ОВ не достигнуты для обеих групп, но демонстрируют положительный тренд в сторону комбинации нурулимаб + пролголимаб (ОР 0,71 (95% ДИ, 0,33; 1,53)) (рис. 3).

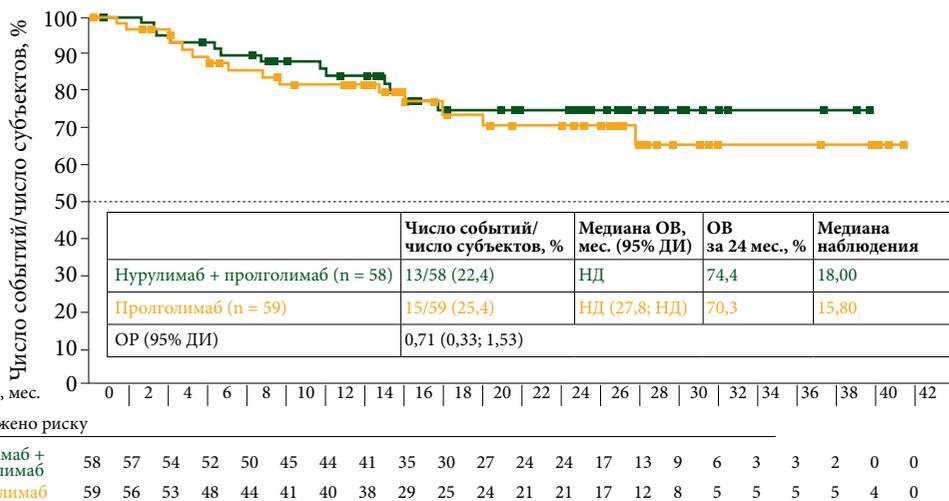
Таким образом, на срок 24-месячного наблюдения клинического исследования OVERTON установлено, что комбинированная терапия нурулимабом и пролголимабом обладает доказанным преимуществом в эффективности перед монотерапией пролголимабом. Контроль над заболеванием достоверно чаще достигается в группе нурулимаба и пролголимаба, отношение рисков в пользу комбинированного лечения. Данные по ОВ незрелые, но отмечается положительный тренд в сторону комбинированного лечения.

В заключение И.В. Самойленко подчеркнул важность полученных данных о применении новой отечественной фиксированной комбинации лекарственных препаратов, ингибирующих PD-1 и CTLA-4, в лечении больных метастатической меланомой. Результаты исследования OVERTON уже на данном этапе позволяют высоко оценить широкие возможности применения нового комбинированного препарата нурулимаб + пролголимаб для улучшения прогноза выживаемости пациентов с метастатической меланомой.



Примечание. ДИ – доверительный интервал; мВВП – медиана выживаемости без прогрессирования, НД – не достигнута; ОР – отношение рисков.

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в исследуемых группах терапии



Примечание. ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков.

Рис. 3. Общая выживаемость. Популяция ITT



## XXVII Российский онкологический конгресс

### Разработка *con delicatezza*: безопасность

Светлана Анатольевна ПРОЦЕНКО, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор отделения аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), привела данные ряда клинических исследований, в которых оценивали соотношение эффективности и безопасности препаратов класса ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения метастатической меланомы (пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб в качестве монотерапии, а также ниволумаб в комбинации с ипилимумабом). Так, в исследовании II/III фазы MIRACULUM изучали клиническую эффективность и безопасность монотерапии отечественным препаратом пролголимаб у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой независимо от статуса *BRAF*, не получавших ранее таргетной и/или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. По данным исследования, частота объективного ответа составила 49%. Согласно полученным данным, по параметрам клинической эффективности препарат пролголимаб не уступает ниволумабу и пембролизумабу по данным непрямого сравнения. Кроме того, пролголимаб демонстрирует лучший профиль безопасности в сравнении с другими представителями класса ингибиторов PD-1 по данным прямого сравнения. Нежелательные явления 3–4-й степени были отмечены у 12,7% пациентов, отмена терапии по причине развития НЯ потребовалась только в 3,2% случаев<sup>2</sup>. В свою очередь клинические исследования комбинированной терапии

ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с ранее не леченной распространенной меланомой показали высокую эффективность комбинированного лечения – ОВ через три года составила 58%. Однако связанные с лечением НЯ 3–4-й степеней тяжести зафиксированы у 59% пациентов в группе терапии ниволумаб + ипилимумаб. Серьезные НЯ выявлены в 73% случаев, а случаи прекращения терапии из-за развития НЯ – у 39% пациентов<sup>3</sup>.

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой на комбинированной иммунотерапии в два раза чаще возникают НЯ 3–4-й степеней тяжести и в четыре раза чаще происходит отмена терапии из-за развития токсичности 3–4-й степеней, чем на монотерапии препаратами класса анти-PD-1<sup>4</sup>. Как отметила профессор С.А. Проценко, при выборе препарата для иммунотерапии метастатической меланомы следует оценивать соотношение эффективности и безопасности метода лечения. Накопленные данные позволяют сделать вывод, что пролголимаб характеризуется высокой эффективностью и низкой степенью токсичности. Применение пролголимаба в первой линии терапии нерезектабельной или метастатической меланомы позволяет достичь двухлетней ОВ у 64%, трехлетней ОВ – у 55% пациентов.

Еще одним потенциально эффективным препаратом для лечения метастатической меланомы является нурулимаб – оригинальная молекула, моноклональное антитело IgG1 с измененным Fc-фрагментом, блокирующая *CTLA-4* на поверхности Т-клеток, прошедшая этапы *in vitro* исследований, доклинических и клинических исследований I фазы. Установлено, что нурулимаб блокирует *CTLA-4*



Д.м.н., профессор  
С.А. Проценко

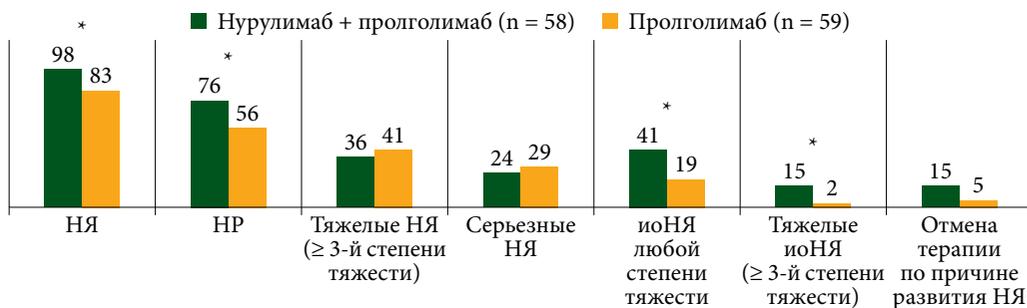
и приводит к активации способности Т-клеток уничтожать клетки опухоли. Российские исследователи разработали комбинированный препарат, созданный на основе оригинальных отечественных моноклональных антител *CTLA-4* и *PD-1* (нурулимаб + пролголимаб), для применения в первой линии терапии нерезектабельной или метастатической меланомы. В целях снижения токсичности и сохранения эффективности терапии фиксированная комбинация включает пролголимаб и нурулимаб в соотношении 3:1. Объединенный анализ данных ряда исследований показал, что для терапии метастатической меланомы более низкие дозы ингибитора *CTLA-4* в комбинации с препаратом класса ингибиторов *PD-1* обеспечивают эффективность терапии и облегчают выраженную токсичность лечения<sup>5</sup>. В рамках клинического исследования OVERTON изучали безопасность терапии комбинированным препаратом нурулимаб + пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве первой линии лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Как уже отмечалось, первичной конечной точкой исследования была ВВП. Ко вторичным конечным точкам

