

Том 12 № 1 • 2022

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 5 Организация внутреннего контроля качества медицинской помощи больным раком легкого на примере опыта Нидерландов

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 13 Роль гериатрического скрининга G8 в прогнозировании осложнений лекарственной противоопухолевой терапии у пожилых пациентов
- 21 Эффективность неплатиновой монокимиотерапии в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников: мета-анализ
- 36 Мелкоклеточный рак легкого. Цитологическая диагностика
- 44 Повышенный уровень СА125 (MUC16) при метастатическом раке желудка — мощный фактор негативного прогноза выживаемости



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Том 12 №1 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л. В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Л. Ю. Владимировна, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

О. А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Н. В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н. В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

Л. Г. Жукова, проф., ФБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е. Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В. В. Карасева, проф., Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия

В. М. Моисеенко, проф., ФБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д. А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва, Россия

Р. В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

А. В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. В. Поддубная, acad. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Г. А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. acad. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А. Г. Румянцев, acad. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

С. А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д. Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Т. Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г. Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Д. Л. Строляковский, к. м. н., ФБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И. В. Тимофеев, Институт онкологии Хадасса, Москва, Россия

А. А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. А. Тюлядин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А. С. Тюлядина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. Е. Хатьков, член-корр. РАН, ФБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. А. Аллахвердиев, д. м. н., ФБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

А. А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Н. С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В. В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. А. Демидова, к. м. н., ФБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М. Г. Ефанов, д. м. н., ФБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

В. Е. Загайнов, д. м. н., ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Россия

Р. Е. Израйлов, д. м. н., ФБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т. В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Н. В. Кислов, к. м. н., ФБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

И. В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Е. И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. А. Королева, д. м. н., Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

О. А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С. Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Т. В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

Ф. В. Моисеенко, д. м. н., ФБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В. М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. acad. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

М. П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. А. Покатаев, д. м. н., ФБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия

А. Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

И. С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

И. В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В. И. Синицын, д. м. н., проф., МНОЦ университетская клиника МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

М. Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

О. П. Трофимова, д. м. н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

К. В. Шишин, д. м. н., ФБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Anna Moore, Ph. D., Медицинский колледж Мичиганского государственного университета, Мичиган, США

Jan B. Vermorken, MD, PhD, Университетская больница Антверпена, Эдегем, Бельгия

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Д. А. Носов, д. м. н., проф., ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ, Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1, эт. 2

тел. +7 499 686 0237

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2022

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Vol. 12 #1 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia
L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia
N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia
N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia
L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
E.N. Imyanitov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof., Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia
V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia
R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
I.V. Poddubnaya, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia

A.G. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia
S.A. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia
T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical Cancer Center, Omsk, Russia
D.I. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia
I.V. Tsimafeyeu, MD, Institute of Oncology Hadassah Medical, Moscow, Russia
A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
A.S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.E. Khatkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia
M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
V.E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
N.V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia
I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ Medical University, Samara, Russia
O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia
T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and science University, Portland, Oregon, USA
F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia
M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia
A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD, St. Petersburg hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
I.V. Samoylenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
V.I. Sinityn, MD, PhD, DSc, Prof., Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
O.P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia
K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
Anna Moore, Ph.D., Professor of Radiology and Physiology, Michigan State University College of Human Medicine, Michigan, USA
Jan B. Vermorken, MD, PhD Emeritus Professor of Oncology, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

International Scientific and Practical Journal of Oncology

The journal is included in the list of publications recommended by Higher Attestation Commission (2015). Founded in August, 2010

The official organ of the Russian Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER Russian Society of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF

D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

Address for correspondence: 119021, Moscow, PO box 1 tel.: +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org www.malignanttumours.org

The journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications

CERTIFICATE PI NUMBER FS77-77419 from 10.12.2019

Distributed free of charge among members of the Russian Society of Clinical Oncology

Editors are not responsible for the accuracy of the information, contained in promotional materials

The journal is published four times a year

Format 60x84 / 8 Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2022 Please refer to the journal when quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и аналитика

- 5 ОРГАНИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО НА ПРИМЕРЕ ОПЫТА НИДЕРЛАНДОВ
Д. А. Андреев, А. А. Завьялов

Собственные исследования

- 13 РОЛЬ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО СКРИНИНГА G8 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
С. В. Югай, М. А. Красавина, Ю. А. Тютрина, Т. П. Никитина, А. Б. Эльмурзаев, И. В. Рыков
- 21 ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕПЛАТИНОВОЙ МОНОХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ: МЕТА-АНАЛИЗ
А. А. Румянцев, А. С. Тюляндина, Э. Р. Израелян, И. А. Покатаев, М. Ю. Федянин, Е. В. Глазкова, Ю. С. Сергеев, С. А. Тюляндин
- 36 МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
О. Г. Григоруц, Д. А. Цой, Л. М. Базулина, И. В. Вихлянов
- 44 ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ СА125 (MUC16) ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА — МОЩНЫЙ ФАКТОР НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ
Н. Н. Семёнов, К. Д. Далгатов

CONTENTS

Reviews & Analysis

- 5 ORGANIZING THE QUALITY ASSESSMENT IN LUNG CANCER CARE ON THE EXAMPLE OF THE NETHERLANDS
D. A. Andreev, A. A. Zavyalov

Own Research

- 13 THE ROLE OF THE GERIATRIC (G8) HEALTH STATUS SCREENING TOOL IN PREDICTION OF ANTITUMOR THERAPY COMPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS
S. V. Yugai, M. A. Krasavina, Yu. A. Tyutrina, T. P. Nikitina, A. B. Elmurzaev, I. V. Rykov
- 21 EFFICACY OF NON-PLATINUM CHEMOTHERAPY IN PLATINUM-RESISTANT OVARIAN CANCER: A META-ANALYSIS
A. A. Rumyantsev, A. S. Tyulyandina, E. R. Israelyan, I. A. Pokataev, M. Yu. Fedyanin, E. V. Glazkova, Yu. S. Sergeev, S. A. Tjulandin
- 36 SMALL-CELL LUNG CARCINOMA. CYTOLOGICAL DIAGNOSIS
O. G. Grygoruk, D. A. Tsoi, L. M. Bazulina, I. V. Vihlyanov
- 44 ELEVATED LEVELS OF CA125 (MUC16) IN METASTATIC GASTRIC CANCER AS A STRONG PREDICTOR OF POOR SURVIVAL
N. N. Semenov, K. D. Dalgatov

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-5-12

Цитирование: Андреев Д. А., Завьялов А. А. Организация внутреннего контроля качества медицинской помощи больным раком легкого на примере опыта Нидерландов. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (1) : 5–12

ОРГАНИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО НА ПРИМЕРЕ ОПЫТА НИДЕРЛАНДОВ

Д. А. Андреев, А. А. Завьялов

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Введение: В Российской Федерации и за рубежом рак легкого (РЛ) является ведущей онкологической патологией. Например, в Нидерландах РЛ занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований, являясь причиной свыше 10 тысяч смертей ежегодно. С целью улучшения доступности современных алгоритмов диагностики и лечения для огромного числа больных раком легкого во многих странах организованы высокоспециализированные аудиты онкологической помощи. Ярким примером организации контроля качества путем проведения таких аудитов является нидерландский аудит медицинской помощи при раке легкого, имеющий большое научно-практическое значение.

Цель: Обзор базовых принципов организации специализированных национальных аудитов помощи больным РЛ на примере Нидерландов.

Материалы и методы: Поиск релевантных статей осуществляли в PubMed, а также с помощью поисковой системы Google. В поисковых строках включали такие ключевые слова, как: «audit», «lung cancer», «lung cancer», «lungcarcinom», «Dutch», «the Netherlands» и другие.

Результаты: Регистр аудита онкологической помощи при РЛ включает под-регистры по следующим тематикам: 1) медицинская практика онкологов-пульмологов; 2) деятельность хирургов; 3) работа радиационных онкологов. Широкий охват различных направлений лечения и цифровая интеграция обеспечивают получение комплексной картины качества оказываемой онкологической помощи при РЛ. Элементы предоставления обратной связи в отношении медицинских организаций, врачей и пациентов, синтез разнообразных дашбордов (информационная/индикаторная панель), технология зеркальных оценок и достаточный уровень транспарентности обеспечивают эффективный контроль качества диагностики и лечения больных РЛ в изученном примере.

Заключение: Выигрышный способ совершенствования контроля качества основан на применении комплексных, дополняющих друг друга подходах. Независимо от внедряемых инструментов контроля качества в центре внимания онкологической сети всегда должен оставаться каждый отдельный пациент. Частные интересы конкретных пациентов, продолжительность жизни пациента с онкологическим заболеванием и ее качество будут определять приоритетный вектор инновационного развития специализированных клинических аудитов онкологической практики.

Ключевые слова: обзор, рак легкого, контроль качества, аудит, автоматизация, онкоинформатика, обратная связь.

Введение

Рак легкого (РЛ) — это достаточно часто диагностируемая злокачественная опухоль в мире, ежегодно уносящая жизни около 1,8 млн. человек [1,2]. В Российской Федерации опухоли органов дыхания, таких как трахея, бронхи и легкое, занимает третье место (9,4%, оба пола, 2019 год) в структуре онкологической заболеваемости после злокачественных новообразований кожи с меланомой (15,0%), молочной железы (11,6%) [3,4]. В зарубежных странах РЛ также является ведущей онкологической патологией. Например, в Нидерландах РЛ занимает первое место в структуре смертности от злокачественных ново-

образований (ЗНО), являясь причиной свыше 10 тысяч смертей ежегодно [5].

Растет необходимость в совершенствовании обеспечения повсеместной доступности современных алгоритмов диагностики и лечения для огромного числа больных РЛ. Одновременно ощущается потребность в снижении вариабельности между медицинскими учреждениями и в других показателях качества оказываемой онкологической помощи при РЛ, включая исходы и затратность лечения, выживаемость пациентов. Ученые-клиницисты и организаторы здравоохранения не могут обойтись без данных повседневной клинической практики при обосновании выбора наиболее эффективных и безопасных видов про-

Обзоры и аналитика

тивоопухолевого лечения. В связи с вышеперечисленным во многих странах организованы высокоспециализированные и целевые аудиты компонентов онкологической помощи, создаются разнообразные терапевтические, хирургические канцер-регистры, в том числе «реестры качества», отражающие текущую ситуацию в отдельных медицинских организациях и по региону в целом [6,7].

Успешному разворачиванию аудитов за рубежом способствует формирование и пополнение тематических канцер-регистров. Считается, что подобные аудиты и канцер-реестры являются результативными инструментами улучшения исходов у больных ЗНО [8]. Это достигается путем измерения показателей качества, обеспечения «обратной связью» врачей-клиницистов, стимулирования мер по совершенствованию онкологической помощи, обеспечению внешней транспарентности, снижению экономической затратности [9]. Интеграция специализированных регистров в единую информационно-аналитическую сеть, предоставляющую обратную связь врачам и пациентам, открывает дополнительные пространственные горизонты в научном поиске эффективных способов формирования внутреннего контроля практической деятельности по профилю «онкология» на местах.

Таким образом, следует считать целесообразным проведение анализа передового опыта организации аудитов, реализуемых путем создания наборов высокоселективных (тематических) канцер-регистров по онкологическим нозологиям и отдельным противоопухолевым технологиям.

Интересен опыт организации национальных аудитов в Нидерландах, так как работа онкологической службы в этой стране приводит к хорошим результатам, а высокоспециализированные аудиты качества последовательно проводятся под патронажем Нидерландского института клинического аудита уже на протяжении более 10 лет [9]. При этом под клиническим аудитом понимается «систематический критический анализ качества медицинской помощи, включая процедуры диагностики и лечения, а также итоговые исходы у пациента, выполняемые непосредственными участниками соответствующих процессов оказания медицинской помощи» [10,11]. Важно, что клинический аудит по определению проводится в виде самоконтроля, то есть специалистами организаций здравоохранения, лично осуществляющими медицинскую деятельность [11].

С точки зрения клинической онкоинформатики, тематические регистры представляют собой инновационные хранилища данных («цифровые озера») и играют важную роль в организации менеджмента качества в онкологии на профессиональном уровне. Данные в тематические и отраслевые канцер-регистры собираются в соответствии с предустановленными индикаторами и переменными.

Опубликованы транспарентные материалы по методологии и итогам проведения высокоспециализированных аудитов помощи пациентам, страдающим РЛ в Нидерландах

[12]. Целью данного обзора стало изучение базовых принципов организации нидерландского аудита онкологической помощи больным с ЗНО легкого.

Материалы и методы

Изучались свойства проводимых аудитов медицинской деятельности при оказании помощи больным раком легкого на основании ряда научных статей и отчетно-методических документов, публикуемых учеными-клиницистами. Поиск релевантных статей осуществляли в PubMed, E-Library, а также с помощью поисковой системы Google. В поисковых строках включали такие ключевые слова, как: «audit», «lung cancer», «longcancer», «longcarcinoom», «Dutch», «the Netherlands», и другие. Отбирались информационные ресурсы на английском, голландском и русском языках.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нидерландский аудит оказания медицинской помощи при раке легкого (НАРЛ)

Тематический аудит медицинской помощи при раке легкого в Нидерландах стартовал в 2012 году и на момент инициации специализировался на оценки качества хирургического лечения РЛ. По мере широкого привлечения мультидисциплинарных команд к участию в процессах лечения пациентов произошла последовательная трансформация аудита с получением возможностей для проведения оценок на национальном уровне и по различным направлениям лечения (нидерландский аудит оказания медицинской помощи при раке легкого, НАРЛ) [13]. В настоящее время централизованный регистр НАРЛ, состоит (с 2016 года) из высокоспециализированных под-регистров (под-аудитов), предназначенных для регистрации медицинской деятельности специалистов по следующим отраслям онкологической помощи [12]: 1) пульмонология (НАРЛ-П — регистрацию процедур диагностики, системной лекарственной терапии и ее исходов и т. д. проводят врачи-пульмонологи и/или специалисты по онкопульмонологии; пульмонологи играют центральную роль в диагностике, лечении и наблюдении больных РЛ в Нидерландах); 2) онкохирургия (регистрацию проводят хирурги-пульмонологи и торакальные хирурги, НАРЛ-Х); 3) радиационная онкология (регистрацию проводят специалисты по лучевой терапии ЗНО легкого, НАРЛ-РО). Такой охват различных направлений лечения обеспечивает получение комплексной картины оказания медицинской помощи больным РЛ в онкологической сети Нидерландов.

В работе Beck et al. 2018 года [13] приведены рабочие инструменты НАРЛ: а) подробный список внешних критериев оценки качества, фиксируемых в трех под-регистрах НАРЛ, б) иерархическая схема организации НАРЛ, в) пример рабочего программного веб-интерфейса. Кроме того,

подробные документы, касающиеся наборов обязательных и некоторых расширенных критериев оценок, а также аспектов реализации функционирования НАРЛ, можно загрузить с сайтов Организации по управлению медицинскими данными (MDRM) и Нидерландского института клинического аудита (НИКА, или DICA).

Следует отметить, что условием функционирования НАРЛ является обязательное обеспечение обратной связью специалистов медицинских организаций, участвующих в полу-автоматизированном мониторинге качества лечения пациентов, страдающих РЛ. Обратная связь по качеству предоставляется сотрудникам больниц через автоматизированный интерфейс в виде онлайн-отчетов, которые обновляются на еженедельной основе. Институт клинического аудита предоставляет два вида онлайн-отчетов: а) базовые отчеты (в основном содержат необработанную информацию о популяциях больных РЛ); б) индикаторные отчеты (содержат показатели цифровых оценок, визуализированных, обычно в виде воронкообразных графиков с 95% ДИ вокруг усредненного значения по стране или с установленными нормативами и нормализованными данными с поправкой на неоднородность факторов (case-mix analyses) клинических случаев) [13].

Визуализация отчетного материала может осуществляться в цифровом контуре дашбордов (информационная/индикаторная панель) имени Э. А. Кодмена трех основных типов: 1) индикаторный; 2) описательно-интерпретационный; 3) исследовательский дашборд — проводник. В системе дашбордов осуществляется «привязка» результатов собственной практики МО к зеркальным показателям по стране [14].

Индикаторный дашборд отражает показатели критериев оценки качества, позволяя сравнивать и определять место МО в рейтинге учреждений по стране. По каждому индикатору представляется информация о способах его вычисления, о правилах включения и исключения. Индикаторы качества, размещенные на портале «транспарентности» (прозрачности), являются обязательными критериями оценок связи «медицинская деятельность — исходы» и подлежат ежегодной публикации в открытых для широкой общественности информационных ресурсах. Набор критериев оценки качества и задачи аудита обычно пересматриваются ежегодно с участием НИКА (DICA) [9,14].

Описательные характеристики в регистрах качества оцениваются и отражаются в соответствующем дашборде, предназначенном для синтеза наиболее полной картины о зарегистрированных характеристиках пациентов, проведенном лечении и соответствующих исходах. Числовые значения, процентные доли, средние показатели и медианы отображаются в ассоциации с показателями разбросов.

Ориентировочно-исследовательский дашборд — проводник является интерактивной системой, в которой представлены исходы по группам пациентов, зарегистрированных в Вашей МО. Так как эти показатели исходов

экстрагируются непосредственно из регистров качества, то предполагается применение фильтров по характеристикам пациентов, свойствам медицинских процессов и структур. Информация о собственной МО дополнена усредненными параметрами по стране. В ближайшие годы планируется дальнейшее развитие аналитических технологий на основе дашбордов [14].

Организация работы аудита осуществляется при непосредственной поддержке со стороны НИКА. Научное бюро Института является центральным элементом в механизме функционирования аудита. Методологический совет и комитет по защите персональных данных оказывают поддержку Научному бюро Института. Общее управление аудитом осуществляется специализированной рабочей панелью специалистов по всему НАРЛ (клиницисты, получившие мандат от медицинских профессиональных и пациентских ассоциаций [11]), выполняющей директивы и рекомендации Научного бюро (менеджеры проектов, лидеры научных групп, аналитики данных, ученые-клиницисты) в структуре НИКА [11, 13]. Кроме того, существует три рабочих научных комитета для каждого из трех под-аудитов (НАРЛ-П, НАРЛ-Х, НАРЛ-РО), которые иерархически управляются рабочей панелью экспертов по всему НАРЛ. Научные комитеты проводят не менее трех отдельных собраний в год, на которых обсуждаются полученные оценки, результаты анализа и последующие направления развития аудита. Объединенная панель экспертов всего НАРЛ обсуждает результаты аудита не реже двух раз в год [13].

Если говорить об объемах регистрируемых сведений в под-регистрах, то в информационных ресурсах приводятся следующие цифры за 2019 год [12]:

- А) Под-регистр **НАРЛ-П** (под-аудит): зарегистрировано в 2019 году — 11582 пациентов с НМРЛ. Патоморфологическое подтверждение этого диагноза получено у 80% обследованных пациентов.
- Б) Под-регистр **НАРЛ-Х** (под-аудит): по всей стране было выполнено 2246 анатомических резекций паренхимы в связи с НМРЛ.
- В) Под-регистр **НАРЛ-РО** (под-аудит): зарегистрировано 4039 случаев лучевого лечения, из которых большинство вариантов лечения выполнялось с использованием стереотаксической техники (53%) или конкурентной химиолучевой терапии (26%).

Таблицы со списками основных цифровых характеристик медицинской деятельности, накопленных в под-регистрах НАРЛ за период с 2015 или 2016–2019 гг. доступны в сети интернет по электронным ссылкам, приведенным в пунктах списка литературы [15–17].

Под-регистр **НАРЛ-П** стартовал в 2016 году [18] с целью получения представления о качестве лечения больных РЛ и стимулирования проектов по улучшению качества путем регистрации информации о применении в реальной практике новых лекарственных средств в схемах лечения РЛ и предоставления зеркальных данных участвующим клиническим центрам (предоставление обратной связи).

Обзоры и аналитика

Менеджеры под-регистра НАРЛ-П ставят финальной целью формирование максимально полного и точного реестра, позволяющего: 1) выявить маршрут пациента и характеристики лечебно-диагностических процессов, применяющихся на практике при оказании помощи больным РЛ; 2) достичь транспарентности со стороны медицинских организаций при оказании онкологической помощи; 3) обеспечить дальнейшее совершенствование качества оказания медицинской помощи при РЛ в клинических центрах [19].

Критериями *включения* пациентов в под-регистр НАРЛ-П являются [12]:

- все пациенты с первичными злокачественными новообразованиями легкого, независимо от стадии заболевания, которым поставили диагноз и/или проводили лечение в зарегистрированном центре;
- пациенты с НМРЛ и МРЛ (расширенная регистрация);
- пациенты с тимомой или мезотелиомой (ограниченная регистрация).

Критериями *невключения* пациентов в под-регистр НАРЛ-П являются:

- другие заболевания легких;
- больные РЛ, перенаправленные для получения лечения в третичный центр (центр третьего уровня) и получающие только хирургическое или лучевое лечение. Эти пациенты подлежат регистрации в НАРЛ-П только направившим центром, а в третичном центре их регистрация проводится только в под-регистрах НАРЛ-Х и НАРЛ-РО. Если на каком-либо этапе кому-нибудь из этих пациентов будет назначена системная терапия в третичном центре, то факт и характеристики системного лечения подлежат регистрации в под-регистре НАРЛ-П третичным центром.

В одной из недавних работ за прошедший год Ismail и соавт. 2020 [20] сообщают, что в под-регистре НАРЛ-П применяется не менее 15 базовых групп индикаторов качества (показатели структуры — 3, показатели процессов — 10, исходов лечения — 2).

Для получения достоверных выводов о медицинской деятельности важным является поддержание качества регистрации самих сведений. В практическом руководстве по ведению НАРЛ-П обозначены следующие факторы, ассоциированные с качеством сбора данных в нидерландских медицинских учреждениях: 1) уровень квалификации регистраторов; 2) участие врача в процедурах контроля вносимых данных; 3) обеспечение надежной регистрации сведений о наблюдении пациентов; 4) полнота регистрации в соответствии с гармонизированным набором переменных; 5) обеспечение контроля ввода в системе «Survey» [21]; 6) обеспечение проверок путем применения условных вопросов, способов установления достоверности сведений (например, дата постановки диагноза не может предшествовать дате рождения и т. д.) [19].

Под-регистр **НАРЛ-Х** (стартовал в 2012 году [18]) в обязательном порядке собирает данные со всех нидер-

ландских больниц, выполняющих торакальные хирургические операции. Сведения вносятся через защищенный веб-портал непосредственно клиницистами или специально обученными менеджерами данных. Контроль качества регистрации параметров осуществляется в том числе независимым третьим лицом путем их верификации в медицинском центре [13]. После бенчмаркинга (сравнительный анализ, сопоставление) обратная связь МО-участникам предоставляется в виде онлайн-отчетов с еженедельным обновлением. Регистр охватывает все МО страны, выполняющие соответствующие хирургические процедуры [22].

Критериями *включения* пациентов в под-регистр НАРЛ-Х являются [12] все торако-хирургические вмешательства (включая манипуляции на грудной стенке, плевре, легком и средостении), относящиеся к следующим видам:

- резекция (включая случаи подозрения), выполняемая при карциноме или саркоме, первичный очаг которой находится в легком (включая хирургическое лечение рецидива ранее пролеченной опухоли);
- хирургическое вмешательство на средостении (диагностическое или терапевтическое);
- удаление метастазов в легкое;
- другие торако-хирургические вмешательства.

Критериями *невключения* пациентов в под-регистр НАРЛ-Х являются:

- выполнение радиочастотной абляции (РА) опухолей легкого, плевры или грудной стенки;
- резекция мягких тканей грудной стенки (резекции, не относящиеся к резекциям доброкачественных образований) и операция на позвоночнике как самостоятельная процедура;
- оперативное вмешательство на диафрагме, выполняемое через доступ, отличный от трансторакального;
- выполнение трансторакальной резекции пищевода;
- выполнение процедур кардиоваскулярного вмешательства в грудной полости;
- выполнение торакоскопической симпатэктомии;
- выполнение трансплантации легких;
- процедуры, выполняемые торакальным хирургом в связи с осложнениями после вмешательств, которые не соответствуют критериям включения в аудит [12].

Под-регистр **НАРЛ-РО** (стартовал в 2013 году [18]) — является национальным регистром пациентов, получавших лучевую терапию (с курабельной/радикальной целью) в связи с ЗНО лёгкого [23,24].

Критериями *включения* пациентов в под-регистр НАРЛ-РО являются [12]:

- диагноз НМРЛ;
- диагноз МРЛ;
- стадии I–IIIС;
- локорегионарный рецидив (в случае, если планируется проведение радикальной лучевой терапии).

Критериями *невключения* пациентов в под-регистр (под-аудит) НАРЛ-РО является РЛ на IV стадии:

- если планируется проведение паллиативного лечения при РЛ на стадиях I–IIIВ;
- метастазы первичных опухолей других локализаций в легкие;
- текущее выполнение торакального лучевого воздействия (лечения) в связи с первичными опухолями, не относящимися к МРЛ и НМРЛ;
- пациенты, получающие адъювантную послеоперационную ЛТ (за исключением пациентов, которым выполнили операцию без выполнения резекции).

Селективные под-аудиты имеют большое научно-практическое значение. Например, результаты анализа работы НАРЛ-П, полученные на основании изучения данных о пациентах, регистрация которых выполнялась в период с 2017 по 2019 гг., наряду с оценками различных критериев качества, отражают показатели применения иммунотерапии в реальной практике [20]. На основании сведений о пациентах в НАРЛ-Х изучены показатели хирургической практики по всей стране за 6 лет, применяемой в отношении больных с легочными метастазами [22]. Канцер-регистр НАРЛ-РО позволил проанализировать, в том числе, и данные повседневной практики, касающиеся осложнений у пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии после проведения радикальной ЛТ [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специализированные аудиты практики оказания помощи пациентам со злокачественными опухолями направлены на целевую оценку частных компонентов функционирования комплексной онкологической сети. Существуют самые разнообразные селективные аудиты: организации специализированной помощи, скрининга и онкодиагностики, прецизионные аудиты по видам противоопухолевого лечения и онкоозологиям. Подобный разносторонний подход позволяет получить полную картину качества лечения онкологических больных, способствует улучшению онкологической практики, внедрению высоких стандартов медицинской деятельности на местах, уменьшению вариабельности в доступности для пациентов новейших алгоритмов терапии. Конечной целью организации высокоспециализированных аудитов является увеличение продолжительности жизни пациентов с ЗНО. При этом, в общем цифровом контуре возможна интеграция, слияние узкоспециализированных под-регистров с формированием единой сетевой системы сбора данных. Это способствует формированию целостных представлений о лечении, проведенном пациенту. Синергия функционирования и взаимосвязь различных под-регистров способствует разработке идеальных критериев оценки качества высокоспециализированной онкологической помощи и совершенствованию рабочих характеристик самих регистров. До настоящего времени цифровая взаимосвязь в едином информационном контуре

рассмотренных в данной статье под-регистров надежно не налажена, и ввод многих записей необходимо дублировать. Эту проблему планируется решить в обозримом будущем [25].

Известно, что применение мультидисциплинарных подходов в ведении пациентов может обеспечить достижение наиболее благоприятных исходов. Разработка способов целевого контроля качества работы мультидисциплинарных и специализированных профессиональных групп является ключом к запуску механизмов управления качеством онкологической практики, способствующих увеличению выживаемости пациентов. Так, НАРЛ в Нидерландах рассматривается как уникальный канцер-регистр, позволяющий оценивать качество оказания мультидисциплинарной помощи больным РЛ. Кроме того, принципы обратной связи в отношении всех участников медицинской отрасли и условия достаточной транспарентности позволяют эффективно совершенствовать систему здравоохранения.

Хорошо и широко известна ценность метода индукции, когда изучение свойств отдельных элементов (в нашем случае этом могут быть результаты высокоспециализированных аудитов) позволяет на основании ряда точных, аккуратных, мелких наблюдений вывести общие закономерности в функционировании целостной системы — онкологической службы. Детализация, несомненно, имеет первостепенное значение в контроле качества, особенно, когда речь идет о пациент-ориентированном и индивидуализированном подходах, оценке медицинской деятельности на уровне отдельно взятого пациента.

Очевидно, что выигрышный способ совершенствования внутреннего контроля качества выполнения медицинских технологий в онкологии опирается на применение комплексных, дополняющих друг друга, принципов анализа.

Независимо от внедряемых информационно-аналитических технологий во внутренний контроль качества в центре внимания онкологической сети всегда должен оставаться каждый отдельный пациент, его жизнь. Частные интересы конкретного пациента, выживаемость, качество жизни больного со злокачественным новообразованием будут определять приоритетный вектор инновационного развития аудитов онкологической практики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка статьи не поддерживалась каким-либо внешним грантом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Обзоры и аналитика

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дмитрий А. Андреев, ученая степень «doctor», присужденная в Erasmus University Medical Center, ведущий научный сотрудник, научно-клинический отдел, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Александр А. Завьялов, д. м. н., профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-5-12

For citation: Andreev D. A., Zavyalov A. A. Organizing the quality assessment in lung cancer care on the example of the Netherlands. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (1) : 5–12 (In Russ.)

ORGANIZING THE QUALITY ASSESSMENT IN LUNG CANCER CARE ON THE EXAMPLE OF THE NETHERLANDS

D. A. Andreev, A. A. Zavyalov

The State Budgetary Institution «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia

Abstract:

Introduction: In the Russian Federation and worldwide lung cancer (RL) is the leading malignancy. In order to improve the availability of modern diagnostic and treatment algorithms for a huge number of lung cancer patients, highly specialized audits of oncological care have been organized in many countries.

Purpose: Reviewing the basic principles for organizing specialized national lung cancer care audits based on the example from the Netherlands.

Materials and methods: The search for relevant articles was carried out in PubMed, as well as using the Google search engine. The search strings included keywords such as: «audit», «lung cancer», «Dutch», «the Netherlands» and many others.

Results: Nowadays, the specialized Dutch audit for lung cancer relies on the sub-registers devoted to the following topics: 1) medical practice of oncologists-pulmonologists; 2) the activities of surgeons; 3) the work of radiation oncologists. Wide coverage of different treatment areas and digital integration provide a comprehensive picture of cancer care throughout all aspects of routing patients with RL in the Netherlands. Selective sub-audits are of great scientific and practical importance. Feedback systems, the latest digital technologies and a sufficient level of transparency ensure effective quality control of diagnostics and treatment of patients with lung cancer in the studied countries.

Conclusion: Beneficial way to improve quality assurance is based on the use of complex, complementary principles of cognition, including holism, reductionism, induction methods, combinatorial analysis, etc. etc. Regardless of the implemented approaches to quality control, the cancer network should always remain focused on each single patient. The private interests of a particular patient, survival rate, quality of life with have determine the prioritized vector of innovative development of audits of oncological practice.

Keywords: auditing, lung cancer, quality assurance, patient-oriented approaches, health information technologies, review

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmitry A. Andreev, MD., PhD., Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Aleksander A. Zavyalov, MD., PhD., DSc, Professor, Head of the Scientific-Clinical Department of the Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, e-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang Y., Ren J.-S., Huang H.-Y., Shi J.-F., Li N., Zhang Y., et al. International trends in lung cancer incidence from 1973 to 2007. // *Cancer Med.* 2018. Vol. 7, № 4. P. 1479–1489.
2. Слугин Е. Н., Левченко Е. В., Имянитов Е. Н., Лопушанская О. О. Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. // *Вопросы онкологии.* 2021. Vol. 67, № 3. P. 315–322.
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). / ed. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 p.
4. Андреев Д. А., Завьялов А. А., Полякова К. И., Давыдовская М. В. Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы. // *Пульмонология.* 2020. Vol. 30, № 4. P. 463–472.
5. Longkanker Nederland. IKNL. Cijfers over longkanker. [Electronic resource]. 2021. URL: <https://www.longkankernederland.nl/longkanker/statistieken> (accessed: 20.08.2021).
6. Андреев Д. А., Завьялов А. А., Кашурников А. Ю. Организация контроля качества и безопасности медицинской деятельности по профилю “онкология” на примере стран Западной Европы. // *Здравоохранение Российской Федерации.* 2020. Vol. 64, № 6. P. 311–317.
7. Завьялов А. А., Андреев Д. А. Организация контроля качества радиотерапии путем автоматизации процессинга больших массивов данных. // *Здравоохранение Российской Федерации.* 2020. Vol. 64, № 6. P. 368–372.
8. Van Leersum N. J., Sniijders H. S., Henneman D., Kolfschoten N. E., Gooiker G. A., ten Berge M. G., et al. The Dutch surgical colorectal audit. // *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* England, 2013. Vol. 39, № 10. P. 1063–1070.
9. Beck N., van Bommel A. C., Eddes E. H., van Leersum N. J., Tollenaar R. A., Wouters M. W. The Dutch Institute for Clinical Auditing: Achieving Codman’s Dream on a Nationwide Basis. // *Ann Surg.* United States, 2020. Vol. 271, № 4. P. 627–631.
10. Neuhauser D. Ernest Amory Codman MD. // *Qual Saf Health Care.* 2002. Vol. 11, № 1. P. 104–105.
11. Wouters M. W. J. M. Kwaliteitsregistraties volgens het principe van ‘clinical auditing’ // *Tijdschr voor Urol.* 2017. Vol. 7, № 2. P. 60–72.
12. DICA. Dutch Lung Cancer Audit. [Electronic resource]. 2021. URL: <https://dica.nl/dlca/home> (accessed: 24.06.2021).
13. Beck N., Hoesjmakers F., Wiegman E. M., Smit H. J. M., Schramel F. M., Steup W. H., et al. Lessons learned from the Dutch Institute for Clinical Auditing: the Dutch model for quality assurance in lung cancer treatment. // *J Thorac Dis.* 2018. Vol. 10, № Suppl 29. P. S3472–S3485.
14. DICA. Het Codman Dashboard. [Electronic resource]. 2021. URL: <https://dica.nl/codmandashboard> (accessed: 25.06.2021).
15. DICA. Basistabel DLCA-L (2016-2019). [Electronic resource]. URL: <https://dica.nl/media/2377/Basistabel DLCA-L 2019.jpg> (accessed: 24.06.2021).
16. DICA. Basistabel DLCA-S (2015-2019). [Electronic resource]. URL: <https://dica.nl/media/2376/DLCA-S basistabel 2019.jpg>.
17. DICA. Basistabel DLCA-R (2015-2019). [Electronic resource]. URL: <https://dica.nl/media/2375/DLCA-R basistabel 2019.jpg> (accessed: 24.06.2021).
18. DICA. DLCA Indicatorenset verslagjaar 2019. [Electronic resource]. 2019. URL: <https://dica.nl/dlca/documenten> (accessed: 20.08.2021).
19. DICA. Handleiding DLCA-L. Dutch Lung Cancer Audit – Lung Oncology (versie 1.0). [Electronic resource]. 2020. URL: <https://dica.nl/dlca/documenten> (accessed: 24.06.2021).
20. Ismail R. K., Schramel F. M. N. H., van Dartel M., Hilarius D. L., de Boer A., Wouters M. W. J. M., et al. The Dutch Lung Cancer Audit: Nationwide quality of care evaluation of lung cancer patients. // *Lung Cancer.* Ireland, 2020. Vol. 149. P. 68–77.
21. MRDM. Handleiding Survey. [Electronic resource]. 2019. URL: <https://dica.nl/dlca/documenten> (accessed: 24.06.2021).
22. van Dorp M., Beck N., Steup W. H., Schreurs W. H. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. // *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg.* Germany, 2020. Vol. 58, № 4. P. 768–774.

Обзоры и аналитика

23. Van Bockel L., Van Der Woude L., De Jaeger K., Coremans I., Damhuis R., Van Es C., et al. P21.03 Dutch Lung Cancer Audit-Radiotherapy: Real-World Data on Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Radiotherapy Only // *J Thorac Oncol*. Elsevier BV, 2021. Vol. 16, № 3. P. S364.
24. Walraven I., Damhuis R. A., Ten Berge M. G., Roskamp M., van Eycken L., de Ruyscher D., et al. Treatment Variation of Sequential versus Concurrent Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the Netherlands and Belgium. // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. England, 2017. Vol. 29, № 11. P. e177–e185.
25. DICA. DLCA. Veelgestelde vragen. [Electronic resource]. 2021. URL: <https://dica.nl/dlca/veelgestelde-vragen> (accessed: 20.08.2021).

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-13-20

Цитирование: Югай С. В., Красавина М. А., Тютрина Ю. А., Никитина Т. П., Эльмурзаев А. Б., Рыков И. В. Роль гериатрического скрининга G8 в прогнозировании осложнений лекарственной противоопухолевой терапии у пожилых пациентов. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (1) : 13–20

РОЛЬ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО СКРИНИНГА G8 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

С. В. Югай¹, М. А. Красавина², Ю. А. Тютрина², Т. П. Никитина³, А. Б. Эльмурзаев¹, И. В. Рыков¹

¹ ФГБУЗ «Санкт-Петербургская городская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение: Шкала G8 является важным инструментом гериатрической оценки в современной онкологии. В практике G8 используется как прескрининговый метод для отбора пациентов, нуждающихся в комплексном гериатрическом исследовании (CGA), однако в России опросник не валидирован.

Цель: оценка надежности и предиктивной роли русской версии шкалы G8 в оценке вероятности развития осложнений системной противоопухолевой терапии у пациентов старшего возраста.

Материалы и методы: Авторами проведено проспективное нерандомизированное исследование с участием пациентов старшей возрастной группы (65 лет и более), получающих системную противоопухолевую терапию. Все пациенты были оценены с использованием русской версии шкалы G8. В ходе лечения оценивались нежелательные побочные явления (токсичность), а также регистрировались случаи прекращения лечения, связанные с токсичностью. С помощью ROC анализа на основании расчета площади под кривой (AUC) была оценена чувствительность и специфичность русской версии шкалы G8 в качестве предиктора развития осложнений и ассоциированных с ними событий (прекращение лечения) в отечественной популяции онкологических пациентов. Также оценивали надежность русской версии G8 на основании анализа внутреннего постоянства инструмента с помощью расчета коэффициента Кронбаха- α .

Результаты: Проанализированы результаты анализа данных 133 онкологических пациентов (57,1% — женщины, 42,9% — мужчины; средний возраст — 72,1 года) на основании русской версии шкалы G8. Продемонстрирована удовлетворительная информативность инструмента в отношении прогнозирования развития общей токсичности, включая гематологическую и негематологическую токсичность: площадь под кривой (AUC) = 0,621 [95% ДИ: 0,524–0,717]. Пороговое значение по G8–13,5; чувствительность инструмента (Se) = 71%, специфичность (Sp) = 54%. Характеристики положительной и отрицательной прогностической значимости шкалы G8 сходны. Информативность русской версии G8 в отношении прогнозирования отмены лечения вследствие токсичности не была подкреплена статистически значимыми результатами ($p > 0,05$). Продемонстрировано приемлемое внутреннее постоянство русской версии шкалы G8: величина α -Кронбаха=0,709; величина α -Кронбаха при split-half расщеплении: $\alpha_1=0,558$, $\alpha_2=0,432$. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной надежности русской версии опросника G8.

Выводы: Русская версия опросника G8 является надежным инструментом, который может рассматриваться в качестве одного из возможных предикторов ожидаемой токсичности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии, а также позволяет выявить группу пациентов для отбора на комплексное гериатрическое исследование.

Ключевые слова: комплексное гериатрическое обследование, гериатрический скрининг, G8, противоопухолевая терапия, токсичность, осложнения в онкологии

Введение

Лечение пациентов старшей возрастной группы является важной мультидисциплинарной проблемой. В онкологической практике возраст пациента напрямую кор-

релирует с риском развития опухолевых заболеваний. По данным Американского исследования Muss et al., 55% пациентов с онкологическим диагнозом относятся к возрастной категории старше 65 лет. Медиана возраста возникновения онкологического заболевания составляет

Собственные исследования

67 лет. Показатели смертности у этих пациентов также оказываются значительно выше, чем у лиц молодого и среднего возраста [12].

Различия в смертности во многом обусловлены коморбидным фоном пациентов. Сопутствующие заболевания могут препятствовать проведению агрессивного противоопухолевого лечения и ухудшать переносимость терапии. Также сопутствующая патология может осложнять течение опухолевого процесса.

Тесты, позволяющие оценить функциональный статус пожилого пациента, существуют уже много десятилетий. Наиболее ранними из них являются опросники ADL (activities of daily living) и IADL (instrumental activities of daily living) [9]. Целью этих простых тестов является выявление скрытых медицинских проблем и их ранняя коррекция.

Сегодня доступно большое количество оценочных систем, таких как шкалы оценки коморбидности (CCE, ACE-27 и др.), когнитивной функции (mini-COG, BOMC), нутритивного статуса (MNA), психологического статуса (GCS), объема получаемых медикаментов (STOPP) [6].

Все эти модальности можно объединить в понятие — комплексное гериатрическое исследование (CGA).

CGA является ключевым звеном в таком направлении, как гериатрическая онкология. В соответствии с Консенсусом американских профессиональных сообществ ASCO, NCCN и SIAG, потенциальными кандидатами для гериатрического скрининга могут считаться пациенты старше 65 лет [5,11].

В 2017 году при анализе 36 клинических исследований, куда включались онкологические пациенты, было продемонстрировано изменение плана противоопухолевого лечения у 8–54% пациентов после гериатрического скрининга [8].

Современные исследования свидетельствуют о корреляции между некоторыми показателями CGA и выживаемостью онкологических пациентов. Также есть данные о связи функционального статуса пациента и токсичности проводимой химиотерапии.

В исследовании GINECO, опубликованном еще в 2005 году, был проведен мультивариантный анализ, в котором часть компонентов CGA имела прямую корреляцию с риском тяжелых осложнений химиотерапии среди пациенток, страдающих раком яичников [7].

Современная концепция CGA предполагает вариант модификации терапии в зависимости от результатов скрининга.

Недавние данные демонстрируют значительную роль CGA в снижении потенциальной токсичности лечения пациентов с солидными опухолями и лимфомами старше 70 лет. Результаты, полученные в когорте 718 пациентов в рамках исследования GAP70+ CGA, позволили достоверно снизить частоту тяжелых токсических эффектов от химиотерапии с 71% до 51% [15].

На ASCO 2020 были представлены первые результаты рандомизированного исследования GAIN, где вследствие

использования CGA наблюдалось снижение риска тяжелых осложнений химиотерапии на 9,9% у пациентов старше 65 лет, получающих лечение по поводу солидных опухолей, преимущественно в распространенной стадии [4].

Важным компонентом CGA является этап прескрининга, то есть этап селекции пациентов для комплексного обследования (с включением большого количества специфических тестов).

Для прескрининга используется несколько широко распространенных и простых в использовании шкал, таких как VES13, fTRST и G8. Их цель — определить когорту пациентов, которые так или иначе выигрывают от выполнения комплексного гериатрического исследования, проводить которое всем пожилым пациентам не всегда представляется возможным и нужным.

Простым инструментом для рутинного обследования пожилых больных старше 70 лет является шкала G8 (Geriatric 8), разработанная специально для онкологических больных и заполняемая врачом или медсестрой. На заполнение G8 тратится не более 5 минут, но именно этот инструмент позволяет эффективно выявлять тех пациентов, которым требуется более детальное обследование для оценки гериатрического статуса. Скрининговый инструмент G8 позволяет осуществить комплексный учет повседневной активности, социализации, наличия депрессии, когнитивных нарушений и питания, способствуя выявлению значимых гериатрических нарушений и прогнозировать выживаемость у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями. В настоящее время шкала G8 является достаточно универсальным и простым инструментом для определения группы пациентов с гериатрическими нарушениями, нуждающихся в полноценном обследовании CGA и выборе оптимального противоопухолевого лечения с учетом данных нарушений [13]. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) рекомендует применять G8 для скрининга всех пациентов старше 70 лет. Опросник G8 переведен на русский язык, однако для использования инструмента в новой этнолингвистической среде необходимо предварительно оценивать психометрические свойства новой языковой версии инструмента. В этой связи актуальным является проведение исследования психометрических свойств русской версии G8.

Цель данного исследования — оценка надежности, а также чувствительности и специфичности русской версии G8 в отношении развития токсичности лечения для возможности дальнейшего применения инструмента в клинической практике и научных исследованиях у гериатрических больных онкологического профиля.

Материалы и методы

На базе отделения онкологии и паллиативной терапии клинической больницы РАН с января 2020 года по август октября 2021 года в проспективное исследование вклю-

чали пациентов старше 65 лет, получавших системную лекарственную терапию по поводу разных онкологических заболеваний в условиях стационара.

Всем пациентам при первом поступлении в стационар врачом проводилась скрининговая гериатрическая оценка с использованием шкалы G8 (рис. 1).

Шкала G8 включает 8 пунктов для оценки следующих аспектов: аппетита, потери массы тела, индекса массы тела (ИМТ), подвижности, настроения и когнитивной функции, количества принимаемых лекарственных препаратов, возраста и оценки пациентом его состояния здоровья (по мнению врача/медсестры). Варианты ответов представляют шкалы Ликерта и колеблются в зависимости от оцениваемых аспектов в диапазоне от 0 до 1 балла (прием препаратов: да — 0, нет — 1), от 0 до 2 баллов или от 0 до 3 баллов (потеря массы тела, ИМТ).

В соответствии с зарубежными данными для оригинальной версии инструмента, суммарный балл по G8 варьирует от 0 до 17; сумма баллов ≥ 14 определяется как нормальный показатель гериатрической оценки. Сумма баллов < 14 свидетельствует о значимых гериатрических нарушениях и целесообразности применения дополнительных инструментов гериатрической оценки. Чувствительность оригинальной версии составляет 89,6%, специфичность — 60,4% [13].

У всех пациентов, получающих химиотерапию в условиях отделения, регистрировались случаи тяжелой гематологической и негематологической токсичности. Также фиксировали случаи модификации терапии или ее полной отмен вследствие токсичности противоопухолевого лечения.

Клиническую значимость имели случаи токсичности 3–4 степени тяжести в соответствии со шкалой CTCAE 4.0. Под гематологической токсичностью подразумевались случаи лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении 3–4 степени, которые впоследствии могли стать поводом для временного или постоянного прекращения лечения.

Под негематологической токсичностью подразумевались все нежелательные явления 3–4 степени, не связанные с изменениями показателей крови. Исключение составила алопеция, течение которой не влияло на принятие решений в отношении продолжения терапии, поскольку она не была включена в список негематологической токсичности.