<sup>2</sup> Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgochimab: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer*. 2021; 8 (149): 222–232.

<sup>3</sup> Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (14): 1345–1356.

<sup>4</sup> Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (16): 1535–1546.

<sup>5</sup> Jameson-Lee M., Luke J.J. Ipilimumab combination dosing: less is more. *Clin. Cancer Res*. 2021; 27 (19): 5153–5155.



Медиана наблюдения 18 мес. и 15,8 мес. соответственно

Примечание. иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; НЯ – нежелательные явления по любой причине; НР – нежелательные реакции, связанные с исследуемой терапией.

\* Достоверные различия

Рис. 4. Конечные точки безопасности

относили ОВ, непосредственную эффективность, время и длительность ответа на терапию, а также безопасность терапии (все НЯ, НЯ 3–4-й степени тяжести, частоту отмен терапии по причине НЯ) (см. рис. 1)<sup>1</sup>. Результаты исследования безопасности применения фиксированной комбинации нуролимаб + пролголимаб у пациентов с нерезектабельной или

метастатической меланомой продемонстрировали, что добавление нуролимаба к пролголимабу в заданном соотношении двух антител сохраняет благоприятный профиль безопасности, более характерный для монотерапии ингибиторами PD-1 (рис. 4). Среди наиболее часто встречающихся иммуноопосредованных НЯ различных степеней тяжести у пациентов, по-

лучающих нуролимаб + пролголимаб, отмечались увеличение активности аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаргатаминотрансферазы, лимфопения, астения. Тяжелые нежелательные реакции 3–5-й степени тяжести в ответ на терапию встречались в единичных случаях. Таким образом, по результатам 24 месяцев наблюдения в рамках исследования OVERTON можно сделать заключение, что большинство НЯ, развившихся на фоне лечения новой фиксированной комбинацией нуролимаб + пролголимаб, соответствовали легкой или умеренной степени тяжести и не требовали отмены исследуемой терапии. Доля пациентов без отмены терапии по причине НЯ составила 85,96%. По словам докладчика, полученные данные позволяют надеяться, что в ближайшем будущем в реальной практике появится новый эффективный отечественный комбинированный препарат для иммунотерапии в первой линии лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой (рис. 4).



К.м.н. К.В. Орлова

Цель врача-онколога – назначить оптимальное лечение пациенту с метастатической меланомой или другими опухолями, так начала свое выступление Кристина Вячеславовна ОРЛОВА, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии/биотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва). В каждом конкретном случае необходимо вы-

### Реприза *con delizia*: анализ и сопоставление данных

брать наиболее эффективный и максимально безопасный метод лечения. На сегодняшний день вариантами лекарственной терапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* являются иммунотерапия в моно- или комбинированном режиме или таргетная терапия. Выбор при назначении лечения пациентам без мутации в гене *BRAF* более ограничен и подразумевает применение методов иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Согласно современным представлениям, предпочтительным вариантом лечения у пациентов с метастатической меланомой кожи вне зависимости от мутации в гене *BRAF* в первой линии лечения является комбинированная иммунотерапия с применением анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов. Целесообразность данного терапевтического подхода к лечению

метастатической меланомы подтверждается российскими и зарубежными клиническими рекомендациями<sup>6,7</sup>. В частности, в последних рекомендациях экспертов Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2023 г. отмечено, что комбинированная иммунотерапия (ниволумаб + ипилиумаб) является одной из предпочтительных опций первой линии лечения, включая пациентов с метастатическим поражением головного мозга, мутациями в гене *BRAF*, меланомой слизистых или прогрессированием после адъювантной терапии блокаторами PD-1<sup>8</sup>. На сегодняшний день наиболее долговременные результаты по применению комбинированной терапии ингибиторами PD-1 и CTLA-4 пациентов с метастатической меланомой в первой линии лечения получены в клини-

<sup>6</sup> Клинические рекомендации Минздрава РФ «Меланома кожи и слизистых оболочек», 2020.

<sup>7</sup> Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO, 2021.

<sup>8</sup> NCCN. Guidelines Version 3. 2023/ Melanoma: Cutaneous.



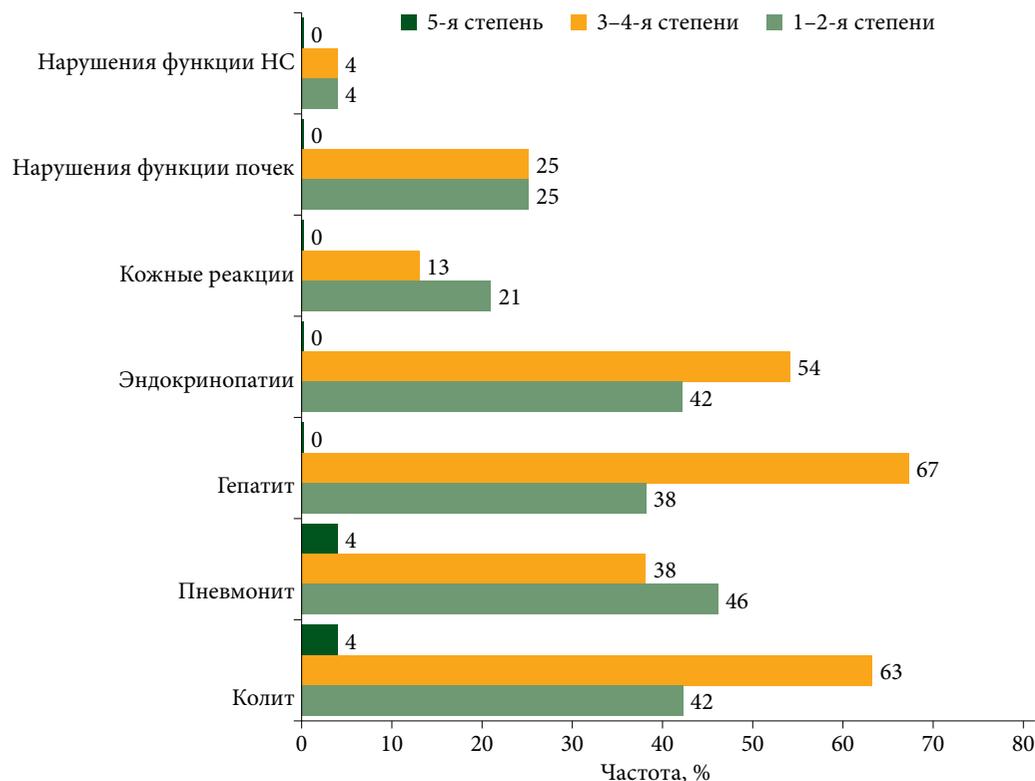
## XXVII Российский онкологический конгресс

ческом исследовании CheckMate 067. По результатам последнего опубликованного среза данных, 48% пациентов с метастатической меланомой, которые получали комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратами (ниволумаб + ипилимуаб), живы на срок наблюдения 7,5 лет<sup>9</sup>. Несмотря на доказанную эффективность комбинированной иммунотерапии, в реальной онкологической практике в РФ наблюдается невысокое число назначений данной схемы лечения. В исследовании IPSOS в 2023 г. были получены данные о частоте назначения различных методов терапии у пациентов с метастатической меланомой в реальной клинической практике в Российской Федерации. Установлено, что только 13% пациентов с IV стадией меланомы в нашей стране получают комбинированную иммунотерапию<sup>10</sup>. По мнению докладчика, интерес представляют данные опроса практикующих клиницистов-онкологов о предпочтительных опциях лечения метастатической меланомы, проведенного в 2023 г. при поддержке компании BIOCAD. В опросе принял участие 71 клиницист-онколог из разных регионов Российской Федерации. Анализ полученных данных показал, что большинство клиницистов считают наиболее предпочтительной опцией для пациентов с диссеминированной меланомой с мутацией BRAF комбинированную иммунотерапию анти-

PD-1 и анти-CTLA-4, в частности при бессимптомном метастатическом поражении головного мозга. Тем не менее в клинической практике более 73% врачей применяют комбинированную

иммунотерапию только у единичных пациентов.

По данным опроса клиницистов-онкологов, у 25 из 34 (74%) врачей в практике были случаи отмены ком-



Примечание. НС – нервная система.

Рис. 5. Иммуноопосредованные нежелательные явления, повлекшие отмену терапии анти-PD-1 + анти-CTLA-4. По данным опроса практикующих клиницистов-онкологов о предпочтительных опциях лечения метастатической меланомы, проведенного в 2023 г. при поддержке компании BIOCAD

### Непрямое сравнение исследований CheckMate (CM-067, -069, -511) и OVERTON\*

КИ	Непосредственная эффективность		Отдаленная эффективность			Безопасность	
	ЧОО, %	ЧКЗ, %	мВВП, мес.	мОВ	24-месячная ОВ, %	НЯ 3-5-й степеней тяжести, %	Отмена терапии, %**
CM-067	57,7	70,8	11,5 (ОР 0,79)	НД на 2 года (ОР 0,65)***	64	59	37,4
CM-511 (low ipi)	47,2	56,2	10,2 (ОР 1,06)	НД (ОР 1,13)	65	34	24
CM-511 (high ipi)	52,8	61,8	10,0 (ОР 1,06)	НД (ОР 1,13)	67	48	28
CM-069	59	72	НД 51,3% (24 мес.)	НД	63,8	54	35
OVERTON	45	79,3	12,2 (ОР 0,57)	НД (ОР 0,71)	74,4	36,2	15,5

\* Результаты по безопасности и непосредственной эффективности для исследований CM-067, -069, -511 проанализированы за период наблюдения, наиболее приближенный к медиане периода наблюдения клинических исследований OVERTON.

\*\* По причине НЯ.

\*\*\* В сравнении с ниволумабом.

Примечание. КИ – клиническое исследование; ЧОО – частота объективного ответа; ЧКЗ – частота клинической пользы; мВВП – медиана выживаемости без прогрессирования, мОВ – медиана общей выживаемости, low ipi – доза ипилимумаба 1 мг/кг один раз в три недели, high ipi – доза ипилимумаба 3 мг/кг один раз в три недели.

<sup>9</sup> Hodi F.S., Chiarion-Seleni V., Lewis K.D. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. J. Clin. Oncol. 2022; 40 (16): 9522.

<sup>10</sup> Исследование IPSOS «Монитор онкопатологий. Меланома», август 2023 г.



бинированной иммунотерапии анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратами по причине развития неприемлемой токсичности у пациентов с метастатической меланомой (рис. 5)<sup>11</sup>.

К.В. Орлова подчеркнула, что основной причиной низкой частоты назначения комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастатической и/или нерезектабельной меланомой является высокий риск развития иммуноопосредованных НЯ.

Сегодня становится очевидным, что улучшение характеристик комбинированного препарата для иммунотерапии метастатической меланомы позволит не только повысить эффективность, но и снизить токсичность терапии. С этой целью для первой линии терапии нерезектабельной или метастатической

меланомы российскими учеными разработана фиксированная комбинация анти-CTLA-4- и анти-PD-1-препаратов (нурулимаб + пролголимаб), которая содержит в составе в три раза больше ингибитора PD-1, чем ингибитора CTLA-4. Такое соотношение действующих веществ позволяет обеспечивать высокую эффективность при сохранении благоприятного профиля безопасности комбинированного препарата. Непрямое сравнение данных исследований CheckMate-067, CheckMate-069, CheckMate-511, в которых изучалась эффективность и безопасность комбинации ингибитора PD-1 ниволумаба с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом в лечении больных метастатической меланомой, и клинического исследования OVERTON

показало сопоставимую эффективность и наиболее благоприятный профиль безопасности у отечественной фиксированной комбинации нурулимаб + пролголимаб (таблица)<sup>1, 12, 13</sup>. Резюмируя вышесказанное, К.В. Орлова отметила, что результаты клинического исследования OVERTON демонстрируют статистически значимое преимущество комбинации нурулимаб + пролголимаб перед монотерапией пролголимабом. Анализ результатов исследования показал преимущество назначения фиксированной комбинации нурулимаб + пролголимаб в отношении как эффективности, так и переносимости лечения, что будет способствовать комплаентности и улучшению прогноза выживаемости пациентов с метастатической меланомой.