Статистический анализ

Для оценки надежности русской версии шкалы G8 проводили проверку внутреннего постоянства (устойчивости) ее структуры с помощью расчета коэффициента Кронбаха- α . Рассматривали следующие градации внутреннего постоянства по величине α -Кронбаха: $\alpha > 0,9$ — высокое внутреннее постоянство, $\alpha > 0,8$ — хорошее, $\alpha > 0,7$ — приемлемое, $\alpha > 0,6$ — сомнительное, $\alpha > 0,5$ — малопригодное,

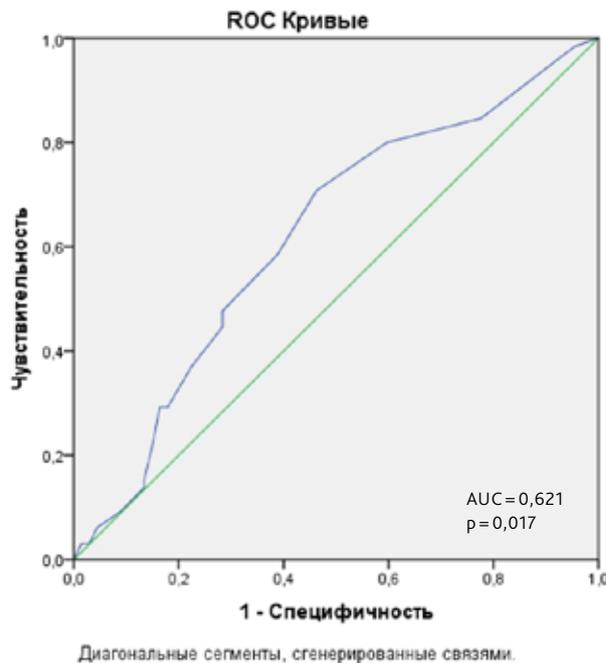


Рисунок 1. ROC-кривая для шкалы G8 в качестве маркера развития общей токсичности у гериатрических пациентов, получающих системное противоопухолевое лечение.

Таблица 1. Структура теста G8

Как изменилось потребление пищи за последние 3 месяца (вследствие потери аппетита, проблем с пищеварением и глотанием)	0 — выраженные нарушения 1 — умеренные нарушения 2 — нет нарушений
Потеря веса за последние 3 месяца	0 — более 3 кг 1 — неизвестно 2 — от 1 до 3 кг 3 — нет потери веса
Подвижность	0 — пациент не способен двигаться за пределами кровати 1 — пациент способен двигаться, но не способен самостоятельно выйти на улицу 2 — пациент способен самостоятельно выйти на улицу
Индекс массы тела	0 — ИМТ < 19 1 — ИМТ 19–21 2 — ИМТ 21–23 3 — ИМТ > 23
Прием больше 3 лекарственных препаратов в день	0 — да 1 — нет
Как пациент оценивает свое здоровье в сравнении с людьми того же возраста	0 — хуже, чем у других 0,5 — не может оценить 1 — такое же как у других 2 — лучше, чем у других
Возраст	0 — старше 85 лет 1 — от 80 до 85 лет 2 — менее 80 лет
Сумма баллов	0–17 баллов

Собственные исследования

$\alpha < 0,5$ — недопустимое. Кроме того, рассчитывали α -Кронбаха с помощью метода Split-half расщепления: в случае, если значение α -Кронбаха уменьшалось при удалении половины пунктов опросника, делали вывод о хорошей устойчивости его структуры, т. к. удаление половины пунктов приводит к уменьшению внутреннего постоянства инструмента. Метод ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic Analysis) использован для определения чувствительности и специфичности шкалы G8 для прогноза развития осложнений и ассоциированных с ними событий (прекращение лечения) у онкологических пациентов. Также определяли положительную прогностическую значимость (ППЗ) и отрицательную прогностическую значимость (ОПЗ) шкалы. Показатель информативности шкалы был получен путем определения площади под ROC кривой (Area Under Curve, AUC) и нахождения оптимального порогового значения (the best cut-off value). Информативность шкалы оценивали, исходя из следующего: для высокой информативности теста характерна площадь, равная 0,9–1,0; для хорошей — 0,8–0,9; для средней — 0,7–0,8; для удовлетворительной — 0,6–0,7; для неудовлетворительной — менее 0,6 [17]. Критерием выбора оптимального порогового значения по шкале G8 (порога отсечения) являлось достижение максимального значения индекса Юдена (Youden Index), которое соответствовало максимальной чувствительности шкалы при одновременно максимальной ее специфичности. Сравнение пропорций в группах больных проводили с помощью критерия χ^2 . Расчеты проводились с использованием статистического пакета IBMSPSS Version 23.0.

Результаты

В исследовании приняли участие 133 пациента старше 65 лет, которые получали системную противоопухолевую терапию в отделении онкологии с января 2020 по октябрь 2021 года, при этом 57,1% пациентов были женского пола, 42,9% мужского. Средний возраст — 72,1 года (95% ДИ: 71,15–73,10). Медиана возраста — 71 год (диапазон: 65 лет–93 года).

Большинство пациентов (61,7%) в качестве лекарственного лечения получали химиотерапию. Курс лечения проводился до прогрессирования болезни, неприемлемой токсичности, либо до планируемого окончания терапии (в случае неoadьювантной, периоперационной или адьювантной терапии).

У 50 больных (37,5%) наблюдалась негематологическая токсичность 3–4 степени, в то время как гематологическая токсичность 3–4 степени была зарегистрирована у 46 пациентов (34,5%).

Была установлена статистически значимая связь между первичной суммой баллов, набранной по шкале G8, и гематологическими и негематологическими осложнениями 3–4 степени у пациентов в исследуемой группе (табл. 2).

Критерий хи-квадрат для гематологической токсичности — 4,072 ($p=0,044$); коэффициент сопряженности Пирсона — 0,172 (сила связи слабая); Критерий хи-квадрат для негематологической токсичности — 9,439 ($p=0,003$); коэффициент сопряженности Пирсона — 0,257 (сила связи средняя)

Все пациенты при первичном поступлении в стационар были скринированы с использованием русскоязычной версии шкалы G8. Повторный скрининг проводился каждую госпитализацию с целью оценки изменения суммы баллов в динамике.

Для изучения возможностей шкалы G8 в прогнозировании развития осложнений системной противоопухолевой терапии у гериатрических пациентов проводили ROC анализ. На рис. 1 представлена ROC-кривая для шкалы G8 в качестве маркера развития общей токсичности (гематологической и негематологической) у гериатрических пациентов, получающих системное противоопухолевое лечение. Согласно рисунку, площадь под кривой составила 0,621 ([95% ДИ: 0,524–0,717] ($p=0,017$), что указывает на удовлетворительную прогностическую значимость шкалы и свидетельствует о ее информативности для выявления пациентов с риском развития общей токсичности системной противоопухолевой терапии.

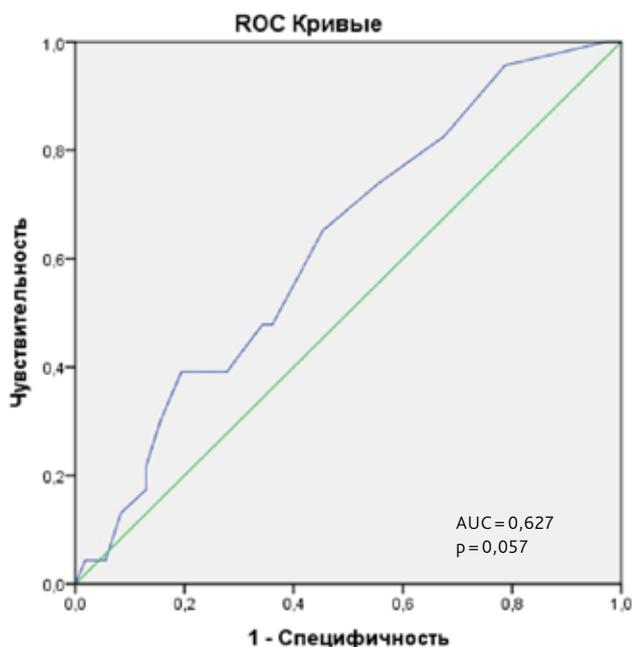
Оптимальное пороговое значение 13,5 баллов по шкале G8, рассчитанное на основании ROC-анализа, соответствует значению чувствительности шкалы 71% и значению ее специфичности — 54%.

ППЗ шкалы составила 59% (у 46 из 78 пациентов, отнесенных шкалой в группу с осложнениями, действительно развилась токсичность противоопухолевой терапии), ОПЗ — 65,5% (у 36 из 55 пациентов, отнесенных шкалой в группу без осложнений, действительно не развилась токсичность противоопухолевой терапии). Шкала G8 обладает сходными характеристиками положительной и отрицательной прогностической значимости.

На рис. 2 представлена ROC-кривая для шкалы G8 в качестве маркера досрочного прекращения противоопухолевой терапии у гериатрических пациентов. Площадь под кривой составила 0,627 ([95% ДИ: 0,509–0,744], однако полученные показатели являются статистически не значимыми ($p=0,057$), что не позволяет сделать вывод об информативности шкалы G8 в отношении прогноза досрочного прекращения терапии в данной популяции пациентов.

Таблица 2. Гематологическая и негематологическая токсичность

		Гематологическая токсичность		p-value	Негематологическая токсичность		p-value
		Нет	Да		Нет	Да	
G8 индекс	<14	45	34	0,044	39	40	0,003
	14 и более	40	14		41	13	



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2. ROC-кривая для шкалы G8 в качестве маркера досрочного прекращения противоопухолевой терапии развития общей токсичности у гериатрических пациентов.

Значение α -Кронбаха для русской версии шкалы G8 составило 0,709, что характеризует внутреннее постоянство инструмента как приемлемое. При анализе α -Кронбаха в процессе «Split-half» расщепления величина коэффициента каждой части опросника меньше, чем для опросника в целом ($\alpha_1=0,558$, $\alpha_2=0,432$), что также подтверждает высокое внутреннее постоянство русской версии шкалы G8. Таким образом, показано приемлемое внутреннее постоянство русской версии шкалы G8, продемонстрирована хорошая устойчивость структуры шкалы при удалении половины пунктов. На основании полученных результатов можно сделать вывод о надежности русской версии шкалы G8 для проведения гериатрической оценки у онкологических больных.

Обсуждение

G8 является одной из наиболее часто используемых шкал в Европе. Она включает в себя оценку функционального и нутритивного статуса, оценку наличия деменции или депрессию, оценку наличия полипрагмазии, мобильность и индекс массы тела. В Европе шкала была валидирована в исследовании Bellera et al., где был определен клинически значимый порог в 14 баллов (высокая чувствительность без потери специфичности). Пациенты с суммой баллов ниже 14 выигрывали от применения комплексного гериатрического скрининга. Исходя из результатов, 82% пациентов в исследуемой популяции имели показания к проведению CGA [1].

По данным исследования ONCODAGE, G8 характеризуется большей чувствительностью, но меньшей специфичностью по сравнению с более распространенной на тот момент времени VES13.

Помимо пре-скринингового инструмента для селекции пациентов на CGA, судя по всему, G8 может иметь и самостоятельное значение в качестве предиктора ожидаемой токсичности противоопухолевой терапии, а также выживаемости. В исследовании ONDODAGE пациенты с низким показателем G8 (<14 баллов) имели достоверно худшую 1-годичную выживаемость (HR 2,72, $p = 0,0001$), чем пациенты с высоким показателем по G8 (≥ 14 баллов). Результаты анализа 5-летней выживаемости в зависимости от G8 ожидаются [13].

Самостоятельная роль G8 в качестве предиктора развития осложнений противоречива. Так, по данным Chan et al., значения G8 (при пороге 14) коррелировали с внеплановым завершением курса, но не коррелировали с отдельными видами токсичности при проведении химиотерапии [3].

В рандомизированном исследовании GERICO, в которое включали пациентов с колоректальным раком, была продемонстрирована тенденция к повышению токсичности химиотерапии у пациентов с суммарным баллом по G8 < 14, однако полученные данные являлись статистически незначимыми [10].

При этом в проспективном нерандомизированном исследовании Biello et al. отмечалось статистически значимое трехкратное повышение риска смерти у пациентов с исходными значениями суммарного балла по G8 < 14. Непосредственный анализ риска осложнений, ассоциированных с лекарственной терапией, не проводили. Однако осложнения, вполне вероятно, могли вносить определенный вклад в полученные результаты [2].

В некоторых отдельных работах, где изучались узкие когорты пациентов, была продемонстрирована значимая независимая прогностическая роль G8 в отношении тяжелых нежелательных явлений химиотерапии. Такая закономерность описана, например, для пациентов с диффузными В-клеточными лимфомами [14].

Таким образом, шкала G8 имеет важное значение как потенциальный стратификатор пациентов для проведения комплексного гериатрического скрининга, так и как самостоятельный предиктивный инструмент в практике клинического онколога.

В нашем исследовании в условиях реальной клинической практики впервые были продемонстрированы предиктивные возможности русскоязычной версии шкалы G8 в качестве маркера развития токсичности противоопухолевой лекарственной терапии у гериатрических пациентов. Определена чувствительность и специфичность инструмента для прогнозирования развития общей токсичности при пороговом значении G8 ниже 13,5 баллов. Полученные данные по чувствительности сопоставимы с опубликованными для оригинальной версии шкалы

Собственные исследования

G8 при прогнозировании летальности [13]. Даная шкала обладает сходными характеристиками положительной и отрицательной прогностической значимости. Также показано, что русская версия шкалы G8 является надежным инструментом для проведения гериатрической оценки у онкологических больных.

В дальнейшем представляется актуальным изучение диагностических возможностей шкалы G8 для прогноза выживаемости.

Заключение

В рамках исследования в условиях реальной клинической практики продемонстрирована информативность русской версии шкалы G8 в качестве маркера ожидаемой токсичности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у онкологических пациентов старшего возраста, а также для выявления группы пациентов, нуждающихся в комплексном гериатрическом исследовании.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей В. Югай, врач-онколог, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская городская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Мария А. Красавина, клинический ординатор, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет», Санкт-Петербург, Россия

Юлия А. Тютрина, клинический ординатор, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет», Санкт-Петербург, Россия

Татьяна П. Никитина, к. м. н., руководитель отдела, РОО Межнациональный центр исследования качества жизни, врач-методист, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Алим Б. Эльмурзаев, врач-онколог, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская городская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Иван В. Рыков, к. м. н., заведующий отделением онкологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-13-20

For citation: Yugai S. V., Krasavina M. A., Tyutrina Yu. A., Nikitina T. P., Elmurzaev A. B., Rykov I. V. The role of the geriatric (G8) health status screening tool in prediction of antitumor therapy complications in elderly patients. *Malignant Tumors*. 2022 ; 12 (1) : 13–20 (In Russ.)

THE ROLE OF THE GERIATRIC (G8) HEALTH STATUS SCREENING TOOL IN PREDICTION OF ANTITUMOR THERAPY COMPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS

S. V. Yugai¹, M. A. Krasavina², Yu. A. Tyutrina², T. P. Nikitina³, A. B. Elmurzaev¹, I. V. Rykov¹

¹ Saint Petersburg Clinical Hospital of Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction: The G8 Score is an important tool for geriatric assessment in current oncology practice. The G8 Score is applied as a prescreening method for selection of patients who need comprehensive geriatric assessment (CGA); however, this questionnaire has not been validated in Russia.

Study goal: To evaluate the reliability and predictive role of the Russian version of the G8 Score in evaluating the risk of complications of systemic antitumor therapy in elderly patients.

Materials and methods: The authors conducted a prospective non-randomized study in elderly patients (≥ 65 years old) who received systemic antitumor therapy. All patients were screened using the Russian version of the G8 Score. Cases of adverse events during treatment (toxicity) and treatment discontinuation were analyzed. The area under

the ROC curve (AUC) was used to evaluate the specificity and sensitivity of the Russian version of the G8 Score as a predictor of complications and complication-associated events (treatment discontinuation) in cancer patients in Russia. The reliability of the Russian version of the G8 Score was also assessed using Cronbach's alpha coefficient of internal consistency.

Results: The data of 133 cancer patients (57,1% and 42,9% of whom were female and male, respectively) with a mean age of 72,1 y. o. were analyzed using the Russian version of the G8 Score. The study demonstrated a satisfactory predictive ability of the tool in terms of prognosis of general toxicity, including hematologic and non-hematologic toxicity, with the area under the curve (AUC) being 0,621 [95% CI: 0,524–0,717]. The cut-off value of the G8 Score was 13,5; sensitivity (Se) = 71%, specificity (Sp) = 54%. The characteristics of the positive and negative predictive values of the G8 Score were similar. The data on the predictive role of the Russian version of the G8 Score in terms of prognosis of toxicity-related treatment discontinuation were not statistically significant ($p > 0,05$). The internal consistency of the Russian version of the G8 Score was demonstrated to be acceptable, with Cronbach's alpha coefficient of 0,709 and split-half values of $\alpha_1 = 0,558$ and $\alpha_2 = 0,432$. The results of the study indicated a satisfactory reliability of the Russian version of the G8 Score.

Conclusion: The Russian version of the G8 Score is a reliable tool that can be used as a possible predictor of toxicity of antitumor drug therapy and a useful tool for the selection of patients for comprehensive geriatric assessment.

Key words: comprehensive geriatric assessment, geriatric screening, G8, antitumor therapy, toxicity, complications in oncology.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Yugay, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Hospital of Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

Mariya A. Krasavina, Clinical Resident, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Yulia A. Tyutrina, Clinical Resident, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Tatiana P. Nikitina, MD, PhD, Department Head, Regional Public Organization «Multinational Center for Quality of Life Research», physician-methodologist, Saint Petersburg State University N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Alim B. Elmurzaev, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Hospital of Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

Ivan V. Rykov, MD, PhD, Head of Oncology Unit, Saint Petersburg Clinical Hospital of Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bellera, C. A., Rainfray, M., Mathoulin-Pélissier, S., Mertens, C., Delva, F., Fonck, M., & Soubeyran, P. L. (2012). Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology*, 23 (8), 2166–2172. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr587>
- Fe Biello, Alessia Mennitto, Abdurraouf Mahmoud, Francesca Platini, Daniela Ferrante, Riccardo Bruna, Andrea Patriarca, Maura Nicolosi, Eleonora Ferrara, Paola maria Maggiora, Alessia Rua, Clara Deambrogi, David James Pinato, Marco Krengli, Gianluca Gaidano, Alessandra Gennari. Impact of the G8 score on the outcome of a cohort of elderly patients with solid or hematological malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 12038-12038. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12038
- Wing-Lok Chan, Tiffany Ma, Kwok-Leung Cheung, Horace Choi, Josiah Wong, Ka-On Lam, Kwok-Keung Yuen, Mai-Yee Luk, Dora Kwong The predictive value of G8 and the Cancer and aging research group chemotherapy toxicity tool in treatment-related toxicity in older Chinese patients with cancer. *Geriatric Oncology*. Volume 12, Issue 4, P557-562, May 01, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115060>
- Daneng Li, Can-Lan Sun, Heeyoung Kim et al. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A randomized controlled trial.
- Decoster, L., Van Puyvelde, K., Mohile, S., Wedding, U., Basso, U., Colloca, G., Rostoft, S., Overcash, J., Wildiers, H., Steer, C., Kimmick, G., Kanesvaran, R., Luciani, A., Terret, C., Hurria, A., Kenis, C., Audisio, R., & Extermann, M. (2015). Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations. *Annals of Oncology*, 26 (2), 288–300. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu210>

Собственные исследования

6. Extermann, M., & Hurria, A. (2007). Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (14), 1824–1831. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6559>
7. Freyer, G., Geay, J. F., Touzet, S., Provencal, J., Weber, B., Jacquin, J. P., Ganem, G., Tubiana-Mathieu, N., Gisserot, O., & Pujade-Lauraine, E. (2005). Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: A GINECO study. *Annals of Oncology*, 16 (11), 1795–1800. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi368>
8. Hamaker, M. E., te Molder, M., Thielen, N., van Munster, B. C., Schiphorst, A. H., & van Huis, L. H. (2018). The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients – A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*, 9 (5), 430–440. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.03.014>
9. Katz, S. (1983). Assessing self-maintenance: Activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *Journal of the American Geriatrics Society*, 31 (12), 721–727. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x>
10. Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholt, F., Johansen, J. S., & Nielsen, D. L. (2021). The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *British Journal of Cancer*, 124 (12), 1949–1958. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01367-01>
11. Mohile, S. G., Dale, W., Somerfield, M. R., & Hurria, A. (2018). Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology summary. *Journal of Oncology Practice*, 14 (7), 442–446. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00180>
12. Muss, H. B. (2009). Cancer in the Elderly: a Societal Perspective from the United States *Clinical Oncology*, 21 (2), 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.11.008>
13. Soubeyran, P., Bellera, C., Goyard, J., Heitz, D., Curé, H., Rousselot, H., Albrand, G., Servent, V., Jean, O. Saint, van Praagh, I., Kurtz, J.-E., Périn, S., Verhaeghe, J.-L., Terret, C., Desauw, C., Girre, V., Mertens, C., Mathoulin-Pélissier, S., & Rainfray, M. (2014). Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE*, 9 (12), e115060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115060>
14. Spina, M., Balzarotti, M., Uziel, L., Ferreri, A. J. M., Fratino, L., Magagnoli, M., Talamini, R., Giacalone, A., Ravaioli, E., Chimienti, E., Berretta, M., Lleshi, A., Santoro, A., & Tirelli, U. (2012). Modulated Chemotherapy According to Modified Comprehensive Geriatric Assessment in 100 Consecutive Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist*, 17 (6), 838–846. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0417>
15. Supriya G Mohile, Mostafa R Mohamed, Huiwen Xu, Eva Culakova, Kah Poh Loh, Allison Magnuson, Marie A Flannery, Spencer Obrecht, Nikesha Gilmore, Erika Ramsdale, Richard F Dunne, Tanya Wildes, Sandy Plumb, Amita Patil, Megan Wells, Lisa Lowenstein, Michelle Janelsins, Karen Mustian, Judith O Hopkins, Jeffrey Berenberg, Navin Anthony, William Dale, Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *The Lancet*, Volume 398, Issue 10314, 2021, Pages 1894-1904, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01789-X)
16. Wildiers H., Heeren P., Puts M., et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2595-2603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>
17. Мудров В. А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*, № 1/2021

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-21-35

Цитирование: Румянцев А. А., Тюляндина А. С., Исраелян Э. Р., Покатаев И. А., Федянин М. Ю., Глазкова Е. В., Тюляндин С. А. Эффективность неплатиновой монокимиотерапии в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников: мета-анализ. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (1) : 21–35

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕПЛАТИНОВОЙ МОНОХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ: МЕТА-АНАЛИЗ

А. А. Румянцев¹, А. С. Тюляндина^{1,2}, Э. Р. Исраелян³, И. А. Покатаев⁴, М. Ю. Федянин¹, Е. В. Глазкова¹, Ю. С. Сергеев^{1,2}, С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

Актуальность: Ключевую роль в лечении рецидивов РЯ играет правильное планирование стратегии лечения с последовательным назначением наиболее эффективных терапевтических опций. Неплатиновая химиотерапия может быть единственным вариантом лечения для пациенток с непереносимостью платины или платино-рефрактерным течением заболевания. Нами проведен мета-анализ, посвященный сравнению эффективности различных вариантов неплатиновой химиотерапии в лечении ранних рецидивов РЯ.