Д.м.н., профессор  
Джакоб Шехтер

**Д**жакоб ШЕХТЕР (Jacob Schachter), д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологии Института иммуноонкологии им. Эллы Лемельбаум, Медицинский центр «ШИБА» (Тель-Хашомер, Израиль), напомнил участникам симпозиума, что в настоящее время установлено: Т-клетки обеспечивают иммунную защиту организма. В активации Т-клеточного иммунного ответа участвуют стимулирующие факторы. Однако существуют иммунорегуляторные пути, ингибирующие активность Т-лимфоцитов,

#### Кода *deciso*: экспертное мнение

такие как CTLA-4 и PD-1. Сегодня известно, что анти-CTLA-4- и анти-PD-1-препараты влияют на созревание и активацию Т-лимфоцитов, в результате чего иммунная система распознает и уничтожает клетки злокачественного новообразования.

Основными целями иммунотерапии метастатической меланомы являются обеспечение долгосрочной выживаемости пациентов, устойчивой длительности ответа на лечение и повышение качества жизни пациентов. Накопленные данные клинических исследований и опыт реальной практики показывают высокую эффективность иммунотерапии в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, приводя к увеличению показателей ВВП, ОВ и регрессу метастазов. Поэтому иммунотерапия является наиболее предпочтительным терапевтическим подходом для большого спектра солидных опухолей, а также метастатической и нерезектабельной меланомы.

Как уже отмечалось, сегодня комбинированная иммунотерапия анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратами – одна из самых эффективных опций для пациентов с метастатической меланомой. Благодаря синергическому эффекту препаратов на фоне комбинированной иммунотерапии у пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой отмечается более выраженный и длительный ответ на лечение по сравнению с монотерапией ингибиторами иммунных контрольных точек.

Значимые результаты по эффективности комбинированной анти-PD-1- и анти-CTLA-4-иммунотерапии получены в рандомизированном исследовании CheckMate 067, в котором приняли участие 945 пациентов с ранее не леченной нерезектабельной метастатической меланомой<sup>14</sup>.

Пациенты были рандомизированы в группы. Первая группа получала ниволумаб (1 мг/кг каждые три не-

<sup>11</sup> Внутренние данные компании BIODAC.

<sup>12</sup> Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (1): 23–34.

<sup>13</sup> Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 trial. J. Clin. Oncol. 2019; 37 (11): 867–875.

<sup>14</sup> Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Lewis K.D., et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. Poster presentation at: ASCO 2022.



**ФОРТЕКА®**  
пролголимаб

## Возможность победить



Первый\* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом<sup>1</sup>

Позволяет\*\* достичь **ЧОО у 49%**,  
**24-месячной ВБП 42%**  
**и 24-месячной ОВ 64%**

в 1 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи<sup>2,3</sup>

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели<sup>4</sup>

ВБП — выживаемость без прогрессирования;  
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

\* зарегистрированный; \*\* при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. SA. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?», VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Tjulandin S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232, MAY 01, 2021.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU.FOR.00008.10.03.2021. Реклама

**FORTECA** — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) — для Т-эффекторных клеток;

**Forte** (лат.) — шанс

**BIOCAD**



дели) + ипилимумаб (3 мг/кг каждые три недели, четыре введения) с последующим проведением терапии ниволумабом (3 мг/кг каждые две недели), вторая группа – монотерапию ниволумабом (3 мг/кг каждые две недели) + плацебо, третья группа – монотерапию ипилимумабом (3 мг/кг каждые три недели, четыре введения) + плацебо. Основными критериями эффективности были показатели ВВП и ОВ.

Анализ данных исследования показал беспрецедентно высокие показатели ОВ у пациентов с метастатической меланомой кожи при комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом по сравнению с монотерапией ниволумабом или ипилимумабом. При анализе результатов наблюдения за период 7,5 лет медиана ОВ в группе пациентов, получающих иммунотерапию комбинацией ниволумаб + ипилимумаб, достигла 71,1 месяца. Таким образом, почти через восемь лет после рандомизации 48% пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию, были живы. Кроме того, в группе больных, получивших ниволумаб + ипилимумаб, показатель ВВП был выше, чем в группе больных, получивших монотерапию. Также меланома-специфическая выживаемость за период 90 месяцев наблюдения оказалась выше в группе комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб) по сравнению с монотерапией ниволумабом, ипилимумабом – 55% против 47 и 26% соответственно.

Как отметил профессор Дж. Шехтер, при назначении комбинированной схемы иммунотерапии анти-PD1- и анти-CTLA-4-препаратами следует учитывать высокий риск развития иммуноопосредованных НЯ. Так, у 59% пациентов в группе лечения комбинацией ниволумаб + ипилимумаб наблюдались НЯ 3–4-й степеней тяжести, тогда как в группе ниволумаба – 24%, в группе ипилимумаба – 28%. Отмена терапии из-за НЯ на фоне комбинации ниволумаб + ипилимумаб потребовалась у 31% пациентов, на фоне ниволумаба – у 8%, ипилимумаба – у 13% пациентов.

В стремлении снижения высокой сопутствующей токсичности и сохранения эффективности комбинированного лечения анти-PD-1 и анти-CTLA-4 было проведено клиническое исследование IIIb/IV фазы CheckMate 511, в котором сравнивали эффективность и частоту развития НЯ 3–5-й степеней тяжести, связанных с применением иммунотерапии, в зависимости от дозировки препаратов. Сравнивали комбинации ниволумаба 3 мг/кг с ипилимумабом 1 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг с ипилимумабом 3 мг/кг у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, ранее не получавших лечения.

По данным исследования, более низкая дозировка ипилимумаба в сочетании с ниволумабом (1 мг/кг и 3 мг/кг соответственно) ассоциируется с достоверно меньшей частотой развития связанных с лечением НЯ 3–5-й степеней тяжести. При этом существенных различий в эффективности между двумя группами не было выявлено<sup>13</sup>. В российском исследовании MIRACULUM оценили эффективность и безопасность двух режимов дозирования пролголимаба у пациентов с распространенной меланомой. Пациенты были рандомизированы для получения пролголимаба: первая группа – по 1 мг/кг каждые две недели, вторая группа – 3 мг/кг каждые три недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Результаты исследования показали, что двухлетняя ВВП составила 33,3% в первой группе и 30,2% – во второй. Двухлетняя ОВ составила 57,1 и 46% соответственно<sup>2</sup>.

Как отметил докладчик, на сегодняшний день большой интерес вызывают результаты многоцентрового рандомизированного исследования II фазы OVERTON по оценке эффективности и безопасности терапии комбинированным препаратом нурулимаб + пролголимаб в качестве первой линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Важно, что данная фиксированная комбинация содержит анти-CTLA-4 нурулимаб в сниженной дозировке для достижения

оптимального профиля безопасности терапии. Медиана наблюдения составила 16,8 месяца, медиана ВВП в группе комбинированной терапии (нурулимаб + пролголимаб) – 12,2 месяца, медиана ВВП в группе монотерапии пролголимабом – 2,8 месяца. Таким образом, наблюдается ярко выраженное преимущество назначения комбинации нурулимаб + пролголимаб по сравнению с монотерапией в отношении показателей ВВП у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.