Материалы и методы: Был произведен поиск исследований в базе данных PubMed (с 01.01.2000 по 01.07.2019 гг.). Критерии отбора включали: 1) рецидивы эпителиального рака яичников, 2) бесплатиновый интервал ≤ 6 мес., 3) стандартная химиотерапия без включения таргетных, экспериментальных препаратов, высокодозной химиотерапии, 4) опубликованная частота объективного ответа и критерии оценки. Первичной конечной точкой анализа была частота объективного ответа (ЧОО). Статистический анализ данных был проведен методом мета-анализа (модель случайных эффектов) с использованием пропорций и бета-регрессионного анализа с помощью программного обеспечения R и RStudio (пакеты meta и betareg).

Результаты: Проанализировано 7156 исследований, для дальнейшего анализа было отобрано 157 исследований, соответствующих критериям включения, из них эффективность платиновой и неплатиновой химиотерапии была оценена в 44 ($n = 1055$) и 113 ($n = 5272$) исследованиях соответственно, в данный анализ включены работы с неплатиновой химиотерапией. По результатам мета-анализа показатель ЧОО в группе монотерапии таксанами, этопозидом, доксорубицином/ПЛД, топотеканом и гемцитабином составил 27% (95% ДИ 0,21–0,34), 19% (95% ДИ 0,13–0,27), 15% (95% ДИ 0,11–0,19), 13% (95% ДИ 0,10–0,18) и 10% (95% ДИ 0,07–0,14), соответственно. Бета-регрессионный анализ, проведенный с учетом количества линий предшествующей терапии, метода оценки эффекта и других факторов продемонстрировал схожие результаты.

Выводы: Монотерапия таксанами может быть наиболее эффективной неплатиновой химиотерапевтической опцией для пациентов, не являющихся кандидатами для назначения препаратов платины.

Ключевые слова: рак яичников, платинорезистентный рак яичников, рецидив, неплатиновая химиотерапия, мета-анализ

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) ежегодно регистрируется у 13000 женщин, а более 7000 пациенток умирает от этого заболевания. Вследствие отсутствия эффективных программ ранней диагностики РЯ, биологических особенностей течения болезни, в 58% случаев РЯ выявляется на III–IV стадии, и показатели смертности остаются стабильно высокими [1].

Несмотря на последние достижения в первоначальном лекарственном лечении РЯ, главным образом, связанные с внедрением в клиническую практику ингибиторов PARP, у большинства пациенток развиваются рецидивы заболевания.

Рецидивы РЯ по-прежнему остаются неизлечимым состоянием, цели лечения пациенток включают в себя продление жизни, улучшение её качества и контроль сим-

Собственные исследования

птомов болезни. Для «платинорезистентных» рецидивов РЯ существующие клинические рекомендации различных профессиональных сообществ включают в себя указания на возможность применения различных цитотоксических опций, включая таксаны (паклитаксел или доцетаксел), антрациклины, топотекан, гемцитабин и некоторые другие препараты [2,3] в самостоятельном варианте или в сочетании с антиангиогенными препаратами. В то же время данные рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности многих указанных опций, отсутствуют.

Нами был проведен систематический обзор и мета-анализ результатов опубликованных исследований для обеспечения возможности количественной оценки эффективности различных вариантов лечения «платинорезистентных» рецидивов рака яичников. В данной публикации проводится анализ сопоставления эффективности различных опций неплатиновой химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Отбор исследований и стратегия поиска**

Был произведен поиск в медицинской информационной базе данных PubMed/MedLine. Критерии включали все проспективные и ретроспективные исследования, опубликованные в период с 01.01.2000 по 01.07.2019 гг. Доклинические исследования и клинические работы, не содержащие оригинальных данных, исключались. Поиск запрос для экстракции данных включал: (ovarian* [Title] OR OVARIAN NEOPLASMS [MESH]) AND (RESISTANT OR RECURRENT OR PLATINUM-RESISTANT OR REFRACTORY OR PLATINUM-REFRACTORY). Если в опубликованном исследовании результаты применения того или иного агента были представлены в виде двух различных групп, они включались в систематический обзор и последующий мета-анализ как самостоятельные исследования. Для обеспечения прозрачности репортирования результатов систематического обзора был использован инструмент PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Критерии включения

1. Морфологически подтвержденный диагноз эпителиального рака яичников;
2. Рецидивирующий платинорезистентный рак яичников (интервал ≤ 6 мес);
3. Стандартная платиносодержащей или бесплатиновая химиотерапия;
4. Отсутствие сопутствующей терапии таргетными препаратами, исследовательскими препаратами или высокодозной химиотерапии;
5. Наличие опубликованных данных по частоте достижения объективного ответа и критериев, использованных для оценки (RECIST [4,5], ВОЗ [6] или CA-125 [7,8]);
6. Наличие опубликованного полнотекстового варианта статьи.

Критерии исключения для исследований:

1. «Редкие» варианты РЯ как основная популяция исследования;
2. Нестандартные или неопределенные критерии платинорезистентности;
3. Комбинированная неплатиновая химиотерапия («неплатиновые дуплеты»);
4. Проведение эндокринотерапии;
5. Монотерапия платиновыми препаратами;
6. Отсутствие данных по ЧОО или об использованных критериях оценки;
7. Клинические случаи, обзорные статьи, доклинические исследования.

Из отобранных исследований производилась экстракция данных об авторах и годе публикации работы, режиме терапии, использовании платиновых агентов, количестве пациенток, критериях оценки ответа, ЧОО, медиане возраста, линий ранее проведенной химиотерапии, процент пациенток с серозным раком.

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных был проведен при помощи программного обеспечения R и RStudio с использованием дополнительных пакетов meta и betareg для проведения бета-регрессионного анализа и мета-анализа с использованием пропорций. Дизайн исследования предполагал наличие выраженной гетерогенности результатов вследствие влияния ряда факторов (количество курсов/линий предшествующей терапии, различия в используемых и назначенных ранее платиновых и неплатиновых агентов, мутационный статус генов BRCA1/2 и другие), соответственно, была использована модель со случайными эффектами (random-effect model).

Для проведения анализа было использовано преобразование исходных данных по частоте объективного ответа на терапию, так как при оценке распределения ЧОО, выраженной в процентах, нами было отмечено значительное смещение влево в сторону 0. Преобразование исходных данных осуществлялось по следующей формуле:

$$\text{logit}(p) = \ln(p/(1-p)),$$

где p — исходное значение частоты объективного ответа, $\text{logit}(p)$ — преобразованное значение, \ln — логарифм. То есть, $\text{logit}(p)$ представляет собой логарифм отношения вероятности p того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет. Дизайном исследования было предусмотрена проведение регрессионного анализа для уточнения факторов, влияющих на вероятность достижения объективного ответа на платиносодержащую и неплатиновую химиотерапию. С учетом природы и характера зависимой переменной, диапазоном возможных значений (0,1) было принято решение использовать бета-регрессию. При ЧОО в 0% в качестве минимального уровня ЧОО был установлен показатель в 5%.

Таблица 1. Исследования по изучению гемцитабина при платинорезистентных рецидивах рака яичников

Автор и год	Серозный рак ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Safra T, 2006 [9]	79%	3	21	Сочетанная	4,8%
Chanpanitkitchot S, 2014 [10]	НД	3	20	Сочетанная	5,0%
Kurzeder, 2016 C [11]	77%	1	25	Сочетанная	0%
Yoshino K, 2012 [12]	48%	2	27	RECIST/ВОЗ	18,5%
Ojeda Gonzales B, 2008 [13]	56%	1	41	Сочетанная	22%
D'Agostino G, 2003 [14]	80%	2	41	RECIST/ВОЗ	17,1%
Markman M, 2003 [15]	НД	3	51	Сочетанная	16%
Prasad M, 2004 [16]	НД	3	56	Сочетанная	17,8%
Makhija S, 2010 [17]	86%	2	65	RECIST/ВОЗ	5%
Takei Y, 2017 [18]	71%	3	65	RECIST/ВОЗ	4,6%
Suprasert P, 2012 [19]	50%	2	66	Сочетанная	12,1%
Mutch D, 2007 [20]	НД	1	99	RECIST/ВОЗ	6,1%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.

² Медиана линий ранее проведенной терапии.

³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарно за вышеуказанный период времени нами было проанализировано 7156 исследований, для дальнейшего анализа было отобрано 157 исследований, соответствующих критериям включения, из них эффективность платиновой и неплатиновой химиотерапии была оценена в 44 (n = 1055) и 113 (n = 5272) исследованиях соответственно, в данный анализ включены работы с неплатиновой химиотерапией.

Гемцитабин

Эффективность монотерапии гемцитабином была изучена в 12 исследованиях (n = 594; у 9 пациенток отсутствовали данные по оценке эффекта). Популяция для проведения данной части анализа составила 586 пациенток (табл. 1). В 75% исследований показатель медианы линий ранее проведенной терапии составила ≥ 2 линий. По результатам анализа показатель ЧОО составил 10% (95% ДИ 0,07–0,14) (рис. 1).

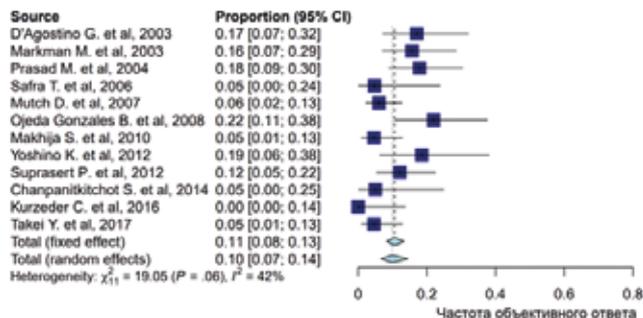


Рисунок 1. Эффективность монотерапии гемцитабином в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Доксорубицин/пегилированный липосомальный доксорубицин

Эффективность монотерапии ПЛД/доксорубицином в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников была изучена в 20 клинических исследованиях (n = 1521; количество пациенток с потерей данных — 23). Краткие данные по исследованиям доксорубицина/ПЛД суммированы в табл. 2. По результатам проведенного анализа показатель ЧОО 15% (95% ДИ 0,11–0,19), данные суммированы на рис. 2.

Этопозид

Изучению эффективности монотерапии этопозидом (пероральная форма) при платинорезистентных рецидивах РЯ было посвящено 3 исследования (n = 125, без потери данных по пациенткам). Краткие данные по исследованию суммированы в табл. 3. По результатам мета-анализа показатель совокупной частоты объективного ответа 19% (95% ДИ 0,13–0,27), данные суммированы на рис. 3. Вследствие небольшого количества исследований, включенных в данную часть работы, обращают на себя внимание широкие доверительные интервалы.

Топотекан

Наибольшее количество исследований, идентифицированных в рамках проведения систематического обзора и включенных в данный метаанализ, было посвящено изучению топотекана (n = 37). Суммарно в исследованиях топотекана приняло участие 1401 пациентка (данные потеряны по 71 (5%) пациентке). Использовалась как традиционная внутривенная, так и пероральная лекар-

Собственные исследования

Таблица 2. Исследования по изучению доксорубина/пегилированного доксорубина при платинорезистентных рецидивах РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Ichikawa R [21]	2014	63	3	11	RECIST/ВОЗ	0%
Wilailak S [22]	2004	42	3	13	RECIST/ВОЗ	23%
Gorumlu G [23]	2008	72	3	17	RECIST/ВОЗ	17%
Dear R [24]	2010	НД	2	26	Сочетанная	3,85%
Chou H [25]	2006	48	2	26	Сочетанная	23%
Markman M [26]	2000	НД	2	44	Сочетанная	9%
Strauss H [27]	2008	НД	3	50	Сочетанная	40%
Campos S [28]	2001	81	2	28	Сочетанная	29%
Naumann R [29]	2013	67	НД	49	Сочетанная	19%
Vergote I [30]	2010	67	1	60	RECIST/ВОЗ	8,30%
Pujade-Lauraine E [31]	2014	77	1	64	RECIST/ВОЗ	8%
Adams S [32]	2011	72	3	48	Сочетанная	33%
Rose P [33]	2001	НД	НД	78	RECIST/ВОЗ	8,90%
Steppan I [34]	2009	49	1	74	RECIST/ВОЗ	35,10%
Gordon A [35]	2000	НД	2	89	RECIST/ВОЗ	16,85%
Hensley M [36]	2001	НД	4	62	Сочетанная	14,50%
Mutch D [20]	2007	НД	1	96	RECIST/ВОЗ	8,33%
Monk B [37]	2010	69	НД	117	RECIST/ВОЗ	16%
Gordon A [38]	2001	НД	НД	130	RECIST/ВОЗ	12,30%
Colombo N [39]	2012	НД	1	416	RECIST/ВОЗ	8%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.
² Медиана линий ранее проведенной терапии.
³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

ственная формы препарата. В 7 исследованиях данных по ранее проведенной терапии представлены не были, в остальных работах в большинстве исследований (63%) показатель медианы линий ранее проведенной терапии

составил ≥2 линий. В табл. 4 суммированы краткие данные по исследованиям топотекана в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников. По результатам мета-анализа показатель совокупной частоты объективного ответа составил в соответствии с моделью случайных эффектов 13% (95% ДИ 0,10–0,18) (рис. 4).

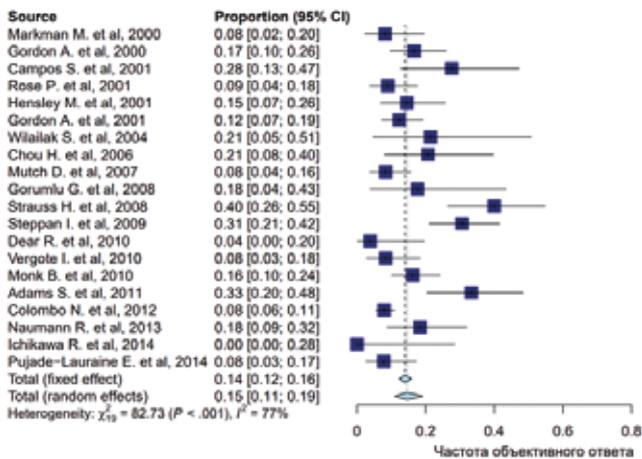


Рисунок 2. Эффективность монотерапии доксорубином/пегилированным липосомальным доксорубином в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Таксаны (паклитаксел и доцетаксел)

Эффективность терапии паклитакселом, наб-паклитакселом и доцетакселом была изучена в 21, 6 и 1 исследовании, соответственно. В связи со схожим механизмом дей-

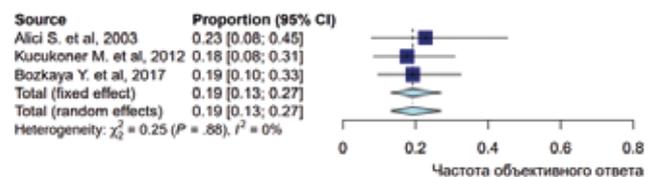


Рисунок 3. Эффективность монотерапии пероральным этопозидом в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Собственные исследования

Таблица 3. Исследования по изучению этопозида при платинорезистентных рецидивах РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Alici S [40]	2003	Нет данных	2	22	Сочетанная	22,70%
Kucukoner M [41]	2012	90	3	51	Сочетанная	17,60%
Bozkaya Y [42]	2017	73	3	52	RECIST/ВОЗ	19,20%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.
² Медиана линий ранее проведенной терапии.
³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

ствия перечисленных препаратов они были объединены в одну группу. Суммарно терапию таксанами получили 1003 пациентки, потеря данных — по 83 (7,6%) пациенткам. Характеристики исследований перечислены в табл. 5. По результатам мета-анализа показатель ЧОО составил 27% (95% ДИ 0,21–0,34) — в соответствии с моделью случайных эффектов (рис. 5).

Многофакторный регрессионный анализ

С целью уточнения влияния дополнительных факторов, обозначенных в таблицах выше на непосредственную эффективность противоопухолевой терапии (метод оценки эффективности терапии, количество линий ранее проведенной терапии, процент пациенток с серозным гистотипом в исследованиях) нами был проведен много-

факторный бета-регрессионный анализ. Результаты суммированы в табл. 6.

Как следует из данных, представленных в таблице, в многофакторном анализе, проведенном с поправкой на факторы, перечисленные выше, монотерапия таксанами продемонстрировала наибольшую эффективность с точки зрения частоты достижения объективного ответа. Применение монотерапии топотеканом или гемцитабином, напротив, характеризовалось минимальной непосредственной эффективностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная концепция лечения рецидивов РЯ базируется на архаичном их делении на «платиночувствительные» и «платинорезистентные» в зависимости от промежутка времени, прошедшего между завершением противоопухолевой терапии и развитием рецидива заболевания [2,3]. Представляется, что это является произвольным упрощением — бесплатиновый интервал является продолжительной переменной, а «концепция шести месяцев» — бинарной, что крайне отрицательно сказывается на результатах применения этого классификационного критерия [92]. Результаты многих исследований свидетельствуют об эффективности комбинаций с включением

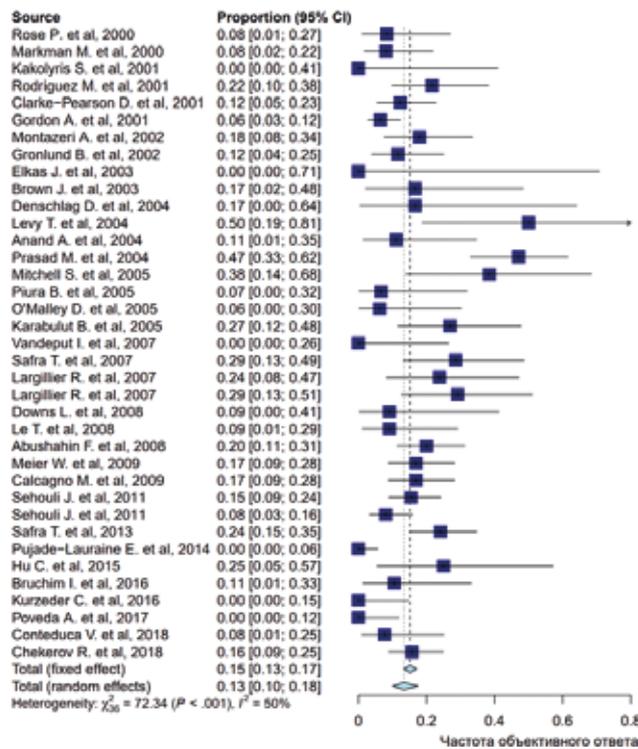


Рисунок 4. Эффективность монотерапии топотеканом в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

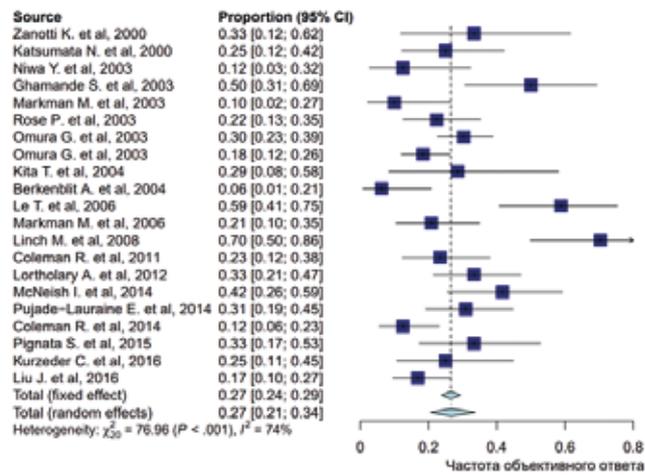


Рисунок 5. Эффективность монотерапии таксанами в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников.

Собственные исследования

Таблица 4. Исследования по изучению топотекана при платинорезистентных рецидивах РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Elkas J [43]	2003	НД	1	3	RECIST/ВОЗ	0%
Denschlag D [44]	2004	100	2	6	RECIST/ВОЗ	16,60%
Kakolyris S [45]	2001	НД	2	7	RECIST/ВОЗ	0%
Levy T [46]	2004	НД	1	10	Сочетанная	52,20%
Downs L [47]	2008	НД	НД	11	Сочетанная	9%
Vandeput I [48]	2007	НД	3	12	Сочетанная	0%
Brown J [49]	2003	НД	1	12	Сочетанная	16,70%
Hu C [50]	2015	69	2	12	Сочетанная	25%
Mitchell S [51]	2005	НД	НД	13	Сочетанная	38%
Piura B [52]	2005	79	2	15	RECIST/ВОЗ	6,70%
O'Malley D [53]	2005	НД	2	15	Сочетанная	7%
Anand A [54]	2004	НД	1	18	Сочетанная	11%
Bruchim I [55]	2016	НД	1	19	RECIST/ВОЗ	10,50%
Le T [56]	2008	64	1	22	RECIST/ВОЗ	9%
Karabulut B [57]	2005	НД	1	24	Сочетанная	30%
Rose P [58]	2000	НД	НД	23	Сочетанная	8,70%
Kurzeder C [11]	2016	77	1	23	RECIST/ВОЗ	0%
Safra T [59]	2007	60	1	28	Сочетанная	29%
Markman M [60]	2000	НД	2	29	RECIST/ВОЗ	10%
Poveda A [61]	2017	66	2	29	Сочетанная	0%
Conteduca V [62]	2018	85	3	26	RECIST/ВОЗ	7,70%
Montazeri A [63]	2002	НД	2	33	RECIST/ВОЗ	21%
Rodriguez M [64]	2001	НД	3	36	Сочетанная	22%
Gronlund B [65]	2002	НД	1	43	Сочетанная	11,60%
Largillier R [66]	2007	90	4	21	Сочетанная	23,81%
Largillier R [66]	2007	63	3	24	Сочетанная	29,17%
Chekerov R [67]	2018	75	2	76	Сочетанная	18%
Prasad M [16]	2004	НД	2	50	Сочетанная	48%
Meier W [68]	2009	77	1	57	RECIST/ВОЗ	19,30%
Pujade-Lauraine E [31]	2014	87	1	63	RECIST/ВОЗ	0%
Calcagno M [69]	2009	НД	2	64	Сочетанная	17%
Clarke-Pearson D [70]	2001	59	НД	65	RECIST/ВОЗ	12,31%
Abushahin F [71]	2008	50	3	69	Сочетанная	20%
Safra T [72]	2013	71	2	83	Сочетанная	24%
Gordon A [38]	2001	НД	НД	124	RECIST/ВОЗ	6,50%
Sehouli J [73]	2011	75	НД	80	Сочетанная	18,75%
Sehouli J [73]	2011	80	НД	76	Сочетанная	9,21%
Elkas J [43]	2003	НД	1	3	RECIST/ВОЗ	0%
Denschlag D [44]	2004	100	2	6	RECIST/ВОЗ	16,60%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.

² Медиана линий ранее проведенной терапии.

³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

платиновых производных при «резистентных» к платине рецидивах РЯ.