Более того, полученные результаты показали благоприятный профиль безопасности в обеих группах терапии: комбинации нурулимаб + пролголимаб и монотерапии пролголимабом. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести были выявлены в группе комбинированного лечения в 15,5% случаев, в группе монотерапии – в 1,7% случаев. Очевидно, что частота НЯ в данном исследовании гораздо ниже, чем обычно выявляется при комбинации анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов. Таким образом, в ходе клинического исследования OVERTON была подтверждена эффективность и безопасность применения российского препарата, в состав которого входит комбинация анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов (пролголимаб + нурулимаб), в первой линии терапии нерезектабельной и/или метастатической меланомы.

Заканчивая свое выступление, профессор Дж. Шехтер подчеркнул, что создание современной комбинации иммуноонкологических препаратов из групп ингибиторов PD-1 и CTLA-4 – большой шаг на пути к повышению эффективности и безопасности терапии метастатической меланомы. Профессор пожелал удачи российским коллегам в дальнейших исследованиях и успешном применении в рутинной клинической практике новой фиксированной комбинации анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов (нурулимаб + пролголимаб) с доказанной высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности при лечении пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой. ☺



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

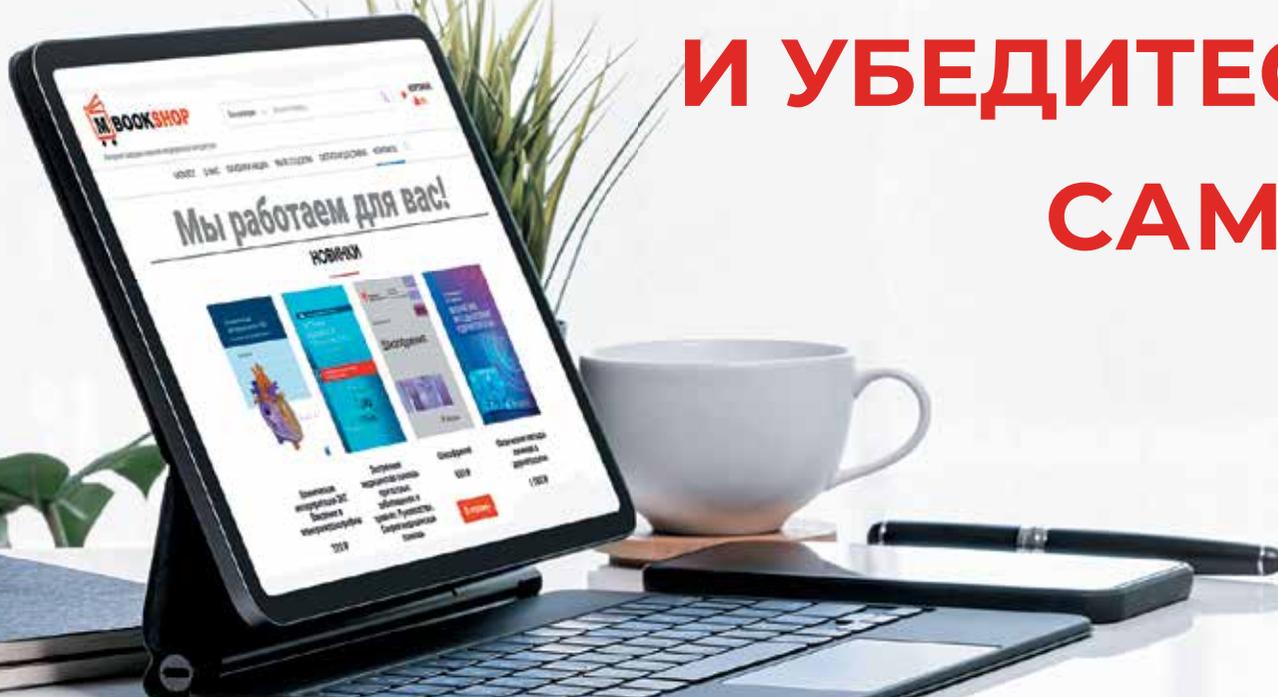
**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!  
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ  
И УБЕДИТЕСЬ  
САМИ!**





# Экспертный взгляд на подходы к лечению местно-распространенного и метастатического уротелиального рака

*Последние достижения иммуноонкологии в терапии распространенного уротелиального рака перевернули представления о перспективах лечения данного вида опухолей. Рассмотрению эффективности и безопасности применения ингибитора PD-L1 атезолизумаба у пациентов с распространенным уротелиальным раком был посвящен сателлитный симпозиум «Экспертный взгляд на подходы к лечению местно-распространенного и метастатического уротелиального рака». Симпозиум при поддержке компании «Рош-Москва» состоялся в рамках XVIII Международного конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 29 сентября 2023 г.).*



Д.м.н., профессор  
В.Б. Матвеев

Уротелиальный рак (УР), преимущественно развивающийся в мочевом пузыре, является распространенной злокачественной опухолью. Как отметил Всеволод Борисович МАТВЕЕВ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества онкоурологов (РООУ), заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, УР подразделяется на три основные группы: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

## Неoadъювантная и адъювантная химиотерапия при уротелиальном раке. Какие возможности есть для пациентов с быстрой прогрессией?

(МИРМП), метастатический рак мочевого пузыря (мРМП). Если НМИРМП, как правило, не метастазирует, то МИРМП в половине случаев переходит в мРМП. Для пациентов с высоким риском прогрессирования (Т3–Т4а или N+) пятилетняя выживаемость составляет 10–40%, для пациентов с мРМП – всего 5–6%.

На этапе диагностики рака мочевого пузыря (РМП) необходимо правильно оценить глубину прорастания опухоли в стенку мочевого пузыря с помощью трансуретральной резекции (ТУР). Рецидивы после ТУР поверхностного или немышечно-инвазивного РМП выявляют у 30% больных при наличии одиночной опухоли и у 90% пациентов при мультифокальном поражении мочевого пузыря. По мнению эксперта, для категории пациентов с низкодифференцированным раком после ТУР требуется проведение повторной ТУР, поскольку примерно у 25% пациентов с РМП и у 31% пациентов с уротелиальным РМП происходит недостативание заболевания.