Данная концепция нашла свое отражение в консенсусе ESMO-ESGO 2019 года: в соответствии с документом,

при выборе терапии следует учитывать ряд других факторов, включающих токсичность ранее проведенной терапии, наличие противопоказаний к назначению платиновых агентов, необходимость контроля симптомов заболевания

Таблица 5. Монотерапия таксанами в лечении платинорезистентных рецидивов РЯ

Автор	Год	Серозный рак, % ¹	Линии терапии ²	N	Оценка эффекта ³	Объективный ответ, %
Kita T [74]	2004	70	1	14	Сочетанная	29,0%
Zanotti K [75]	2000	70	2	15	Сочетанная	33%
Niwa Y [76]	2003	83	2	20	RECIST/ВОЗ	15%
Ghamande S [77]	2003	89	4	28	Сочетанная	50%
Linch M [78]	2008	НД	3	27	Сочетанная	70%
Kurzeder C [11]	2016	77	1	28	RECIST/ВОЗ	24%
Berkenblit A [79]	2004	78	3	29	RECIST/ВОЗ	6,90%
Markman M [80]	2003	НД	2	30	Сочетанная	10%
Le T [81]	2006	85	2	34	Сочетанная	59,0%
Katsumata N [82]	2000	63	НД	36	Сочетанная	25%
McNeish I [83]	2014	81	2	35	Сочетанная	43%
Pignata S [84]	2015	67	2	30	Сочетанная	35%
Coleman R [85]	2011	72	1	47	RECIST/ВОЗ	23%
Markman M [86]	2006	75	НД	47	RECIST/ВОЗ	21,30%
Pujade-Lauraine E [31]	2014	87	2	55	RECIST/ВОЗ	30,20%
Coleman R [87]	2014	НД	НД	57	RECIST/ВОЗ	14,0%
Lortholary A [88]	2012	76	1	41	Сочетанная	46%
Rose P [89]	2003	74	1	58	RECIST/ВОЗ	22,40%
Liu J [90]	2016	66	3	76	RECIST/ВОЗ	18,10%
Omura G [91]	2003	60	НД	109	RECIST/ВОЗ	37%
Omura G [91]	2003	63	НД	104	RECIST/ВОЗ	22%

¹ Процент пациенток, у которых гистологическим подтипом опухоли была серозная аденокарцинома, без учета степени злокачественности.

² Медиана линий ранее проведенной терапии.

³ Сочетанная оценка — использование динамики концентрации СА-125 в качестве самостоятельного метода оценки эффективности или в сочетании с различными методами визуализации; НД — нет данных.

и другие факторы. В то же время, значительное количество пациенток по-прежнему получает неплатиновую химиотерапию на различных этапах своего лечения, что определяет актуальность проведения данной работы.

Нами был проведен анализ большого количества исследований, посвященных изучению эффективности применения различных неплатиновых агентов. По нашим данным, эта работа является наиболее крупным исследованием, в рамках которого было проведено сравнение различных опций неплатиновой химиотерапии в контексте лечения «платинорезистентных» рецидивов РЯ. Результаты работы показали, что терапия таксанами характеризуется наиболее высокими показателями непосредственной эффективности терапии, что согласуется с результатами рандомизированных исследований [31]. Напротив, монотерапия гемцитабином и топотеканом была ассоциирована с наихудшими результатами лечения и минимальной вероятностью достижения объективного ответа на проводимую терапию.

Любопытно, что при проведении основной части мета-анализа показатель ЧОО на фоне терапии топотеканом, гемцитабином и доксорубицином/ПЛД практически не различался и составил, в соответствии с моделью случайных эффектов, 13% (95% ДИ 0,10–0,18), 10% (95% ДИ 0,07–0,14)

и 15% (95% ДИ 0,11–0,19), соответственно. В то же время, проведенный многофакторный бета-регрессионный анализ позволил выявить, что с учетом методов оценки объективного ответа и других факторов, прогнозируемая ЧОО на фоне применения таксанов, доксорубицина/ПЛД, топотекана и гемцитабина соответствует 27,8%, 19,2%, 13,2% и 9,9% соответственно.

Наше исследование имеют ряд изначальных ограничений и недостатков, и в первую очередь — ретроспективный характер проводимого сравнения эффективности терапии. Отметим, что систематический характер отбора исследований, использование модели случайных эффектов и проведение многофакторного анализа снижают вероятность преднамеренных и непреднамеренных искажений полученных результатов. В то же время, необходимо отметить, что, как и при проведении любого другого непрямого сравнения, нельзя полностью исключить влияние ряда нераспознанных факторов, которые могли оказать влияние на полученные результаты.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана частота объективного ответа — суррогатный показатель эффективности терапии, который не всегда коррелирует с отдаленными результатами лечения. Эта конечная точка была выбрана в связи с тем, что она репор-

Собственные исследования

Таблица 6. Многофакторный бета-регрессионный анализ (объективный ответ как зависимая переменная)

Фактор	Расчетное влияние (logit) ¹	Значение p
Intercept (исходная точка)	-1,779	<0,001
Таксаны	0,820	<0,001
ПЛД/доксорубин	0,333	<0,001
Топотекан	-0,112	0,001
Гемцитабин	-0,433	<0,001
Этопозид	0,159	0,01
Биологический ответ ²	0,743	<0,001
Медиана линий терапии ³	-0,0214	0,081
Серозный гистотип ³	-0,0019	0,076

$\Phi_i = 20,123$ ($p < 0,0001$); R^2 (псевдо) = 0,44; вес исследований устанавливался в соответствии с количеством включенных пациенток.

¹ Обратное преобразование можно осуществить в соответствии с формулой $\exp(x) / (\exp(x) + 1)$, где x сумма факторов.

² Оценка ответа по CA-125 или с использованием комбинированных моделей оценки эффективности терапии.

³ За каждый процентный пункт/линию терапии.

тировалась в большинстве исследований. В небольшом ретроспективном анализе, опубликованном Rose P. и соавт. в 2010 году ($n = 410$) была отмечена низкая корреляция между ЧОО и ОВ пациенток при платино-резистентных рецидивах РЯ [93]. В то же время в крупном мета-анализе, включившем 39 исследований ($n = 9223$), было показано, что при рецидивах РЯ ЧОО коррелирует с ОВ пациенток — на каждые 10% увеличения ЧОО наблюдалось достоверное увеличение ОВ пациенток на 2,83 мес., более того, данный показатель коррелировал с ОВ пациенток лучше, чем частота контроля заболевания [94]. В контексте проведения нашего исследования ВБП как конечная точка могла бы быть подвергнута сильному искажению вследствие поддерживающей терапии различными агентами, в первую очередь — ингибиторами PARP. Наконец, вся парадигма разделения рецидивов рака яичников на «платиночувствительные» и «платинорезистентные» базируется именно на частоте объективного ответа [95].

Мы не учитывали влияние BRCA1/2 статуса на результаты лечения пациенток, в то время как наличие мутаций в вышеуказанных генах является фактором, ассоциированным с повышенной эффективностью химиотерапии, ДНК-повреждающих агентов [96]. Например, Alsop и соавт. в 2012 году продемонстрировали, что у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 ($n = 17$) платиносодержащая химиотерапия позволила достичь объективного ответа на терапию у 8 (80%) пациенток по сравнению с 43% больных на фоне неплатиновой терапии, в то время как в группе пациенток с «диким» типом указанных генов ($n = 151$) эти показатели составили 43,6% и 16,1% соответственно, хотя малое количество пациенток не позволяет сделать окончательные выводы. При этом в большинстве включенных в настоящий мета-анализ исследований, не проводилось тестирование на предмет наличия мутаций в генах BRCA1/2, и представляется маловероятным, что данный фактор мог оказать существенное влияние на полученные результаты.

Добавление к химиотерапии таргетной терапии ингибиторами сигнального пути эндотелиального фактора роста (VEGF/VEGFR) позволяет повысить эффективность терапии «платинорезистентных» рецидивов рака яичников. Для исключения возможного искажения результатов мы исключали работы, включающие какие-либо варианты таргетной терапии, в том числе антиангиогенные препараты. Соответственно, результаты нашей работы не позволяют оценить эффективность различных вариантов лечения в зависимости от применения антагонистов VEGF/VEGFR, включая бевацизумаб и/или сорафениб.

Другим ограничением нашего исследования является то, что в рамках проведенного анализа невозможно определить оптимальную последовательность применения различных вариантов противоопухолевой терапии. Рак яичников — хроническое заболевание, значительное число пациенток получает ≥ 3 линий противоопухолевой терапии [97], в свете чего не только рациональное назначение отдельных препаратов, но выработка стратегии лечения рецидивов рака яичников также представляются критически важными для улучшения результатов лечения пациенток. Не подлежит учету в рамках исследования и другой важный фактор — какие препараты получали пациентки до включения в соответствующие исследования. Тем не менее, в рамках многофакторного анализа была учтена медиана линий ранее проведенной химиотерапии, и данный фактор не показал значительного влияния на показатели частоты объективного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного мета-анализа позволяют уточнить эффективность различных опций неплатиновой химиотерапии при лечении «платинорезистентных» рецидивов РЯ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Александра С. Тюляндина, д. м. н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

Эдгар Р. Израелян, ординатор кафедры онкологии ФГАО ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru.

Илья А. Покатаев, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Елена В. Глазкова, к. м. н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Юрий С. Сергеев, к. м. н., врач-онколог отделения хирургических методов лечения №16 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: yurisergeevmd@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-21-35

For citation: Rumyantsev A. A., Tyulyandina A. S., Israelyan E. R., Pokataev I. A., Fedyanin M. Yu., Glazkova E. V., Tjulandin S. A. Efficacy of non-platinum chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (1) : 21–35 (In Russ.)

EFFICACY OF NON-PLATINUM CHEMOTHERAPY IN PLATINUM-RESISTANT OVARIAN CANCER: A META-ANALYSIS

A. A. Rumyantsev¹, A. S. Tyulyandina^{1,2}, E. R. Israelyan³, I. A. Pokataev⁴, M. Yu. Fedyanin¹, E. V. Glazkova¹, Yu. S. Sergeev^{1,2}, S. A. Tjulandin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

Abstract

Background: Recurrent ovarian cancer (OC) patients with platinum-free interval (PFI) < 6 mo. are usually considered platinum-resistant and treated with non-platinum based chemotherapy. There is a lack of evidence to compare various non-platinum therapeutic options in patients with platinum-resistant ovarian cancer (PROC). We conducted meta-analysis to assess efficacy of various therapeutic options in PROC patients. This article aimed to compare non-platinum therapeutic regimens.

Methods: We queried the PubMed database for full-text articles and abstracts on the treatment of PROC patients (01/01/2000–01/06/2019 timeframe). Inclusion criteria were: 1) epithelial ovarian cancer; 2) recurrent disease ≤ 6 mo. after platinum-based chemotherapy; 3) standard therapy with platinum- or non-platinum agents; 4) no targeted

Собственные исследования

therapy, investigational agents or non-platinum doublets; 5) reported response rate (RR) and assessment criteria. Proportion meta-analysis (random-effect model) and beta-regression were conducted to assess efficacy of various options. Statistical analysis was done with meta and betareg packages of R software.

Results: We identified 7156 articles and screened them for title and abstract, 157 studies were left for further analysis. Efficacy of non-platinum- and platinum-based therapy was assessed in 113 (n = 5272) and 44 (n = 1055) trials respectively, only the latter were included in this analysis. In meta-proportion random-effect model RR among patients treated with taxanes, etoposide, doxorubicin/PLD, topotecan and gemcitabine were 27 % (95 % CI 0.21–0.34), 19 % (95 % CI 0.13–0.27), 15 % (95 % CI 0.11–0.19), 13 % (95 % CI 0.10–0.18) and 10 % (95 % CI 0.07–0.14), respectively. Multiple beta-regression model accounting for response assessment method, number of prior therapy lines and other factors confirmed the results.

Conclusions: Taxanes monotherapy may be the most effective therapeutic option for patients who are not candidates for platinum-based chemotherapy.

Keywords: ovarian cancer, platinum-resistant ovarian cancer, non-platinum chemotherapy, meta-analysis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexey A. Rumyantsev, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Alexandra S. Tyulyandina, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

Edgar R. Israelyan, Clinical Resident, Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, DSc, Head of the Medical Oncology Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Elena V. Glazkova, MD, PhD, Medical Oncologist, Department of Chemotherapy № 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Yuri S. Sergeev, MD, PhD, Surgical Oncologist, Department of Cancer Surgery №16 N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor of the Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: yurisergeevmd@mail.ru

Sergey A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy № 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Злокачественные новообразования в России в 2019 году: заболеваемость и смертность году – М.: МНИОМ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.
- Тюляндина АС, Коломиец ЛА, Морхов КЮ, et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные Опухоли. 2021;11 (3s2):158-171.
- Электронный ресурс: NCCN Clinical practice guidelines - Ovarian cancer, 2022. Последний доступ: 01.02.2022. Доступно онлайн на веб-странице: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst. 2000;92 (3):12.
- Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016;62:132-137. doi:10.1016/j.ejca. 2016.03.081
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47 (1):207-214. doi:10.1002/1097-0142 (19810101) 47:1 <207::AID-CNCR2820470134 > 3.0. CO;2-6
- Rustin GJS, Timmers P, Nelstrop A, et al. Comparison of CA-125 and Standard Definitions of Progression of Ovarian Cancer in the Intergroup Trial of Cisplatin and Paclitaxel Versus Cisplatin and Cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2006;24 (1):45-51. doi:10.1200/JCO. 2005.01.2757

8. Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21 (2):419-423. doi:10.1097/IGC. 0b013e3182070f17
9. Safra T, Ron I, Boaz M, et al. Heavily pretreated ovarian cancer patients treated by single-agent gemcitabine. A retrospective outcome comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Oncol*. 2006;45 (4):463-468. doi:10.1080/02841860500509035
10. Chanpanitkitchot S, Tangjitgamol S, Khunnarong J, Thavaramara T, Pataradool K, Srijaipracharoen S. Treatment Outcomes of Gemcitabine in Refractory or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15 (13):5215-5221. doi:10.7314/APJCP. 2014.15.13.5215
11. Kurzeder C, Bover I, Marmé F, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial Evaluating Pertuzumab Combined With Chemotherapy for Low Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 mRNA-Expressing Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PENELOPE). *J Clin Oncol*. 2016;34 (21):2516-2525. doi:10.1200/JCO. 2015.66.0787
12. Yoshino K, Hiramatsu K, Enomoto T, et al. Salvage Chemotherapy Using Gemcitabine for Taxane/ Platinum-resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Single Institutional Experience. *ANTICANCER Res*. Published online 2012:5.
13. Gonzalez BO, Martin AG, Barcelo IB, et al. A Phase II Trial of Fixed-Dosed Rate Gemcitabine in Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) Trial. *Am J Clin Oncol*. 2008;31 (5):481-487. doi:10.1097/COC. 0b013e31816d1c7b
14. D'Agostino G, Ferrandina G, Ludovisi M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2003;89 (7):1180-1184. doi:10.1038/sj. bjc. 6601284
15. Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;90 (3):593-596. doi:10.1016/S0090-8258 (03) 00399-8
16. Prasad M, Ben-Porat L, Hoppe B, et al. Costs of treatment and outcomes associated with second-line therapy and greater for relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;93 (1):223-228. doi:10.1016/j. ygyno. 2004.01.014
17. Makhija S, Amler LC, Glenn D, et al. Clinical Activity of Gemcitabine Plus Pertuzumab in Platinum-Resistant Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28 (7):1215-1223. doi:10.1200/JCO. 2009.22.3354
18. Takei Y, Takahashi Y, Machida S, et al. Response to and toxicity of gemcitabine for recurrent ovarian cancer according to number of previous chemotherapy regimens: GEM and number of previous regimens. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43 (2):358-364. doi:10.1111/jog. 13203
19. Suprasert P, Cheewakriangkrai C, Manopunya M. Outcome of Single Agent Generic Gemcitabine in Platinum-Resistant Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13 (2):517-520. doi:10.7314/APJCP. 2012.13.2.517
20. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25 (19):2811-2818. doi:10.1200/JCO. 2006.09.6735
21. Ichikawa R, Torii Y, Oe S, et al. Retrospective comparative study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin for platinum-resistant or -refractory epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290 (5):979-984. doi:10.1007/s00404-014-3268-7
22. Wilailak S, Linasmita V. A Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology*. 2004;67 (3-4):183-186. doi:10.1159/000081315
23. Gorumlu G, Kucukzeybek Y, Kemal-Gul M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients.:4.
24. Dear RF, Gao B, Harnett P. Recurrent ovarian cancer: Treatment with pegylated liposomal doxorubicin; a Westmead Cancer Care Centre experience. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010;6 (1):66-73. doi:10.1111/j. 1743-7563.2009.01263. x
25. Chou HH, Wang KL, Chen CA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox®) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: A Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*. 2006;101 (3):423-428. doi:10.1016/j. ygyno. 2005.10.027
26. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 Trial of Liposomal Doxorubicin (40 mg/m²) in Platinum/Paclitaxel-Refractory Ovarian and Fallopian Tube Cancers and Primary Carcinoma of the Peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2000;78 (3):369-372. doi:10.1006/gy. 2000.5921
27. Strauss HG, Hemsén A, Karbe I, Lautenschläger C, Persing M, Thomssen C. Phase II trial of biweekly pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-refractory ovarian and peritoneal cancer: *Anticancer Drugs*. 2008;19 (5):541-545. doi:10.1097/CAD. 0b013e3282fcbbf7
28. Campos SM, Penson RT, Mays AR, et al. The Clinical Utility of Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;81 (2):206-212. doi:10.1006/gy. 2000.5980

Собственные исследования

29. Naumann RW, Coleman RL, Burger RA, et al. PRECEDENT: A Randomized Phase II Trial Comparing Vintafolide (EC145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Combination Versus PLD Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31 (35):4400-4406. doi:10.1200/JCO. 2013.49.7685
30. Vergote I, Finkler NJ, Hall JB, et al. Randomized Phase III Study of Canfosfamide in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone in Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20 (5):772-780. doi:10.1111/IGC. 0b013e3181daaf59
31. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32 (13):1302-1308. doi:10.1200/JCO. 2013.51.4489
32. Adams SF, Marsh EB, Elmasri W, et al. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123 (3):486-491. doi:10.1016/j.ygyno. 2011.08.032
33. Rose PG, Hawthorne Maxson J, Fusco N, Mossbrugger K, Rodriguez M. Liposomal Doxorubicin in Ovarian, Peritoneal, and Tubal Carcinoma: A Retrospective Comparative Study of Single-Agent Dosages. *Gynecol Oncol.* 2001;82 (2):323-328. doi:10.1006/gy. 2001.6272
34. Steppan I, Reimer D, Sevela U, Ulmer H, Marth C, Zeimet AG. Treatment of Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Cancer with Pegylated Liposomal Doxorubicin – An Evaluation of the Therapeutic Index with Special Emphasis on Cardiac Toxicity. *Chemotherapy.* 2009;55 (6):391-398. doi:10.1159/000262452
35. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II Study of Liposomal Doxorubicin in Platinum- and Paclitaxel-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18 (17):3093-3100. doi:10.1200/JCO. 2000.18.17.3093
36. Hensley ML, Hoppe B, Leon L, et al. The Costs and Efficacy of Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory Ovarian Cancer in Heavily Pretreated Patients. *Gynecol Oncol.* 2001;82 (3):464-469. doi:10.1006/gy. 2001.6299
37. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28 (19):3107-3114. doi:10.1200/JCO. 2009.25.4037
38. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19 (14):3312-3322. doi:10.1200/JCO. 2001.19.14.3312
39. Colombo N, Kutarska E, Dimopoulos M, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Patupilone (EPO906) With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory or -Resistant Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30 (31):3841-3847. doi:10.1200/JCO. 2011.38.8082
40. Alici S, Saip P, Eralp Y, Aydinler A, Topuz E. Oral Etoposide (VP16) in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer (EOC): *Am J Clin Oncol.* 2003;26 (4):358-362. doi:10.1097/01. COC. 0000020590.62677. E0
41. Kucukoner M, Isikdogan A, Yaman S, et al. Oral Etoposide for Platinum-Resistant and Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: a Study by the Anatolian Society of Medical Oncology. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13 (8):3973-3976. doi:10.7314/APJCP. 2012.13.8.3973
42. Bozkaya Y, Doğan M, Umut Erdem G, et al. Effectiveness of low-dose oral etoposide treatment in patients with recurrent and platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37 (5):649-654. doi:10.1080/01443615.2017.1290056
43. Elkas JC, Holschneider CH, Katz B, et al. The use of continuous infusion topotecan in persistent and recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13 (2):138-141. doi:10.1046/j. 1525-1438.2003.13020. x
44. Denschlag D, Watermann D, Hörig K, Kissel C, Tempfer C, Gitsch G. Topotecan as a Continuous Infusion Over 14 Days in Recurrent Ovarian Cancer Patients.:3.
45. Kakolyris S, Kouroussis Ch, Souglakos J, et al. A Phase I Clinical Trial of Topotecan Given Every 2 Weeks in Patients with Refractory Solid Tumors. *Oncology.* 2001;61 (4):265-270. doi:10.1159/000055332
46. Levy T, Inbar M, Menczer J, Grisaru D, Glezerman M, Safra T. Phase II study of weekly topotecan in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95 (3):686-690. doi:10.1016/j. ygyno. 2004.09.005
47. Downs LS, Judson PL, Argenta PA, et al. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2008;112 (2):331-339. doi:10.1002/cncr. 23164
48. Vandepuit I, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17 (1):83-87. doi:10.1111/j. 1525-1438.2007.00789. x
49. Brown JV, Peters WA, Rettenmaier MA, et al. Three-consecutive-day topotecan is an active regimen for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;88 (2):136-140. doi:10.1016/S0090-8258 (02) 00021-5

50. Hu CF, Ou YC, Fu HC, et al. The use of weekly topotecan in the treatment of heavily pretreated recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer: The Kaohsiung Chang Gung experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54 (1):43-47. doi:10.1016/j. tjog. 2014.11.005
51. Mitchell SK, Carson LF, Judson P, Downs LS. Efficacy and tolerability of lower-dose topotecan in recurrent ovarian cancer: a retrospective case review. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 (5):793-798. doi:10.1111/j. 1525-1438.2005.00138. x
52. Piura B, Rabinovich A. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15 (4):612-617. doi:10.1111/j. 1525-1438.2005.00116. x
53. O'Malley DM, Azodi M, Makkenchery A, et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005;98 (2):242-248. doi:10.1016/j. ygyno. 2005.04.032
54. Anand A, Chan SY. The use of topotecan for relapsed ovarian cancer in accordance with the National Institute for Clinical Excellence guidance 2001: the Nottingham experience. *Clin Oncol.* 2004;16 (8):543-548. doi:10.1016/j. clon. 2004.07.003
55. Bruchim I, Ben-Harim Z, Piura E, Haran G, Fishman A. Analysis of two topotecan treatment schedules in patients with recurrent ovarian cancer. *J Chemother.* 2016;28 (2):129-134. doi:10.1080/1120009X. 2015.1115195
56. Le T, Hopkins L, Baines KA, Rambout L, Fung-Kee-Fung M. Prospective evaluation of weekly topotecan in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18 (3):428-431. doi:10.1111/j. 1525-1438.2007.01041. x
57. Karabulut B, Sezgin C, Terek MC, et al. Topotecan in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer. *Chemotherapy.* 2005;51 (6):347-351. doi:10.1159/000088959
58. Rose PG, Gordon NH, Fusco N, et al. A Phase II and Pharmacokinetic Study of Weekly 72-h Topotecan Infusion in Patients with Platinum-Resistant and Paclitaxel-Resistant Ovarian Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;78 (2):228-234. doi:10.1006/gyno. 2000.5844
59. Safra T, Menczer J, Bernstein R, et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105 (1):205-210. doi:10.1016/j. ygyno. 2006.11.017
60. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Phase 2 Evaluation of Topotecan Administered on a 3-Day Schedule in the Treatment of Platinum- and Paclitaxel-Refractory Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;79 (1):116-119. doi:10.1006/gyno. 2000.5902
61. Poveda A, del Campo J, Ray-Coquard I, et al. Phase II randomized study of PM01183 versus topotecan in patients with platinum-resistant/ refractory advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017;28 (6):1280-1287. doi:10.1093/annonc/ mdx111 | 1281
62. Conteduca V, Gurioli G, Rossi L, et al. Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) as a salvage chemotherapy in heavily-pretreated platinum-resistant ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2018;18 (1). doi:10.1186/s12885-018-5180-1
63. Montazeri A, Culine S, Laguerre B, et al. Individual Adaptive Dosing of Topotecan in Ovarian Cancer.:7.
64. Rodriguez M, Rose PG. Improved Therapeutic Index of Lower Dose Topotecan Chemotherapy in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83 (2):257-262. doi:10.1006/gyno. 2001.6365
65. Gronlund B, Hansen HH, Høgdall C, Engelholm SA. Efficacy of low-dose topotecan in second-line treatment for patients with epithelial ovarian carcinoma: Low-Dose Topotecan and Ovarian Cancer. *Cancer.* 2002;95 (8):1656-1662. doi:10.1002/cncr. 10838
66. Largillier R, Valenza B, Ferrero JM, et al. Haematological Evaluation of Weekly Therapy with Topotecan for the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer Resistant to Platinum-Based Therapy. *Oncology.* 2007;73 (3-4):177-184. doi:10.1159/000127384
67. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19 (9):1247-1258. doi:10.1016/S1470-2045 (18) 30372-3
68. Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114 (2):199-205. doi:10.1016/j. ygyno. 2009.04.026
69. Calcagno M, Bellati F, Palaia I, et al. Three-Day Topotecan Schedule in Heavily Pretreated Recurrent Ovarian Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19 (3):455-459. doi:10.1111/IGC. 0b013e3181a1a7d2
70. Clarke-Pearson DL, Van Le L, Iveson T, et al. Oral Topotecan as Single-Agent Second-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19 (19):3967-3975. doi:10.1200/JCO. 2001.19.19.3967
71. Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, Grendys EC, Rademaker AW, Schink JC. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108 (1):53-57. doi:10.1016/j. ygyno. 2007.08.062