Пациенты с диагностированным МИРМП являются кандидатами для выполнения радикальной цистэктомии (ЦЭ) с обязательным проведением неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Стандартом первой линии терапии является назначение многокомпонентных режимов, основанных на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, винбластин с доксорубицином (MVAC) либо метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин, филграстим (MVAC высокодозный). Рандомизированное исследование SWOG-8710 показало, что проведение НАХТ в виде трех курсов MVAC перед радикальной ЦЭ обеспечивало увеличение на 2,6 года медианы общей выживаемости (ОВ), которая составила 77 месяцев<sup>1</sup>. Эффективность проведения НАХТ на основе препаратов платины перед ЦЭ была подтверждена метаанализом 17 исследований. После радикальной цистэктомии можно провести адъювантную химиотерапию (АХТ). В мета-

<sup>1</sup> Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 859–866.



## XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов

анализе, проведенном J. Leow и соавт. (2014), было подтверждено преимущество выполнения платиносодержащей АХТ после радикальной ЦЭ по сравнению с хирургическим лечением<sup>2</sup>. Однако, по мнению эксперта, если пациенты получали НАХТ на основе цисплатина, то проводить АХТ уже нет смысла, поскольку опухоль становится платинорезистентной. Между тем в реальной клинической практике результаты НАХТ и АХТ уротелиальных опухолей оставляют желать лучшего. По данным ретроспективного международного исследования рака уротелиального тракта (RISC), порядка 20% больных прогрессируют в течение 12 месяцев после НАХТ, около 30% больных – после АХТ<sup>3</sup>.

В этой связи особый интерес представляют результаты двухкогортного исследования II фазы IMvigor 210, в котором атезолизумаб продемонстрировал многообещающую активность при прогрессирующем УР после предшествующей химиотерапии (ХТ) препаратами на основе платины в течение 12 месяцев<sup>4</sup>. Больные

местно-распространенным или метастатическим УР с прогрессированием заболевания во время или после ХТ препаратами на основе платины получали терапию атезолизумабом до потери клинической пользы или до непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой исследования являлась частота объективного ответа (ЧОО), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ответа (ДО), ЧОО, ОВ и безопасность.

Согласно данным исследования, медиана ОВ в подгруппе пациентов, получивших терапию препаратом атезолизумаб после прогрессирования на (нео)адьювантной ХТ, составила 9,6 месяца. Каждый третий пациент пережил 18 месяцев на фоне иммунотерапии атезолизумабом. У 34% пациентов отмечалась 1,5-летняя ОВ. В проспективное многоцентровое международное исследование III фазы SAUL были включены 384 пациента, прогрессирующих до метастатической стадии в течение 12 месяцев после НАХТ/АХТ, которым назначалась терапия атезолизумабом в дозе 1200 мг

внутривенно один раз в три недели до утраты клинической эффективности или неприемлемой токсичности. Первичная конечная точка включала безопасность лечения, вторичные точки – ОВ, ВБП, ЧОО, частоту контроля заболевания, продолжительность ответа. Было показано, что в подгруппе пациентов, спрессирированных после НАХТ/АХТ в течение 12 месяцев и затем получивших лечение атезолизумабом, медиана ОВ составила 9,9 месяца, медиана длительности ответа – 15,9 месяца, частота шестимесячной ОВ – 62%, частота одногодичной ОВ – 45%, контроль заболевания достигнут в 42% случаев<sup>5</sup>.

Таким образом, иммунотерапия представляет собой универсальную возможность в современной парадигме лечения распространенного УР у пациентов, которые прогрессируют в ранние сроки после проведения ХТ препаратами на основе платины. «Атезолизумаб является одним из эффективных препаратов, предназначенных для проведения такой терапии», – подчеркнул профессор В.Б. Матвеев в заключение.

### Лекарственная терапия первой и последующих линий при распространенном уротелиальном раке. Как сделать выбор?

**В** настоящее время наблюдается рост пятилетней выживаемости при распространенном УР, что также обусловлено появлением новых терапевтических опций. По данным, представленным Борисом Яковлевичем АЛЕКСЕЕВЫМ, д.м.н., профессором, ученым секретарем РООУ, заместителем генерального директора по науч-

ной работе НМИЦ радиологии, при УР IV стадии пятилетняя выживаемость мужчин составляет 27%, женщин – 15%.

ХТ на основе цисплатина на протяжении многих лет считается стандартом лечения местно-распространенного и метастатического УР. Между тем около 50% пациентов с распространенным УР имеют противопоказа-



Д.м.н., профессор  
В.Б. Алексеев

<sup>2</sup> Leow J.J., Martin-Doyle W., Rajagopal P.S., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur. Urol. 2014; 66: 42–54.

<sup>3</sup> Bene G.D., Calabrò F., Giannarelli D., et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer (MIBC): analysis from the RISC database. Front. Oncol. 2018; 8: 463.

<sup>4</sup> Balar A., Galsky M.D., Rosenbergonathan J.E., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017; 389: 67–76.

<sup>5</sup> Merseburger A.S. EAU 2019; Plenary session – plenary session 5 BN: Breaking news session.

XVIII Международный конгресс  
Российского общества онкоурологов

ния к применению цисплатина из-за плохого соматического статуса, сопутствующих заболеваний или нарушения функции почек<sup>6, 7</sup>. Эти пациенты, как правило, получают менее эффективные схемы на основе карбоплатина.

Появление иммуноонкологических препаратов полностью изменило парадигму системной терапии УР. На основании исследований IMvigor 210 фазы II и Keynote-052 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) определили применение атезолизумаба и пембролизумаба при метастатическом УР в первой линии больным с наличием противопоказаний к назначению ХТ на основе цисплатина и высокой экспрессией PD-L1.

В многоцентровом рандомизированном исследовании IMvigor 130 оценивалась эффективность атезолизумаба в монорежиме или в сочетании с ХТ на основе платины по сравнению с комбинацией плацебо и ХТ на основе платины в первой линии лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР<sup>8</sup>. Согласно протоколу, противопоказания к назначению цисплатина определялись по критериям Гальского, хотя окончательное решение об использовании цисплатина или карбоплатина принимал исследователь.

Больные (n = 1213) были рандомизированы случайным образом (1:1:1) на три группы: атезолизумаб + платина/гемцитабин

(группа А), атезолизумаб в монотерапии (группа В), плацебо + платина/гемцитабин (группа С). Рандомизация была стратифицирована по уровню экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, оценке факторов риска Байорина, включая индекс Карновского < 80% против ≥ 80%, наличие висцеральных метастазов. Следует отметить, что группа монотерапии атезолизумабом (n = 362) по исходным характеристикам была прогностически довольно неблагоприятная: 9% пациентов имели статус 2 по шкале ECOG, 21% больных – два фактора риска Байорина и/или метастазы в печени, 24% пациентов имели высокий уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IC 2/3) ≥ 5%. Комбинированной первичной конечной точкой эффективности лечения была оценка исследователя ВВП и ОВ (группа А против группы С) и ОВ (группа В против группы С).