Собственные исследования

72. Safra T, Berman T, Yachnin A, et al. Weekly Topotecan for Recurrent Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma: Tolerability and Efficacy Study—The Israeli Experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23 (3):475-480. doi:10.1097/IGC. 0b013e3182866944
73. Sehoul J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Phase II Trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29 (2):242-248. doi:10.1200/JCO. 2009.27.8911
74. Kita T, Kikuchi Y, Takano M, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92 (3):813-818. doi:10.1016/j. ygy. 2003.12.002
75. Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW, Webster KD, Markman M. Treatment of Relapsed Carcinoma of the Ovary with Single-Agent Paclitaxel Following Exposure to Paclitaxel and Platinum Employed as Initial Therapy. *Gynecol Oncol*. 2000;79 (2):211-215. doi:10.1006/gyno. 2000.5958
76. Niwa Y, Nakanishi T, Kuzuya K, Nawa A, Mizutani S. Salvage treatment with docetaxel for recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003;8 (6):343-347. doi:10.1007/s10147-003-350-8
77. Ghamande S, Lele S, Marchetti D, Baker T, Odunsi K. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 (2):142-147. doi:10.1046/j. 1525-1438.2003.13045. x
78. Linch M, Stavridi F, Hook J, Barbachano Y, Gore M, Kaye SB. Experience in a UK cancer centre of weekly paclitaxel in the treatment of relapsed ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;109 (1):27-32. doi:10.1016/j. ygy. 2008.01.007
79. Berkenblit A, Seiden MV, Matulonis UA, et al. A phase II trial of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant epithelial ovarian, primary peritoneal serous cancer, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95 (3):624-631. doi:10.1016/j. ygy. 2004.08.028
80. Markman M, Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2003;91 (3):573-576. doi:10.1016/j. ygy. 2003.08.001
81. Le T, Hopkins L, Baines KA, Rambout L, Al Hayki M, Kee Fung MF. Prospective evaluations of continuous weekly paclitaxel regimen in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;102 (1):49-53. doi:10.1016/j. ygy. 2005.11.025
82. Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, et al. A phase II trial of docetaxel in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer: A Japanese Cooperative Study. *Ann Oncol*. 2000;11 (12):1531-1536. doi:10.1023/A:1008337103708
83. McNeish IA, Ledermann JA, Webber L, et al. A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and sunitinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer†. *Ann Oncol*. 2014;25 (10):1988-1995. doi:10.1093/annonc/mdu363
84. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16 (5):561-568. doi:10.1016/S1470-2045 (15) 70115-4
85. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2011;122 (1):111-115. doi:10.1016/j. ygy. 2011.03.036
86. Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;101 (3):436-440. doi:10.1016/j. ygy. 2005.10.036
87. Coleman RL, Moon J, Sood AK, et al. Randomised phase II study of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel followed by vandetanib in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: SWOG S0904. *Eur J Cancer*. 2014;50 (9):1638-1648. doi:10.1016/j. ejca. 2014.03.005
88. Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol*. 2012;23 (2):346-352. doi:10.1093/annonc/mdr149
89. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88 (2):130-135. doi:10.1016/S0090-8258 (02) 00091-4
90. Liu JF, Ray-Coquard I, Selle F, et al. Randomized Phase II Trial of Seribantumab in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34 (36):4345-4353. doi:10.1200/JCO. 2016.67.1891
91. Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III Trial of Paclitaxel at Two Dose Levels, the Higher Dose Accompanied by Filgrastim at Two Dose Levels in Platinum-Pretreated Epithelial Ovarian Cancer: An Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2003;21 (15):2843-2848. doi:10.1200/JCO. 2003.10.082

92. Rumyantsev A, Tyulyandina A, Fedyanin M, et al. Efficacy of platinum-based chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: A systematic review with pooled analysis of outcomes. *J Clin Oncol*. 2020;38 (15_suppl): e18076-e18076. doi:10.1200/JCO. 2020.38.15_suppl. e18076
93. Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/ platinum-resistant ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;117 (2):324-329. doi:10.1016/j. ygyno. 2010.01.040
94. Siddiqui MK, Tyczynski J, Pahwa A, Fernandes AW. Objective response rate is a possible surrogate endpoint for survival in patients with advanced, recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146 (1):44-51. doi:10.1016/j. ygyno. 2017.03.515
95. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer*. 1989;59 (4):650-653. doi:10.1038/ bjc. 1989.132
96. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30 (21):2654-2663. doi:10.1200/JCO. 2011.39.8545
97. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2605-2612. doi:10.1093/annonc/mds203

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-36-43

Цитирование: Григорук О.Г., Цой Д.А., Базулина Л.М., Вихлянов И.В. Мелкоклеточный рак легкого. Цитологическая диагностика. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (1) : 36–43

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

О.Г. Григорук^{1,2}, Д.А. Цой¹, Л.М. Базулина¹, И.В. Вихлянов^{1,2}

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Аннотация: Цель статьи — оценить возможности цитологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого: мелкоклеточного рака и карциноидов. Изучены данные цитологического обследования 147 пациентов в течение года, материал был получен при видеобронхоскопии (n=112), верификации метастазов в лимфатических узлах (n=27) и плевральном выпоте (n=8). Мелкоклеточный рак легкого диагностирован у 143 пациентов, что составило 23,9% от числа всех карцином легкого. Карциноидные опухоли от числа нейроэндокринных новообразований легких составили 2,7%, в трех наблюдениях типичный и в одном — атипичный карциноид. Определены клеточные признаки, характерные для мелкоклеточного рака легкого и карциноидов, наиболее значимые при цитологической диагностике (n=11). По данным дискриминантного анализа, частота точной цитологической диагностики мелкоклеточного рака легкого и типичного карциноида составляет 96,69%. Цитологический метод диагностики нейроэндокринных опухолей является надежным методом. При дифференциальной диагностике метастазов мелкоклеточного рака легкого от других опухолей и неопухолевых процессов в плевральных выпотах, кроме световой микроскопии, показано использование иммуноцитохимических исследований с нейроэндокринными маркерами.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, типичный и атипичный карциноид, цитологическая диагностика, дискриминантный анализ; иммуноцитохимические исследования.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к группе нейроэндокринных опухолей, в которую входят четыре диагностические категории: типичная карциноидная опухоль, атипичная карциноидная опухоль, крупноклеточный нейроэндокринный рак и мелкоклеточный рак. На долю МРЛ приходится примерно 15% всех первичных раков легких [1]. Чаще всего он встречается у мужчин, как и при других гистологических подтипах рака легких. Большинство пациентов — курильщики мужского пола (80%) [1]. Заболеваемость МРЛ имеет тенденцию к снижению за последние три десятилетия параллельно с уменьшением распространенности курения [2]. Только 2% случаев МРЛ возникает у никогда не куривших пациентов (индикатором является выкуривание менее 100 сигарет в течение всей жизни) [3].

Генетические факторы играют второстепенную роль в предрасположенности к развитию МРЛ [4]. Возможен вариант развития МРЛ в результате гистологической трансформации аденокарциномы легкого с мутацией в генах *EGFR* или *ALK* [5]. Возраст пациентов различный, доля пожилых пациентов с МРЛ (> 70 лет) в последние годы доходит до 44% [6,7].

Клинические проявления МРЛ неспецифичны, у пациентов проявляются признаки респираторных симптомов, включая кашель, одышку или кровохарканье. Центральное расположенное образование в легких при этой форме рака

отмечается чаще [8]. Две трети пациентов при первоначальном диагнозе имеют отдаленные метастазы [8]. Наиболее частые зоны метастазирования включают контралатеральное легкое, мозг, печень, надпочечники и кости [8]. Большое количество метастазов определяет наличие циркулирующих опухолевых клеток в кровотоке, которое отмечается при всех солидных опухолях, и чаще всего — при МРЛ [9].

Учитывая агрессивный характер МРЛ, диагностику и определение стадии следует проводить как можно быстрее после обращения пациента в медицинское учреждение. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, важна визуализация опухоли (обычно КТ или ПЭТ / КТ грудной клетки) [10], а также весь спектр диагностики (анализы крови, функция печени и почек, а также электрокардиография). Радиологические исследования при МРЛ сходны с таковыми для других форм рака легких [1].

В связи с тем, что МРЛ чаще располагается центрально, взятие материала на морфологическое исследование (биопсии и цитологического исследования) при бронхоскопии и видеоторакоскопии является информативным. Примерно 5% МРЛ возникает в виде ограниченной периферической опухоли [1], в таких наблюдениях используется трансторакальная тонкоигольная аспирационная биопсия или биопсия толстой иглой. Чаще всего диагноз подтверждается только с помощью цитологического исследования

[11]. Большое количество циркулирующих опухолевых клеток в кровяном русле является негативным прогностическим фактором для пациентов с МРЛ [12]. Идентификация циркулирующих опухолевых клеток до настоящего времени для использования в практической работе недоступна. Использование данного исследования (циркулирующих опухолевых клеток и/или циркулирующей внеклеточной ДНК) находится на стадии разработок [13–16].

В классификации ВОЗ (2021) у МРЛ выделяется два подтипа: мелкоклеточный рак (~ 80% случаев) и комбинированный МРЛ (~ 20% случаев) [1]. Гистологически мелкоклеточная карцинома состоит из мелких, округлых или веретенообразных клеток со скудной цитоплазмой. Характерными чертами являются некроз, высокая митотическая активность и ядерная инкрустация стенок сосудов (некроз приводит к высвобождению ДНК, которая прикрепляется к стенкам кровеносных сосудов — «феномен Аззопарди») [1]. Нередко отмечаются разрушенные (раздавленные) клеточные элементы (краш-синдром). Структуры клеточного роста МРЛ с признаками нейроэндокринной дифференцировки (трабекулярные, палисадообразные формирующие розетки и т. д.) в удалённых опухолях определяются лучше, чем при биопсии [1]. Количество митозов высокое, составляя $>10/2 \text{ мм}^2$, в среднем 60 митозов на 2 мм^2 [1].

Комбинированный (смешанный) МРЛ представлен опухолью, состоящей из клеток мелкоклеточного рака с дополнительным компонентом. Чаще всего вторым компонентом является крупноклеточная карцинома, аденокарцинома или плоскоклеточный рак [17]. Диагноз комбинированного МРЛ должен включать упоминание каждого из присутствующих компонентов. При МРЛ в сочетании с аденокарциномой или у никогда не куривших пациентов необходимо рассмотреть возможность исследования мутации в гене *EGFR* или перестройку *ALK*. Комбинированные опухоли с подтипами других опухолей встречаются редко, составляя лишь 1–3% от всех МРЛ [17].

Нейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации различаются по степени злокачественности и прогнозу [1]. Типичный и атипичный карциноид, а также крупноклеточная карцинома обычно имеют экспрессию тех же нейроэндокринных маркеров и цитокератинов, что и МРЛ. Как типичные, так и атипичные карциноидные опухоли отличаются от МРЛ морфологией опухолевых клеток и числом митозов, оцениваемых по гистологии. Число митозов при карциноидах составляет ≤ 10 митозов на 2 мм^2 . Индекс Ki-67 в карциноидных опухолях ниже, чем при МРЛ, составляет $<30\%$ [1]. Цитоплазма более выражена в карциноидных опухолевых клетках, чем в опухолевых клетках МРЛ, а некроз в карциноидных опухолях очаговый. Отличить МРЛ от крупноклеточной карциномы возможно по размеру клеток (>3 диаметров лимфоцитов), более обильной цитоплазме и часто видимым ядрышкам [1].

В связи с тем, что МРЛ в большинстве наблюдений имеет специфические для него признаки, он является диагнозом, который устанавливается при световой микроско-

пии. Тем не менее, иммуногистохимические исследования обычно используются для исключения или подтверждения альтернативного диагноза. Клетки МРЛ окрашиваются цитокератинами (AE1/AE3 и CAM5.2). CK7 является положительным в $<50\%$ случаев, а CK20 негативен. Большинство МРЛ окрашивается на нейроэндокринные маркеры, такие как хромогранин, синаптофизин, нейрон-специфическую энolahу и CD56 (также известный как NCAM) [18,19]. Экспрессия TTF1 не является специфичной для мелкоклеточного рака легкого и отмечается в 90–95%. Napsin A, p63 и p40 негативные в клетках МРЛ. Ki-67 не входит в диагностическую панель для МРЛ, используется в некоторых случаях для дифференциальной диагностики и для МРЛ составляет 65–100% [20,21].

Цитологические препараты, используемые при диагностике МРЛ, являются важным диагностическим инструментом, и во многих случаях они имеют убедительные диагностические критерии [22]. Цитологические признаки при МРЛ определяются изолированными опухолевыми клетками или рыхлыми скоплениями с деформированными сжатыми ядрами. Фигуры митозов плохо сохраняются в цитологических мазках. Хроматин опухолевых клеток гипохромный, он мелко или крупно гранулирован, создавая характерный эффект «соли и перца». Ядрышки при МРЛ отсутствуют или незаметны; цитоплазма скудная [8,22–24].

При дифференциальной диагностике МРЛ, прежде всего, необходимо исключить другие нейроэндокринные опухоли легких. С помощью электронной микроскопии было показано, что все они содержат цитоплазматические гранулы, характерные для нейроэндокринных опухолей. Кроме этого, в дифференциальный ряд входят плоскоклеточный рак (базалоидный вариант), внелегочные мелкоклеточные опухоли и неходжкинская лимфома [25].

Размер клеток плоскоклеточного рака базалоидного варианта примерно такой же, как и при МРЛ, что может привести к ошибочному мнению [92]. В таких случаях показано позитивное окрашивание на p63 [26]. Напсин А, маркер аденокарциномы, отрицателен в клетках МРЛ [8,22].

При неходжкинской лимфоме опухолевые клетки также имеют некоторое сходство с МРЛ, клетки имеют подобные размеры. В таких случаях показаны иммуноцитохимические исследования. Клетки МРЛ положительно окрашиваются пан-цитокератинами AE1/AE3. Неходжкинские лимфомы не содержат цитокератинов и экспрессируют общий антиген лейкоцитов (CD45) [22].

Цель данной работы: оценить возможности цитологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого — МРЛ и карциноидов.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты цитологического обследования 147 пациентов с нейроэндокринными опухолями, проведенные в цитологической лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение года. Из цитологических регистрационных журналов выбраны пациенты с нейроэндокринными опухолями легкого. По данным медицинских карт и канцер-регистра Алтайского краевого онкологического

Собственные исследования

диспансера, а также результатов гистологического исследования, был уточнен диагноз. Сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований проводилось еженедельно. Для цитологической диагностики использовали биологический материал, полученный при диагностической видеобронхоскопии, а также при тонкоигольной аспирационной биопсии метастатических поражений в лимфатические узлы и плевральную полость. Препараты окрашивали по методу Паппенгейма и Папаниколау. При получении выпотной жидкости из плевральной полости использовали традиционную и жидкостную методики приготовления препаратов с использованием монослойной цитоцентрифуги Cytospin-4 и процессора ThinPrep. При необходимости использовали иммуноцитохимический метод с традиционным протоколом проведения реакций.

Различия между нейроэндокринными опухолями оценивали с применением дискриминантного анализа с использованием программы Statistica Microsoft Windows версия 10.0, StatSoft Inc. (США), статистически определяли признаки, позволяющие различать данные опухоли с использованием F-критерия Фишера.

Результаты исследования и обсуждение. Нейроэндокринные опухоли легкого диагностированы цитологическим методом у 112 пациентов при видеобронхоскопии. При тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов, а также при специфическом метастатическом плевральном выпоте, мелкоклеточный рак установлен у 27 и у 8 пациентов. Мужчин было 134 (91,2%), женщин — 13 (8,8%). Средний возраст составил $65,6 \pm 5,5$ года.

Цитологическим методом рак (НЭК) диагностирован у 143 пациентов (97,3%), из них цитологическое заклю-

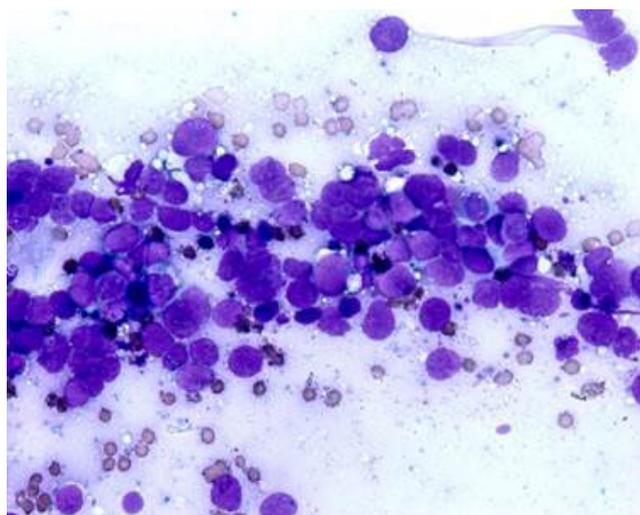


Рисунок 1. Цитологический препарат, приготовленный из материала при проведении видеобронхоскопии. Клеточные элементы мелкоклеточного рака. Клетки опухоли приспосабливаются по форме друг к другу, словно им «тесно». Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение $\times 400$.

чение «мелкоклеточный рак (8041/3)» отмечено у 131, у 12 — «клеточные элементы соответствуют раку, предположительно, мелкоклеточному», что соответствовало гистологическому результату (табл. 1). Мелкоклеточный рак составил 23,9% от числа всех карцином легкого ($n=469$), диагностированных цитологическим методом диагностики в течение года.

Как правило, в цитологических препаратах при мелкоклеточном раке легкого отмечали обильную клеточность. Одним из основных цитологических признаков МРЛ является расположение клеточных элементов в небольших скоплениях с формированием межклеточных связей по типу «фасеток». Клетки опухоли приспосабливаются по форме друг к другу, словно им «тесно» (рис. 1). Данный клеточный признак сохраняется и при метастазах мелкоклеточного рака в лимфатические узлы, а также в плевральную полость. Размеры клеток составляют 20 мкм, что соответствует трем зрелым лимфоцитам. Клетки имеют округлую, иногда несколько вытянутую неправильную форму, скудную цитоплазму. Ядерно-цитоплазматическое соотношение составляет 20/1. Отмечаются фигуры митозов. Хроматин мелкозернистый, гипохромный по типу «соль – перец», ядрышки наблюдали редко. Фон препарата составляли множественные темные апоптотические/пикнотические клетки, возникающие вследствие разрушения клеток при малейшей травматизации (краш-синдром), присутствовали массы некроза (табл. 2).

Несмотря на характерную цитологическую картину, в связи с разрушением клеток опухоли, при утвердительном цитологическом заключении о принадлежности к числу клеток рака, у 12 (8,4%) пациентов предполагали мелкоклеточный рак (табл. 1).

Крупноклеточный рак легкого в данных образцах не обнаружен. Нейроэндокринная опухоль низкой степени злокачественности (G1) определена в трех (2,0%) наблюдениях (табл. 1). Цитограммы при типичном карциноиде (G1) имели характерные для карциноидной опухоли особенности: относительно мономорфные клетки мелкого и среднего размера лежали разрозненно и в рыхлых скоплениях, гипохромные ядра с крупнозернистым хроматином располагались эксцентрично, ядрышки отсутствовали

Таблица 1. Цитологическая диагностика нейроэндокринных опухолей легкого по итогам работы лаборатории в течение года

Группа пациентов	Цитологическое заключение	Кол-во больных	Доля, %
1.	Мелкоклеточный рак (НЭК)	131	89,1
2.	«Клеточные элементы соответствуют раку, предположительно мелкоклеточному»	12	8,2
3.	Атипичный карциноид	1	0,7
4.	Типичный карциноид	3	2,0
	Нейроэндокринные опухоли	147	100

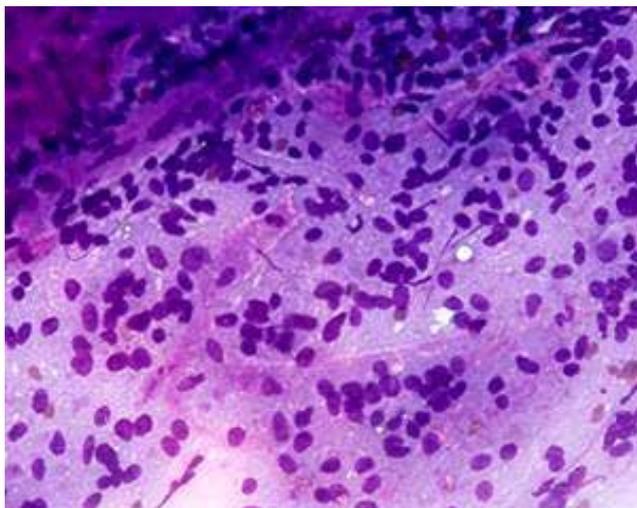


Рисунок 2. Цитологический препарат, приготовленный из материала, взятого при проведении видеобронхоскопии. Клеточные элементы типичного карциноида. Мономорфные клетки мелкого и среднего размера на фоне оксифильных масс, присутствуют микрокапилляры. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение x 400.

или были нечеткими. Отмечена скудная цитоплазма, пласты клеток с неразличимыми клеточными границами, розеткоподобные структуры. Нередко в цитоплазме определялась азурофильная зернистость. Фон препарата, как правило, был чистым, иногда отмечались оксифильные слизеподобные массы, микрокапилляры (рис. 2). Присутствие в цитологическом материале микрокапилляров отмечали во всех препаратах, подобные признаки описаны также в некоторых литературных источниках.