Результаты исследования продемонстрировали преимущество монотерапии атезолизумабом цисплатин-неподходящих пациентов с PD-L1 ≥ 5% по сравнению с плацебо + ХТ на основе платины<sup>8</sup>. Медиана ОВ у цисплатин-неподходящих пациентов группы В была почти вдвое больше и составила 18,6 месяца против 10 месяцев в группе С. Атезолизумаб в монорежиме снижал риск смерти на 44% по сравнению с ХТ на основе карбоплатина. Отдаленные расхождения в ОВ были еще более заметными.

В подгруппе цисплатин-неподходящих пациентов с высоким PD-L1 полного ответа на терапию

достигли 12% больных, частично ответа – 28%, стабилизации – 22%. Таким образом, контроль над болезнью продемонстрировали 62% цисплатин-неподходящих больных, рандомизированных в группу монотерапии атезолизумабом. Следовательно, использование атезолизумаба в первой линии терапии метастатического УР практически вдвое увеличивает шансы на ответ.

Оценка безопасности противоопухолевого лечения показала лучшую переносимость монотерапии атезолизумабом по сравнению с комбинированной терапией плацебо + платина/гемцитабин. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени токсичности имели место у 16% пациентов в группе В и у 80% пациентов в группе С. НЯ любой степени тяжести, приведшие к прекращению лечения, зарегистрированы у 9% пациентов в группе В и у 34% больных в группе С.

Атезолизумаб утвержден в качестве первой линии терапии при противопоказаниях к ХТ цисплатином. В исследовании фазы II IMvigor 210 в когорте 1 пациенты при метастатическом УР, не имевшие возможности получать ХТ на основе цисплатина, получали атезолизумаб в первой линии терапии<sup>4</sup>. Согласно полученным результатам, медиана ОВ в общей популяции пациентов когорты 1 составила 16,3 месяца, в подгруппе пациентов с PD-L1 ≥ 5% пятилетняя ОВ достигла 27 месяцев. Медиана ДО в общей популяции составила около пяти лет (59,1 месяца), в подгруппе пациентов с PD-L1 ≥ 5% медиана ДО не была достигнута<sup>9</sup>.

<sup>6</sup> Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C., et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (2): 361–369.

<sup>7</sup> Stecca C., Abdeljalil O., Sridhar S.S. Metastatic urothelial cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2021; 13: 1–18.

<sup>8</sup> Bamias A., Davis I.D., Galsky M., et al. Final overall survival analysis of atezolizumab monotherapy vs chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from the phase III IMvigor 130 study. *ASCO*, 2023. Abstr. LBA441.

<sup>9</sup> Rosenberg J.E., Galsky M.D., Balar A.V., et al. Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor 210 study (cohort 1). *Ann. Oncol.* 2021; 32 (5): S678–S724.



## XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов

Важно, что атезолизумаб продемонстрировал увеличение медианы ОВ в первой линии терапии у пациентов любых возрастных групп. На основании данных исследований можно сделать вывод, что атезолизумаб имеет доказанную эффективность и преимущества в первой линии терапии УР в следующих группах пациентов:

- получивших терапию атезолизумабом после прогрессии на (нео)адьювантной ХТ в течение 12 месяцев;
- ранее не леченных цисплатин-неподходящих пациентов с PD-L1  $\geq$  5%;
- ранее не леченных цисплатин-неподходящих пациентов вне зависимости от статуса PD-L.

Ингибиторы контрольных точек, благодаря эффективности и хорошей переносимости, расширяют терапевтические варианты второй линии при распространенной болезни, в том числе у больных с прогрессированием УР после ХТ препаратами на основе платины.

В проспективном международном многоцентровом исследовании IIIb фазы SAUL больных УР с прогрессированием болезни после ХТ назначалась терапия

Согласно результатам исследования, в общей популяции пациентов медиана ОВ составила 8,6 месяца, медиана ДО среди пациентов, ответивших на терапию атезолизумабом, приближается к 2,5 года (27,8 месяца)

атезолизумабом в дозе 1200 мг внутривенно один раз в три недели до утраты клинической эффективности или неприемлемой токсичности<sup>5</sup>. Согласно результатам исследования, в общей популяции пациентов медиана ОВ составила 8,6 месяца, медиана ДО среди пациентов, ответивших на терапию атезолизумабом, приближается к 2,5 года (27,8 месяца)<sup>10</sup>.

По данным исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, ЧОО на применение атезолизумаба во второй линии терапии УР примерно вдвое выше (24–31%), чем в рандомизированных клинических исследованиях, при сопоставимой эффективности и безопасности. Средняя продолжительность ответа достигает полутора лет.

Таким образом, препарат атезолизумаб имеет доказанную эффективность в терапии УР после прогрессии на платиносодержащей ХТ: в типичной для исследований популяции практически половина пациентов живут более года, медиана ДО на терапию атезолизумабом приближается к 2,5 года (исследование SAUL); в реальной клинической практике, по данным исследования IMreal, контроль над заболеванием был достигнут у 2/3 пациентов во второй и последующих линиях терапии рецидивирующего УР. Атезолизумаб имеет благоприятный профиль безопасности: частота встречаемости НЯ 3–4-й степени тяжести составила 13% в исследовании SAUL, частота НЯ в реальной клинической практике – 5,2% (IMreal).

### Длительный опыт наблюдения пациента с распространенным уротелиальным раком

Клинический пример из реальной практики эффективного использования атезолизумаба привел Максим Петрович ГОЛОВАЩЕНКО, к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии. Больной В., 55 лет (на момент рандомизации в клиническое исследование (КИ) в феврале 2017 г.). Диагноз: РМП III стадии pT3bN0M0, состояние после ТУР от сентября 2015 г. Через три

месяца после ТУР рост опухоли продолжился. В декабре 2015 г. пациенту была выполнена резекция мочевого пузыря с последующим проведением двух курсов адьювантной полихимиотерапии по схеме GC и с развившимся НЯ в виде нефротоксичности 3-й степени.

Спустя пять месяцев, в июле 2016 г., при контрольном обследовании у пациента выявлены метастазы в лимфатических узлах, печени, имел место



К.м.н.  
М.П. Головащенко

местный рецидив. Вплоть до января 2017 г. решался вопрос о дальнейшей тактике лечения. 16 января 2017 г. пациенту

<sup>10</sup> Sternberg C.N., Loriot Y., Choy E., et al. Final results from SAUL, a single-arm international real-world study of atezolizumab (atezo) in 1004 patients (pts) with pretreated locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma (UTC). J. Clin. Oncol. 2023; 41 (16): 4569–4569.



## XVIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов

проведена эмболизация метастатического очага в печени. Результаты гистологического исследования: уротелиальный рак, G-3 (high-grade). PD-L-статус на момент включения в КИ неизвестен.

Сопутствующие заболевания: компенсированная артериальная гипертензия 2-й степени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения. Стаж курения – 35 лет (10–12 сигарет в день). Функциональный статус больного по шкале ECOG – 0, индекс Карновского – 90%.

При скрининге (15.02.2017) выявлены следующие таргетные очаги: опухоль мочевого пузыря, метастатический очаг левой прямой мышцы живота, метастазы в S3 печени, в паховом лимфоузле справа и наружном подвздошном лимфатическом узле справа. Сумма диаметров всех таргетных очагов – 169 мм. Нетаргетные очаги: мелкие метастатические очаги в печени, солитарный метастатический очаг в левой лобковой кости, метастатические очаги в тазовых лимфатических узлах.

В феврале 2017 г. пациент В. начал получать первый курс терапии атезолизумабом 1200 мг. Через два месяца после начала иммунотерапии (24.04.2017) выполнена контрольная томография (КТ), отмечены уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 40% – с 169 до 101 мм, а также стабилизация заболевания, отсутствие новых очагов и наличие частичного общего ответа. На третий месяц от начала иммунотерапии (15.05.2017) впервые отмечены иммуноопосредованные НЯ: сухость кожи рук 1-й степени, субклинический гипотиреоз 1-й степени.

Контрольная КТ от 28.08.2017 показала, что через шесть месяцев лечения атезолизумабом сумма диаметров таргетных очагов уменьшилась на 61% и соста-

Резюмируя вышесказанное, М.П. Головащенко сформулировал следующий вывод: терапия атезолизумабом привела к уменьшению всех опухолевых очагов, продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и обеспечила длительную эффективность (более шести лет)

вила 66 мм, уменьшился размер нетаргетных очагов, отсутствовали новые очаги, сохранился частичный ответ.

Через год после начала терапии атезолизумабом 1200 мг явления сухости кожи рук и гипотиреоз 1-й степени сохранялись, другие НЯ отсутствовали. Контрольная КТ от 05.03.2018 показала частичный ответ и уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 64,5% – до 60 мм, а также уменьшение размеров нетаргетных очагов.

После двух лет лечения, по данным КТ от 18.03.2019, сумма диаметров таргетных очагов уменьшилась на 69%, динамика за год составила 11,7%, наблюдались стабилизация нетаргетных очагов, отсутствие новых очагов и сохраняющийся частичный ответ. На тот момент было проведено 36 курсов монотерапии атезолизумабом 1200 мг. Пациент жалоб не предъявлял, НЯ были прежние.

Спустя 3,5 года от начала терапии КТ грудного отдела от 24.07.2020 выявила иммуноопосредованный пневмонит. Правильно диагностированная ситуация позволила провести пациенту гормональную терапию в течение месяца, что способствовало купированию процесса и исчезновению очагов заболевания. Следует также отметить, что проведенная в октябре 2020 г. КТ определила у пациента наличие частичного ответа в виде уменьшения суммы

диаметров таргетных очагов на 72%, составившей 48 мм, а также стабилизацию нетаргетных очагов.

Через четыре года иммунотерапии атезолизумабом у пациента был зарегистрирован полный ответ на лечение. КТ от 07.09.2021 показала уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 89% – до 18 мм. Динамика за год составила 62,5%. Сохранилось НЯ в виде сухости кожи рук 1-й степени.

К настоящему моменту проведено 116 курсов монотерапии препаратом атезолизумаб 1200 мг. Проведенная в августе 2023 г. КТ показала уменьшение суммы диаметров таргетных очагов на 90%. Длительность ответа составляет 80 месяцев. Таким образом, пациент В. живет более шести лет без прогрессирования. Состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, НЯ прежние, показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы в пределах нормы. Пациент продолжает лечение в онкологическом диспансере по месту жительства.

Резюмируя вышесказанное, М.П. Головащенко сформулировал следующий вывод: терапия атезолизумабом привела к уменьшению всех опухолевых очагов, продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и обеспечила длительную эффективность (более шести лет). ☺



# ЗА РУКУ



**zaruku.com** – медиа для онкопациентов,  
их близких и всех, кто находится  
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого  
пузыря



Рак молочной  
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

## Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



Молочная железа (С30)  
Центральная нервная  
ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ  
ОТВЕТСТВЕННАЯ ТКАНЬ (С81-96)  
Меланома кожи  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ТЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА  
ЦИКЛОТРО  
ПРОИЗВОДСТВО  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
Планарные диагностические гамма-камеры  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
СИНХРОНИЗАЦИЕЙ  
ПО ВЫХАНИЮ ПАЦИЕНТА  
СИСТЕМА  
ДЛЯ  
АММИОНАПРЕПАРАТЫ  
ИНТРАКАТЕРАЛЬНЫЕ  
ДИСТАНЦИОННОЙ

Центральная нервная  
ОТВЕТСТВЕННАЯ ТКАНЬ (С81-96)  
Меланома кожи  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ТЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА  
ЦИКЛОТРО  
ПРОИЗВОДСТВО  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
Планарные диагностические гамма-камеры  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
СИНХРОНИЗАЦИЕЙ  
ПО ВЫХАНИЮ ПАЦИЕНТА  
СИСТЕМА  
ДЛЯ  
АММИОНАПРЕПАРАТЫ  
ИНТРАКАТЕРАЛЬНЫЕ  
ДИСТАНЦИОННОЙ

news@nop2030.ru



# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

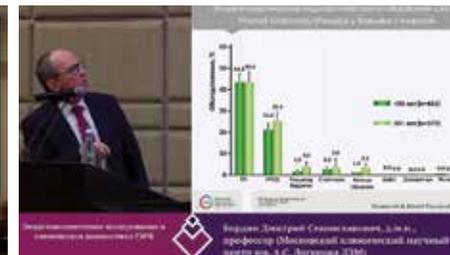


Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

# ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ  
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ  
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Реклама

## 3 АПРЕЛЯ 2024



ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ  
[UMEDP.RU/ILB2024](http://UMEDP.RU/ILB2024)

### МОСКВА–КАЗАНЬ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО  
ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНОГО

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Центральный  
научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии



Департамент  
здравоохранения  
города Москвы



Московский  
клинический  
научный центр



Москва,  
Новогиреевская, 1к1

# ГАСТРОСЕССИЯ 2024

50-я ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ  
КОНСЕНСУС – ОСНОВА  
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ  
29 ФЕВРАЛЯ – 1 МАРТА 2024



реклама

[гастросессия.рф](http://гастросессия.рф)

[www.mknc.ru](http://www.mknc.ru)

[www.gastrosession.ru](http://www.gastrosession.ru)