Таблица 3. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации мелкоклеточного рака лёгкого в плевральной жидкости

Клеточные признаки (переменные)	Значение F-критерия	p
Расположение клеток (9)	24,71	0,000006
Полиморфизм ядер (3)	11,95	0,007546
Структура хроматина (4)	8,83	0,004260
Присутствие микрокапилляров (10)	7,81	0,006954
Фон препарата (8)	5,63	0,029104
Наличие ядрышек (5)	4,88	0,031075

Атипичный карциноид (GII) в цитологическом препарате отличался от типичного карциноида участками нитевидного детрита, более крупными клетками опухоли, присутствием видимых ядрышек в ядре на фоне нежного хроматина (рис. 3). Подобно МРЛ, при атипичном карциноиде отмечалось большое число голоядерных опухолевых элементов (табл. 2). Атипичный карциноид протекает более агрессивно, чаще метастазирует в регионарные лимфатические узлы, даёт отдалённые метастазы и имеет плохой прогноз, приближаясь по этому показателю к мелкоклеточному раку лёгкого.

Для распределения пациентов в одну из двух групп (мелкоклеточного рака легкого и типичного карциноида) использованы 11 информативных показателей клеточного состава (дискриминантные индексы), которые отображены в табл. 2. С использованием дискриминантного анализа из 11 клеточных признаков статистически определены 5,

Таблица 2. Цитологические особенности нейроэндокринных опухолей легких

Нейроэндокринные опухоли	Мелкоклеточный рак	Атипичный карциноид	Типичный карциноид
Размер клетки (1)	20 мкм	18-20 мкм	15-18 мкм
Особенность ядер (2)	Преимущественно гипохромные	Преимущественно гипохромные	Гипохромные
Полиморфизм ядер (3)	Выражен	От незначительного до умеренно выраженного	Отмечается редко, ядра мономорфные
Особенность хроматина (4)	Мелкозернистый гипохромный по типу «соль-перец»	Мелкозернистый	Крупнозернистый
Наличие ядрышек (5)	Незаметные	Присутствуют видимые ядрышки	Ядрышки отсутствуют или нечеткие
Цитоплазма (6)	Скудная	От скудной до умеренной	Умеренная
Митозы (на 10 полей зрения) (7)	Отмечаются часто ≥ 10	Отмечаются ≥ 5	Редкие < 2
Фон препарата (8)	Детритные массы, фрагменты разрушенных клеток	Нитевидный детрит	Чистый
Расположение клеток (9)	Тесно прилегающие друг к другу опухолевые клетки, словно «пазлы»	Рыхлые скопления, а также в скопления в виде розеток	Оформленные скопления клеток в виде розеток
Присутствие микрокапилляров (10)	Отмечаются редко	Присутствуют	Всегда присутствуют
Разрушение ядер (11)	Выражено	Незначительно	Отсутствует

Собственные исследования

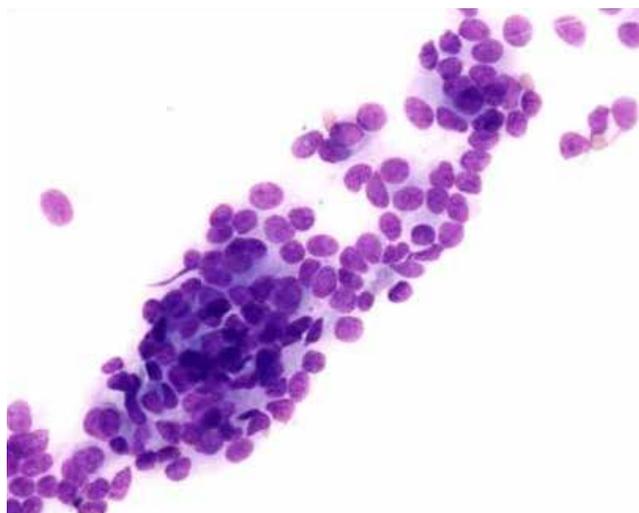


Рисунок 3. Цитологический препарат, приготовленный из материала, полученного при проведении видеобронхоскопии. Клеточные элементы атипичного карциноида, присутствуют видимые ядрышки в ядре на фоне нежного хроматина. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение $\times 400$.

которые вносят максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных. При проведении дискриминантного анализа на первом шаге на основании оценки взаимосвязей выбран вариант 9 — расположение клеток (тесно прилегающие друг к другу опухолевые клетки, словно «пазлы»), на втором и третьем шаге анализа выбраны цитологические варианты 3 и 4: полиморфизм ядер и структура хроматина (табл. 3). На последующих этапах статистической обработки как значимые определены варианты 10 (присутствие микрокапилляров), 8 и 5 (фон препарата и наличие ядрышек). Результаты дискриминантного анализа показали, что отличие мелкоклеточного рака от типичного карциноида статистически достоверны ($p < 0,00001$). Типичные карциноиды не имеют фасетированных ядер, отсутствует некроз, текстура хроматина более крупнозернистая, чем у мелкоклеточных карцином. По данным дискриминантного анализа доли точной цитологической диагностики мелкоклеточного рака легкого и типичного карциноида составляют 96,69%.

Примечание: признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые ячейки).

В клиническом и морфологическом спектре нейроэндокринных опухолей легкого атипичский карциноид занимает промежуточное положение между типичным карциноидом и мелкоклеточным раком легкого. В дифференциальном ряду между типичным и атипичным карциноидами больше однотипных признаков, чем между карциноидом и мелкоклеточным раком. Атипичные карциноиды напоминают типичные карциноидные опухоли. Различия заключаются в менее организованных клеточных

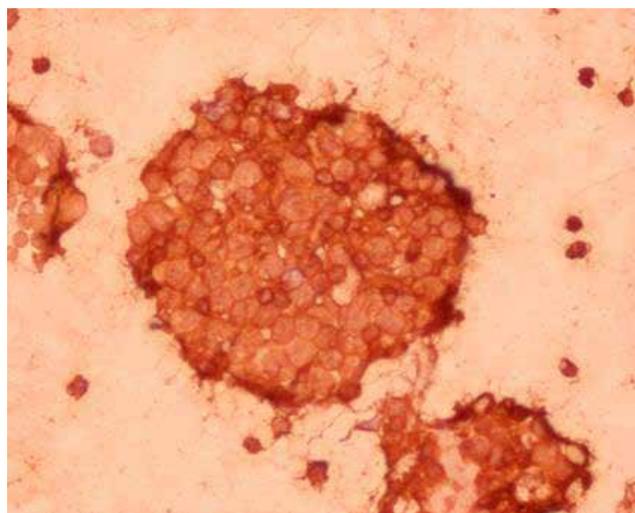


Рисунок 4. Цитологический препарат, приготовленный из плеврального выпота. Мелкоклеточный рак. Позитивная иммуоцитохимическая реакция на Хромогранин А (Clone DAK-A3). Увеличение $\times 400$.

структурах, в более видимой митотической активности и присутствии очаговых некрозов.

При метастазах мелкоклеточного рака в плевральную полость особую значимость при цитологическом исследовании приобретает пробоподготовка: использование методов жидкостной цитологии с иммуоцитохимическими исследованиями. Дифференциальная диагностика мелкоклеточной карциномы в плевральной полости необходима с неходжкинской лимфомой, поскольку лимфоидные элементы и элементы неходжкинской лимфомы можно ошибочно принять за мелкоклеточную карциному. Отличительным признаком является то, что лимфоидные элементы обычно не образуют клеточных скоплений, они имеют тенденцию к равномерному распределению, а также они в три раза мельче клеток мелкоклеточного рака. В сомнительных наблюдениях показано использование иммуоцитохимических реакций с общим лейкоцитарным антигеном (CD45 (Leucocyte Common Antigen) Clones 2B11+PD7/26) и эпителиальным антигеном (Epithelial Antigen Clone Ber-EP4). Иммуоцитохимический метод также использован в двух случаях при оценке клеточного состава плеврального выпота для уточнения принадлежности клеток опухоли к МРЛ с применением нейроэндокринных антител (Chromogranin A Clone DAK-A3; Neuron-Specific Enolase Clone BBS/NC/VI-H14) (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, МРЛ является особой формой рака легкого с характерными морфологическими особенностями, составляет 23,9% от числа всех карцином легкого. Карциноидные опухоли составили 2,7% от числа нейроэндокринных новообразований легких. Цитологический

метод диагностики нейроэндокринных опухолей является надежным методом диагностики. По данным дискриминантного анализа частота точной цитологической диагностики мелкоклеточного рака легкого и типичного

карциноида составляет 96,69%. При необходимости показано использование иммуноцитохимических исследований с нейроэндокринными маркерами.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольга Г. Григорук, д. б. н., заведующая цитологической лабораторией, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», доцент кафедры биологической химии, клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия, e-mail: cytolakod@rambler.ru

Дмитрий А. Цой, врач цитологической лаборатории, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия, e-mail: dimazeu@gmail.com

Лариса М. Базулина, врач цитологической лаборатории, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия, e-mail: lardok69@mail.ru

Игорь В. Вихлянов, д. м. н., Главный врач, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия, e-mail: akod@zdravalt.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-36-43

For citation: Grygoruk O. G., Tsoi D. A., Bazulina L. M., Vihlyanov I. V. Small-cell lung carcinoma. Cytological diagnosis. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (1) : 36–43 (In Russ.)

SMALL-CELL LUNG CARCINOMA. CYTOLOGICAL DIAGNOSIS

O. G. Grygoruk^{1,2}, D. A. Tsoi¹, L. M. Bazulina¹, I. V. Vihlyanov^{1,2}

¹ Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia

² Altay State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract: The purpose of this article is to evaluate the possibilities of cytology for lung neuroendocrine tumors (small-cell lung carcinoma and carcinoids) diagnostics. Cytology specimens obtained by bronchoscopy (n = 112), biopsy of metastatic lymph nodes (n = 27) or from pleural effusion (n = 8) were collected within over 1 year from 147 patients and studied. Small-cell lung carcinoma was diagnosed in 143 patients, representing 23,9% of all lung carcinomas. The proportion of carcinoid tumors was 2,7% of all neuroendocrine tumors. Typical carcinoid was observed in three cases, and atypical carcinoid — in one case. Cytologic features most significant for cytological diagnosis of small-cell lung carcinoma and carcinoids were identified (n = 11). Discriminant analysis demonstrated that the proportion of accurate cytological diagnosis of small-cell lung carcinoma and carcinoids was 96,69%. Cytology is a reliable method for neuroendocrine tumor diagnosis. Immunocytochemistry with neuroendocrine markers along with light microscopy should be used to differentiate small-cell lung carcinoma metastases from other tumors and non-malignant pathology in pleural effusion specimens.

Keywords: small-cell lung carcinoma, typical and atypical carcinoid, cytological diagnosis, discriminant analysis, immunocytochemistry.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Olga G. Grygoruk, MD, DSc Biol, Head of the Cytology Laboratory, Altay Regional Oncology Dispensary, Assistant Professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Altay State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: cytolakod@rambler.ru

Dmitry A. Tsoi, Physician of the Cytology Laboratory, Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia, e-mail: dimazeu@gmail.com

Larisa M. Bazulina, Physician of the Cytology Laboratory, Altay Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia, e-mail: lardok69@mail.ru

Собственные исследования

Igor V. Vihlyanov, MD, PhD, DSc, Chief Physician, Altay Regional Oncology Dispensary, Professor of the Department of Radiation Therapy and Radiology with a Course of Continuing Professional Education, Altay State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: akod@zdravalt.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). <https://publications.iarc.fr/595>.
2. Breitling L. P., Rinke A., Gress T. M. Recent survival trends in high-grade neuroendocrine neoplasms and lung cancer. *Neuroendocrinology*. 2020; 110 (3-4): 225-233. doi: 10.1159/000500883.
3. Varghese A. M., Zakowski M. F., Yu H. A., Won H. H., Riely G. J., Krug L. M., Kris M. G., Rekhtman N., Ladanyi M., Wang L., Berger M. F., Pietanza M. C. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (6):892-6. doi: 10.1097/JTO. 0000000000000142.
4. Wang J et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep*. 2017; 7 (1):8371. doi: 10.1038/s41598-017-07737-0.
5. Quintanal-Villalonga Á., Chan J. M., Yu H. A., Pe'er D., Sawyers C. L., Sen T., Rudin C. Lineage plasticity in cancer: a shared pathway of therapeutic resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 17 (6):360-371. doi: 10.1038/s41571-020-0340-z.
6. Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis. *Clin Respir J*. 2018; 12 (3):1093-1099. doi: 10.1111/crj. 12632.
7. Meerbeek J. P., Fennell D. A., Ruyscher D. K. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011; 12; 378 (9804):1741-55. doi: 10.1016/S0140-6736 (11) 60165-7.
8. Rudin C. M., Brambilla E., Faivre-Finn C., Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7 (1): 3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0.
9. Hou JM., Krebs M. G., Lancashire L., Sloane R., Backen A., Swain R. K., Priest L. J. C, Greystoke A., Zhou C., Morris K., Ward T., Blackhall F. H., Dive C. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (5):525-32. doi: 10.1200/JCO. 2010.33.3716.
10. Austin J. H., Yip R., D'Souza B. M., Yankelevitz D. F., Henschke C. I. Small-cell carcinoma of the lung detected by CT screening: stage distribution and curability. *Lung Cancer*. 2012; 76 (3):339-43. doi: 10.1016/j. lungcan. 2011.11.017.
11. Früh M., Ruyscher D D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6: vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdt178.
12. Tay R. Y., Fernández-Gutiérrez F., Foy V., Burns K., Pierce J., Morris K., Priest L., Tugwood J., Ashcroft L., Lindsay C. R., Faivre-Finn C., Dive C., Blackhall F. Prognostic value of circulating tumour cells in limited-stage small-cell lung cancer: analysis of the concurrent once-daily versus twice-daily radiotherapy (CONVERT) randomised controlled trial. *Ann Oncol*. 2019; 30 (7):1114-1120. doi: 10.1093/annonc/mdz122.
13. Григорук О. Г., Лазарев А. Ф., Чимитов А. А., Ханхашанова Т. Д., Базулина Л. М., Шойхет Я. Н. Идентификация клеток, полученных из крови онкологических пациентов при гемоцитифльтрации. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 84–89. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-84-89>. Grigoruk O. G., Lazarev A. F., Chimitov A. A., Khankhashanova T. D., Bazulina L. M., Shoykhet Ya. N. Identification of cells obtained from blood of oncological patients with hemocytofiltration. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2018; 23 (2): 84–89. (In Russian). doi: dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-84-89.
14. Stovold R., Blackhall F., Meredith S., Hou J., Dive C., White A. Biomarkers for small cell lung cancer: neuroendocrine, epithelial and circulating tumour cells. *Lung Cancer*. 2012; 76 (3):263-8. doi: 10.1016/j. lungcan. 2011.11.015.
15. Fernandez-Cuesta L, Perdomo S., Avogbe P., Leblay N., Delhomme T., Gaborieau V., Abedi-Ardekani B., Chanudet E., Olivier M., Zaridze D., Mukeria A., Vilensky M., Holcatova I., Polesel J., Simonato L., Canova C., Lagiou P., Brambilla C., Brambilla E., Byrnes G., Scelo G., Calvez-Kelm F., Foll M., McKay J., Brennan P. Identification of circulating tumor DNA for the early detection of small-cell lung cancer. *EBioMedicine*. 2016; 10:117-23. doi: 10.1016/j. ebiom. 2016.06.032.
16. Almodovar K., Iams W. T., Meador C. B., Zhao Z., York S., Horn L., Yan Y., Hernandez J., Chen H., Shyr Y., Lim L. P., Raymond C. K., Lovly C. M.. Longitudinal Cell-Free DNA Analysis in Patients with Small Cell Lung Cancer Reveals Dynamic Insights into Treatment Efficacy and Disease Relapse. *Thorac. Oncol*. 2018; 13 (1):112-123. doi: 10.1016/j. jtho. 2017.09.1951
17. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol*. 2012; 25 Suppl 1: S18-30. doi: 10.1038/modpathol. 2011.150.

18. Pelosi G., Sonzogni A., Harari S., Albini A., Bresaola E., Marchiò C., Massa F., Righi L., Gatti G., Papanikolaou N., Vijayvergia N., Calabrese E., Papotti M. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res.* 2017; 6 (5):513-529. doi: 10.21037/tlcr. 2017.09.04.
19. Mukhopadhyay S., Dermawan J. K., Lanigan C. P., Farver C. F. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. *Mod Pathol.* 2019;32 (1):100-109. doi: 10.1038/s41379-018-0122-7.
20. Pelosi G., Rindi G., Travis W. D., Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2014; 9 (3):273-84. doi: 10.1097/JTO. 0000000000000092.
21. Pelosi G., Travis W. The Ki-67 antigen in the new 2021 World Health Organization classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Pathologica.* 2021; 113 (5):377-387. doi: 10.32074/1591-951X-542.
22. Travis W. D. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin.* 2014; 24 (3): 257-66. doi: 10.1016/j. thorsurg. 2014.04.001
23. Григорук О. Г., Пупкова Е. Э., Базулина Л. М., Лазарев А. Ф. Использование цитологического материала при диагностике рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2017; 4: 13-20. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20. Grigoruk O. G., Pupkova E. I., Bazulina L. M., Lazarev A. F. The usage of cytological material for diagnostics of lung cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 13–20. doi: 10.18027/2224–5057–2017–7–4–13–20. (In Russ.)
24. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates*, Fifth edition isbn: 978-0-323-636-0 Copyright © 2021 by Elsevier Inc. 102-106.
25. Brambilla E., Moro D., Veale D., Brichon P. Y., Stoeber P., Paramelle B., Brambilla C. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol.* 1992; 23 (9):993-1003. doi: 10.1016/0046-8177 (92) 90260-a.
26. Kalhor N., Zander D. S., Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously Pap-stained cytologic material. *Mod Pathol.* 2006; 19 (8):1117–1123. doi: 10.1038/modpathol. 3800629.

Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-44-50

Цитирование: Семёнов Н.Н., Далгатов К.Д. Повышенный уровень СА125 (MUC16) при метастатическом раке желудка — мощный фактор негативного прогноза выживаемости. *Злокачественные опухоли*. 2022 ; 12 (1) : 44–50

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ СА125 (MUC16) ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА — МОЩНЫЙ ФАКТОР НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ

Н.Н. Семёнов, К.Д. Далгатов

*НИИ клинической хирургии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия*

Резюме

Введение: СА125 является экстрацеллюлярным доменом гликопротеина MUC16. Клиническое значение сывороточного СА125 наиболее широко изучено при раке яичников. Значение уровня сывороточного СА125 при раке желудка практически не отражено в литературе. Имеются данные о негативном прогнозе в отношении общей выживаемости при гиперэкспрессии MUC16 у больных метастатическим раком желудка. Работ по корреляции уровня сывороточного СА125 и гиперэкспрессии MUC16 в литературе не обнаружено.

Цель: целью исследования являлась оценка влияния на отдаленные результаты (время до прогрессирования и общая выживаемость) повышенного уровня СА125 у больных метастатическим раком желудка.

Материалы и методы: СА125 определялся в сыворотке до начала I линии химиотерапии у 75 больных метастатическим раком желудка. Возраст составил 61,3 (26,7–84,9) года, мужчины/женщины — 45/30. Синхронные метастазы 85%, локализация: брюшина 57,3%, печень 37,3%, другие локализации 5,4%. Паллиативная гастрэктомия выполнена у 28%, метастазэктомии у 20% больных. Монохимиотерапия использовалась у 6,7%; дублетные режимы у 58,7%; триплетные — у 36% больных.

Результаты: при анализе было показано, что повышенный уровень СА125 (>37 МЕ/мл) ассоциировался со значительным уменьшением медианы времени до прогрессирования (3,5 мес. (ДИ 2,87–9,53) против 6,2 мес., $p=0,001$, ДИ 2,02–4,9) и общей выживаемости (5,1 мес. (ДИ 6,07–28,1) против 17,1 мес. (ДИ 3,5–6,67), $p=0,001$). При однофакторном анализе показано, что влияние на общую выживаемость имели локализация метастазов (брюшина), тип опухоли (аденокарцинома/перстневидноклеточный рак), проведение паллиативной гастрэктомии и резекции метастазов. При проведении многофакторного анализа было показано, что благоприятными прогностическими факторами в отношении общей выживаемости оказались только нормальный уровень СА125 (HR 0,39 (95% ДИ 0,18–0,84), $p=0,001$) и выполнение паллиативной гастрэктомии (HR 0,23 (95% ДИ 0,1–0,58), $p=0,001$). Применение тройных комбинаций позволяло несколько улучшить показатели общей выживаемости в группе больных с повышенным СА125, но различия не были статистически значимыми (6,7 мес. против 4,0 мес., $p=0,29$).

Заключение: Высокий уровень СА125, в известной степени отражающий гиперэкспрессию MUC16, является мощным независимым фактором негативного прогноза при метастатическом раке желудка. В настоящее время возможным фактором преодоления негативного влияния остается, вероятно, интенсификация режимов химиотерапии. Однако в будущем решение проблемы лежит в поисках адекватных мишеней и способах нейтрализации негативного влияния гиперэкспрессии MUC16 у больных метастатическим раком желудка.

Ключевые слова: СА125, рак желудка, MUC16, химиотерапия, гастрэктомия, метастазы

Введение

СА125 был открыт в 1981 году, когда Bast RC et al. [1] обнаружили моноклональное антитело OC125, которое селективно определялось на поверхности клеток яичников. Далее было определено, что этот антиген может обнаруживаться в сыворотке большинства больных раком

яичников [2]. Однако точная биохимическая характеристика СА125 была неизвестна до 2001 года, когда Yin BW [3] секвенировали первый клеточный клон ДНК и определили, что он соответствует экстрацеллюлярному домену нового муцинового протеина, который они назвали MUC16.

Дальнейшие исследования показали, что эктопическая экспрессия MUC16 может отвечать за резистент-

ность к цитостатикам, например, цисплатину, и подавляет процесс апоптоза [4,5], хотя точный механизм до сих пор неизвестен. Также показано, что С-концевой пептид MUC16 взаимодействует с Src-семейством киназ, и это ведет к дерегуляции В-катенина и Е-кадгерина [6], что может способствовать развитию отдаленных метастазов.

В целом, муцины, кодируемые MUC генами, представляют собой гликопротеины и могут быть подразделены на 4 категории: образующие муцинозные структуры (MUC 2, -5AC, -5B, -6, и -19), образующие немучинозные структуры (MUC7, -8, и -9), трансмембранные (MUC1, -3A, -3B, -4, -12, -13, -14, -15, -16, -17, -20, и -21) и неклассифицируемые (MUC 11) [7]. Трансмембранные муцины обнаруживаются на апикальных отделах эпителиальных клеток и подслизистой оболочки респираторного и гастроинтестинального тракта [8]. Также исследования показали, что мезотелий (брюшина, плевра, перикард) сам может являться существенным источником СА125 [9,10,11].

Гиперэкспрессия муцинов выявляется в злокачественных опухолях ЖКТ, и считается, что она может быть ответственна за рост и выживаемость опухолевых клеток [12], а также за подавление противоопухолевого иммунитета [13]. В частности, MUC16 показал способность оказывать негативное влияние на формирование иммунного ответа против клеток рака яичников путем прямого подавления функции NK-клеток [14,15].

В работе М.М. Streppel et al. [16] показано, что гиперэкспрессия MUC16 определялась в 81,5% при раке поджелудочной железы, в 69,5% случаев — в аденокарциномах кардиоэзофагеального перехода, в 41,2% — в аденокарциномах желудка, и во всех случаях экспрессия MUC16 ассоциировалась с плохим прогнозом. В то же время, гиперэкспрессия при колоректальном раке (61% случаев) ассоциировалась с лучшими показателями выживаемости (при оценке 39 больных).

Связь высокого уровня СА125 и прогноза при раке желудка ранее оценивалась у больных с резектабельным и метастатическим раком желудка [17,18]. В обоих случаях высокий уровень СА125 (выше 37 МЕ/мл) ассоциировался с плохим прогнозом в отношении общей выживаемости. Нам не удалось обнаружить работы, оценивавшие корреляцию экспрессии MUC16 и уровень СА125 в сыворотке крови. В данной ситуации возможно только экстраполировать результаты исследований экстрацеллюлярного домена рецептора HER2/neu (HER2/ECD) при раке молочной железы и желудка. При раке молочной железы была отмечена достаточно низкая корреляция между уровнем сывороточного HER2 и экспрессией рецепторов (от 15% при отсутствии метастазов, до 45% при их наличии, [19]). При оценке 2318 больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu в исследовании NCTG adjuvant trial N9831 уровень HER2/ECD более 15 нг/мл был отмечен только в 12% случаев [20].

В то же время при раке желудка была установлена высокая корреляция между уровнем HER2/ECD и гиперэкспрессией HER2/neu [21]. В исследовании у 239 больных

Таблица 1. Характеристика больных, вошедших в оценку

Характеристика	Результат, n (%)
Мужчины/женщины	45/30
Возраст	61,3 (26,7–84,9)
Локализация первичной опухоли	
Кардиоэзофагеальный переход	7 (9,3)
Желудок	68 (90,7)
Метастазы	
Синхронные	64 (85,3)
Метахронные	11 (14,7)
Локализация метастазов	
Брюшина	43 (57,3)
Печень	28 (37,3)
Другие (лимфатические узлы, легкие, кости, яичники)	4 (5,3)
Число зон метастазирования (включая первичную опухоль)	
1–2	61 (81,3)
3 и более	14 (28,7)
Диагностическая лапароскопия	34 (45,3)
Степень дифференцировки	
I	1 (13)
II	15 (20)
III	40 (53,3)
Недифференцированный (+ перстневидноклеточный)	17 (22,7)
Гистологическая характеристика	
Аденокарцинома	58 (77,3)
Перстневидноклеточный	17 (22,7)
Тип по Lauren	
Кишечный	33 (44)
Диффузный	29 (38,7)
Неизвестно	13 (17,3)
HER2/neu определен	37 (49,3)
Положительный	5 (13,5)
Отрицательный	32 (82,5)
HER2/neu неизвестен	38 (50,7)
Паллиативная гастрэктомия	21 (28)
Метастазэктомия	15 (20)

раком желудка (метастатический — в 8,5%) была отмечена как высокая корреляция HER2/ECD с экспрессией HER2/neu, так и со стадией болезни и кишечным типом по Lauren [22,23].

Тем не менее, мы предполагаем, что существует высокая корреляция уровня СА125 и экспрессии MUC16. Целью нашего исследования стало определение влияния высокого уровня СА125 при метастатическом раке желудка на общую выживаемость, чувствительность в отношении диагностики метастазов в брюшину, взаимосвязь с проводимым противоопухолевым лечением.

Собственные исследования

Материалы и методы

В ГКБ № 1 с 2015 по 2021 годы проходили лечение 75 больных диссеминированным раком желудка, у которых при первичном диагнозе был определен уровень СА125 (Fujirebio Diagnostics, Inc. США). Распространенность заболевания оценивалась при компьютерной томографии, гастроскопии, у части больных при диагностической лапароскопии. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Из представленных данных очевидно, что большинство больных имели синхронные метастазы, в основном в печень и брюшину, диссеминация распространялась на 1–2 зоны (включая и первичную опухоль), чаще всего при аденокарциноме, подавляющее большинство с низко- и недифференцированной формами. Части больных (28%) при достижении хорошего клинического эффекта было выполнено паллиативное удаление первичной опухоли.

Повышенным уровнем СА125 считался уровень выше 37 МЕ/мл. Повышенный уровень отмечался у 39 больных (52%), максимально до 7871 МЕ/мл.

В качестве химиотерапии I линии применялась монотерапия у 4 больных (у двоих — капецитабин, у одного — паклитаксел еженедельно и у одного — иринотекан), двухкомпонентные режимы использованы у 44 больных (у 39 — FOLFOX/CAPOX, цисплатин + капецитабин/5-ФУ, у 5 — FOLFIRI), трехкомпонентные режимы — у 27 больных (24 FLOT, 3 FOLFIRINOX). Применение неплатиновых режимов в основном было обусловлено ранним прогрессированием после адъювантной химиотерапии. Трастузумаб при HER2/neu 3+ был использован у 3 больных. Распределение режимов химиотерапии в группах больных с повышенным и нормальным СА 125 представлено в табл. 2.

Таблица 2. Режимы химиотерапии в группах больных

	СА 125 норма (n=36)	СА 125 повышен (n=39)	p
Монотерапия	4 (11%)	1 (2,5%)	0,8
Дублеты	20 (55,5%)	22 (56,4%)	1
Триплеты	12 (33,3%)	16 (38,4%)	0,63

Таким образом, больные в группах получали сходную по интенсивности химиотерапию, в основном двух- и трехкомпонентную.

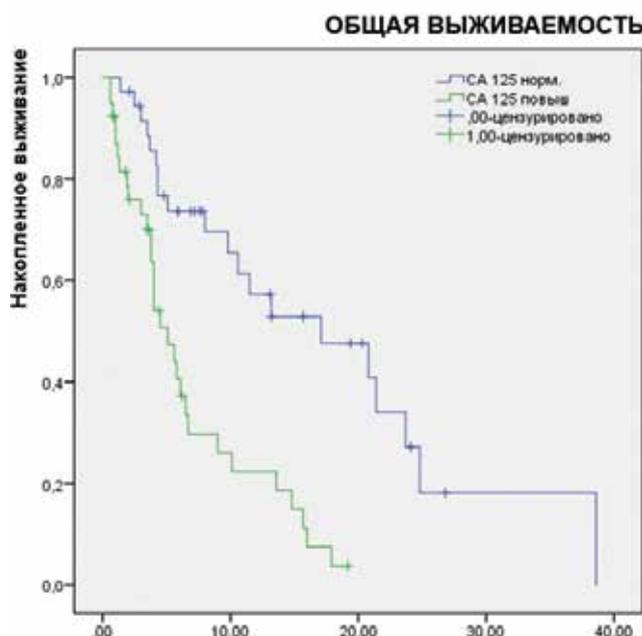
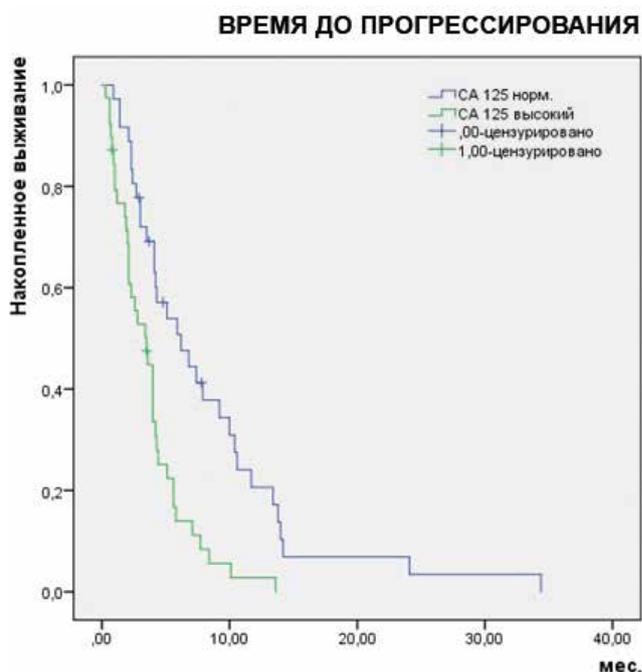
Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics v. 23. Различия в частоте встречаемости оценивались тестом Фишера, время до прогрессирования и общая выживаемость по методу Каплана–Майера, многофакторный анализ и соотношение рисков регрессией Кокса.

Результаты

При оценке влияния уровня СА125 на время до прогрессирования и общую выживаемость были получены следующие результаты (рис. 1 и 2).

Оказалось, что повышенный уровень СА125 значимо негативно влиял как на медиану времени до прогрессирования (3,5 мес. (ДИ 2,87–9,53) против 6,2 мес.,



Рисунки 1, 2. Время до прогрессирования и общая выживаемость больных в зависимости от уровня СА125.

$p=0,001$, (ДИ 2,02–4,9), так и общую выживаемость (5,1 мес. (ДИ 6,07–28,1) против 17,1 мес. (ДИ 3,5–6,67), $p=0,001$).

Для определения характеристик, возможно, также имеющих влияние на общую выживаемость, был проведен однофакторный анализ. В оценку включались пол, возраст >70 лет, преимущественная локализация метастазов, число зон метастазирования, аденокарцинома или перстневидноклеточный рак, степень дифференцировки опухоли, локализация первичной опухоли, тип по Lauren, выполненная паллиативная гастрэктомия, интенсивность химиотерапии (моно, дублеты, триплеты), выполнение резекции метастазов. При анализе было показано, что, помимо высокого уровня СА125, негативно на общую выживаемость значимо влияло наличие перстневидноклеточной формы рака желудка (и, соответственно, диффузного типа по Lauren), преимущественное поражение брюшины, отсутствие паллиативной гастрэктомии и резекции метастазов.

При многофакторном анализе нормальный уровень СА125 (HR 0,39 (95% ДИ 0,18–0,84), $p=0,001$) и выполнение паллиативной гастрэктомии (HR 0,23 (95% ДИ 0,1–0,58), $p=0,001$) оказались факторами благоприятного прогноза. В то же время наличие метастазов в брюшину ($p=0,262$), перстневидноклеточная форма рака желудка ($p=0,321$), отсутствие резекции метастазов ($p=0,096$) не показали значимого влияния на прогноз.

Также нами была рассмотрены факторы, ассоциированные с повышенным уровнем СА125. Было показано, что с высоким уровнем СА125 были ассоциированы наличие метастазов в брюшину и низкодифференцированная форма рака желудка.

Мы провели оценку влияния интенсивности химиотерапии (дублеты или триплеты) в группе больных с повышенным уровнем СА125. Оказалось, что триплетные режимы (FLOT и FOLFIRINOX) демонстрировали несколько лучшее время до прогрессирования (4,0 против 2,7 мес.) и выживаемость (6,7 мес. против 4,0 мес.) по сравнению с дублетами, однако различия были статистически не достоверными ($p=0,29$).

При оценке числа больных, получавших 2 и более линии химиотерапии, было показано, что у больных с нормальным (при первичном диагнозе) уровне СА125 химиотерапию II линии получали 18 из 36 больных (50%), в то время как с повышенным уровнем маркера — 11 из 39 (28%), $p=0,06$.

С учетом того, что повышение СА125 может быть связано с метастазами в брюшину, мы оценили чувствительность и специфичность уровня СА125 для диагностики канцероматоза.

При наличии метастазов в брюшину уровень СА125 был повышен в 62% случаев. При отсутствии — у 39,4% больных. Таким образом, уровень СА125 не продемонстрировал ни чувствительности, ни специфичности в отношении диагностики метастазов в брюшину. Это говорит о том, что основным источником маркера являлась первичная опухоль и метастазы, но не результат связывания MUC16 с мезотелином.

Обсуждение

Как было сказано выше, нам не удалось найти работ, в которых была бы оценена корреляция между уровнем СА125 и экспрессией MUC16 в опухолевых клетках. Также можно отметить, что работ по прогностическому значению СА125 (MUC16) при метастатическом раке желудка практически нет. Повышенный уровень СА125 в нашем исследовании в целом соответствовал результатам, полученным при ИГХ Streppel [16].

Тем не менее, нам удалось продемонстрировать, что повышенный уровень СА125 является независимым фактором негативного прогноза при распространенном раке желудка. Установленное значение положительного влияния паллиативной гастрэктомии на общую выживаемость, очевидно, объясняется тем, что операция выполнялась больным с хорошим эффектом от проводимой химиотерапии и хорошим соматическим статусом. В то же время, высокий уровень СА125 не был ассоциирован с вероятностью выполнения паллиативной гастрэктомии (45% против 58%, $p=0,41$). Также отмечена выраженная тенденция к тому, что больные с нормальным начальным уровнем СА125 имеют более высокую вероятность проведения II линии химиотерапии. Несмотря на то, что нам не удалось продемонстрировать преимущества увеличения интенсивности химиотерапии (дублеты против триплетов) у больных с повышенным уровнем СА125, это, вероятно, было связано с недостаточным количеством наблюдений. Несмотря на то, что повышенный уровень СА125 значимо чаще отмечался при метастазах в брюшину, чувствительность и специфичность высокого уровня СА125 в отношении диагностики поражения брюшины оказалась довольно низкой.

Значимость СА125 как фактора негативного прогноза в основном изучалась при раке яичников. В качестве попыток преодоления негативного влияния СА125 (MUC16) были разработаны несколько стратегий, направленных на связывание в сыворотке СА125 или индукцию иммунного ответа.

В 2009 году были опубликованы результаты III фазы применения Ореговомаба, моноклонального антитела к СА125, в качестве поддерживающей терапии у больных раком яичников после окончания индукционной химиотерапии. Исследование не показало преимуществ Ореговомаба перед плацебо в отношении времени до развития рецидива [24]. Также была разработана вакцина против СА125 (ACA125), которая должна была вызвать иммунный ответ против СА125. Однако исследование MIMOSA, в которое было включено 888 больных, получавших Абагавомаб (ACA125) или плацебо после завершения химиотерапии I линии в качестве поддерживающей терапии, также не продемонстрировало улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости, несмотря на вызванный иммунный ответ [25]. Интересным является наблюдение, что у больных с местно-распространенным раком желудка, по нашим данным, повышенный уровень СА125 встречается значительно

Собственные исследования

реже (12% больных), но в этой группе больных прогрессирующее к моменту окончания неoadъювантной химиотерапии отмечается у 45%, что дополнительно свидетельствует о негативном влиянии повышенного уровня CA125.

Выводы

Высокий уровень CA125, в известной степени отражающий гиперэкспрессию MUC16, является мощным независи-

мым фактором негативного прогноза при метастатическом раке желудка. В настоящее время возможным фактором преодоления агрессивного течения опухоли у больных с повышенным уровнем CA125 (и, возможно, гиперэкспрессией MUC16) остается, вероятно, интенсификация режимов химиотерапии. Однако в будущем, решение проблемы лежит в поисках адекватных мишеней и способах нейтрализации негативного влияния гиперэкспрессии MUC16 у больных метастатическим раком желудка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Николай Н. Семёнов, д. м. н., заведующий кабинетом противоопухолевой лекарственной терапии, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Камиль Д. Далгатов, к. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения с отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: kkd1111@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-44-50

For citation: Semenov N. N., Dalgatov K. D. Elevated levels of CA125 (MUC16) in metastatic gastric cancer as a strong predictor of poor survival. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (1) : 44–50 (In Russ.)

ELEVATED LEVELS OF CA125 (MUC16) IN METASTATIC GASTRIC CANCER AS A STRONG PREDICTOR OF POOR SURVIVAL

N. N. Semenov, K. D. Dalgatov

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
N. I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia*

Abstract

Introduction: CA125 is an extracellular domain of MUC16 glycoprotein. The clinical significance of serum CA125 has been most extensively studied in ovarian cancer. The significance of serum CA125 in gastric cancer has not been fully elucidated. There is evidence that MUC16 overexpression is associated with poor survival in patients with metastatic gastric cancer. We have not found any research papers on the correlation between the levels of serum CA125 and MUC16 overexpression.

Objective: The objective of the study was to assess the effects of elevated CA125 levels in patients with metastatic cancer on the long-term results (time to disease progression and overall survival).

Materials and methods: CA125 was determined in the serum before the start of first-line chemotherapy in 75 patients (45 males and 30 females) with metastatic gastric cancer. The mean age of the patients was 61,3 (26,7–84,9) years. Synchronous metastases were observed in 85% of patients: 57,3% in the peritoneum, 37,3% in the liver, 5,4% at other sites. Palliative gastrectomy and metastasectomy were performed in 28% and 20% of patients, respectively. Monotherapy, doublet and triplet chemotherapy regimens were used in 6,7%, 58,7% and 36,0% of patients, respectively.

Results: the analysis showed that elevated levels of CA125 (> 37 IU/mL) were associated with a significant reduction in median time to progression (3,5 months (CI 2,87–9,53) vs 6,2 months, $p=0.001$ (CI 2,02–4,9)) and overall survival (5,1 months (CI 6,07–28,1) vs 17,1 months (CI 3,5–6,67), $p=0.001$). One-factor ANOVA showed that factors with the strongest effects on the survival rates included the location of metastases (peritoneum), tumor histology (adenocarcinoma/signet ring cell carcinoma), the use of palliative gastrectomy and metastasis resection. A multi-factor ANOVA showed that the only favorable prognostic factors in terms of overall survival rates were normal CA125 levels (HR 0,39 (95% CI 0,18–0,84), $p=0.001$) and the use of palliative gastrectomy (HR 0,23 (95% CI 0,1–0,58),

$p=0.001$). The use of triplet chemotherapy regimens allowed to slightly improve the overall survival rates in the group of patients with elevated CA125 levels; however, the differences were not statistically significant (6,7 months vs 4Ю0 months, $p=0.29$).

Conclusion: Elevated levels of CA125, which reflect MUC16 overexpression to a certain extent, is a strong independent predictor of poor outcome in metastatic gastric cancer. Currently, a possible way to overcome this negative impact is to use more intensive chemotherapy regimens. However, further research should be aimed at finding adequate targets and ways of neutralizing the negative impact of MUC16 overexpression in patients with metastatic gastric cancer.

Keywords: CA125, gastric cancer, MUC16, chemotherapy, gastrectomy, metastases.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nikolay N. Semenov, MD, PhD, DSc, Head of Antineoplastic Chemotherapy Unit, N. I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Kamil D. Dalgatov, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Surgical Treatment with an Antineoplastic Chemotherapy Unit, N. I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: kkd1111@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68 (5): 1331-7. [PubMed: 7028788]
2. Klug TL, Bast RC, Jr., Niloff JM, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984;44 (3):1048—53. [PubMed: 6198078]
3. Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J Cancer* 2002;98 (S): 737—40. [PubMed: 11920644]
4. S. Das, S. Rachagani, M. P. Torres-Gonzalez et al. Carboxyl-terminal domain of MUC16 imparts tumorigenic and metastatic functions through nuclear translocation of JAK2 to pancreatic cancer cells. *Oncotarget*. 2015 Mar 20;6 (8):5772-87. doi: 10.18632/oncotarget. 3308.
5. M. Boivin, D. Lane, A. Piché CA125 (MUC16) tumor antigen selectively modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec;115 (3):407-13. doi:10.1016/j. ygyno. 2009.08.007. Epub 2009 Sep 10.
6. C. Thériault, M. Pinard, M. Comamala et al. MUC16 (CA125) regulates epithelial ovarian cancer cell growth, tumorigenesis and metastasis *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1;121 (3):434-43. doi: 10.1016/j. ygyno. 2011.02.020. Epub 2011 Mar 21.
7. S. Senapati, P. Sharma, S. Bafna, et al. The MUC gene family: their role in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Histol Histopathol*. 2008; 23:1541-52. [PubMed: 18830939]
8. S. Bafna, S. Kaur, S. K. Batra. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene*. 2010; 29:2893-904. [PubMed: 20348949]
9. Kabawat, S. E., Bast, R. C., Bahn, A. K. et al. (1983) Tissue distribution of acoelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2, 275-285.
10. Zeillemaker, A. M., Verbrugh, H. A., Hoynek van Papendrecht, A. A. G. M. et al. CA125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J. Clin. Pathol* 47, 263-265.
11. Zeimet, A. G., Offner, F. A., Muller-Holzner, E. et al. (1998) Peritoneum and tissues of the female reproductive tract as physiological sources of CA125. *Tumor Biol.*, 19, 275-282
12. Jonckheere, I. Van Seuningen The membrane-bound mucins: how large O-glycoproteins play key roles in epithelial cancers and hold promise as biological tools for gene-based and immunotherapies. *Crit Rev Oncog*. 2008; 14:177—96. (PubMed: 19409062)
13. RC. Bast Jr, D. R. Spriggs. More than a biomarker: CA125 may contribute to ovarian cancer pathogenesis. *Gynecol Oncol* 2011, 121:429-430
14. Gubbels JA, Felder M, Horibata S, et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer* 2010;9:11. [PubMed: 20089172]
15. Belisle JA, Horibata S, Jennifer GA, et al. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. *Mol Cancer* 2010;9:118. [PubMed: 20497550]
16. M. M. Streppel, A. Vincent, R. Mukherjee, et al. Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon. *Hum Pathol*. 2012 October; 43 (10): 1755-1763. doi:10.1016/j. humpath. 2012.01.005

Собственные исследования

17. Kim DH, Yun HY, Ryu DH et al. Preoperative CA 125 is significant indicator of curative resection in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 28;21 (4):1216-21. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1216.
18. Namikawa T, Kawanishi Y, Fujisawa K, et al. Serum carbohydrate antigen 125 is a significant prognostic marker in patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Surg Today*. 2018 Apr;48 (4):388-394. doi: 10.1007/s00595-017-1598-3. Epub 2017 Oct 17.
19. A. Perrier, J. Gligorov, G. Lefèvre, The extracellular domain of Her2 in serum as a biomarker of breast cancer. *Lab Invest*. 2018 Jun;98 (6):696-707. doi: 10.1038/s41374-018-0033-8. Epub 2018 Feb 28.
20. K. Moreno-Aspitia, D. W. Hillman, S. H. Dyar et al. Soluble human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) levels in patients with HER2-positive breast cancer receiving chemotherapy with or without trastuzumab: results from North Central Cancer Treatment Group adjuvant trial N9831. *Cancer*. 2013 Aug 1;119 (15):2675-82. doi: 10.1002/cncr.28130. Epub 2013 Jun 6.
21. K. Oyama, S. Fushida, T. Tsukada et al. Evaluation of serum HER2-ECD levels in patients with gastric cancer *J Gastroenterol*. 2015 Jan;50 (1):41-5. doi: 10.1007/s00535-014-0941-3. Epub 2014 Feb 21.
22. H.-Z Shi, Y.-N. Wang, X.-H. Huang et al. Serum HER2 as a predictive biomarker for tissue HER2 status and prognosis in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 14;23 (10):1836-1842. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1836.
23. M. Saito, K. Yamashita, Y. Arimura et al. Serum HER2 as an adjunct to assess HER2 status for advanced gastric cancer: A prospective multicenter trial (SHERLOCK). *Acta Oncol*. 2016;55 (3):309-17. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107189. Epub 2016 Jan 12.
24. J. Berek, P. Taylor, W. McGuire, et al. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27 (3):418-25. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8400. Epub 2008 Dec 15.
25. P. Sabbatini, P. Harter, G. Scambia, et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31 (12):1554-61. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4057. Epub 2013 Mar 11.

Для заметок

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small black dots arranged in a regular pattern.



malignanttumours.org