

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

Volume 1 | Issue 3 | 2024

3 Том 1
2024



ЧИТАЙТЕ В НОМЕРЕ:

Влияние саркопенического
ожирения на результаты лечения
пациентов со злокачественными
опухолями желудочно-кишечного тракта

Случай длительного
применения деносумаба
в лечении гиганто-
клеточной опухоли кости

Анемический синдром
у онкологических пациентов:
что должен знать
каждый онколог

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

Основан в 2024 г.

3
ТОМ 1
2024

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

Редактор В.А. Пржиготский
Корректор Е.С. Самойлова
Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных

технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС ПИ
№ ФС77-86325 от 11 декабря 2023 г.
Условия использования статей
в соответствии с лицензией
CC BY 4.0.

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

ISSN 3034-2473 (Print)
ISSN 3034-3178 (Online)
Поддерживающая терапия
в онкологии. 2024.
Том 1. № 3. 1–68
Периодичность: 4 выпуска в год
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

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

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

Founded in 2024

3 VOL. 1
2024

Founder:

PH "ABV-press"

Publisher:

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

Editorial Office:

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

Editor V.A. Przhigotskiy

Proofreader E.S. Samoylova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

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

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information

Technologies, and Mass Media
(ПИ No. ФС77-86325
dated 11 December 2023).

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

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

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

The supportive therapy
in oncology. 2024.
Volume 1, No. 3. 1–68.
Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia, Moscow
region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.

3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Р.В. Орлова, А.А. Вахитова, Э.Э. Топузов, М.И. Глузман, Е.Л. Серикова, М.А. Петренко,
Л.В. Бембеева, А.В. Красноперова, Т.Н. Коткова, А.В. Андросова, И.О. Шарвашидзе*

**Переносимость дозоуплотненного и стандартного режимов неоадьювантной химиотерапии
при эстроген-рецептор-положительном/HER2-отрицательном раке молочной железы:
результаты проспективного наблюдательного исследования 13**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Т.С. Болдырева, В.К. Лядов

**Влияние саркопенического ожирения на результаты лечения пациентов
со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор 26**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, Л.Н. Ващенко, А.А. Барашев, Н.М. Тихановская

Случай длительного применения деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли кости. 49

О.А. Обухова, В.З. Доброхотова, И.А. Курмуков, П.А. Дибирова

**Ятрогенное повреждение гортаноглотки в области грушевидного синуса и его успешное лечение:
описание клинического случая 55**

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Анемический синдром у онкологических пациентов: что должен знать каждый онколог

Доклад Н.А. Евстратовой 63

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

Rashida V. Orlova, Almira A. Vakhitova, Eldar E. Topuzov, Mark I. Gluzman, Ekaterina L. Serikova, Margarita A. Petrenko, Ludmila V. Bembeeva, Anna V. Krasnoperova, Tatyana N. Kotkova, Alexandra V. Androsova, Ineza O. Sharvashidze

Tolerability of dose-dense and standard regimens of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancer: results of a prospective observational study 13

REVIEWS

Tatyana S. Boldyreva, Vladimir K. Lyadov

Effect of sarcopenic obesity on treatment results in patients with malignant tumors of the gastrointestinal tract: systematic review 26

CLINICAL CASE

Lyubov Yu. Vladimirova, Nataliya A. Abramova, Larisa N. Vashchenko, Artem A. Barashev, Natalya M. Tikhonovskaya

A case of long-term use of denosumab for giant cell tumor of bone 49

Olga A. Obukhova, Valentina Z. Dobrokhotova, Ildar A. Kurmukov, Patimat A. Dibirova

Iatrogenic injury of the hypopharynx in the pyriform sinus region and its successful treatment: description of a clinical case 55

NEWS AND EVENTS OF SCIENTIFIC LIFE

Anemia in cancer patients: what every oncologist must know. Report by N.A. Evstratova 63

Переносимость дозоуплотненного и стандартного режимов неоадъювантной химиотерапии при эстроген-рецептор-положительном/HER2-отрицательном раке молочной железы: результаты проспективного наблюдательного исследования

Р.В. Орлова^{1,2}, А.А. Вахитова², Э.Э. Топузов¹⁻³, М.И. Глузман^{1,2}, Е.Л. Серикова², М.А. Петренко², Л.В. Бембеева², А.В. Красноперова², Т.Н. Коткова², А.В. Андросова^{1,2}, И.О. Шарвашидзе²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Альмира Альбердовна Вахитова alberdovna@mail.ru

Введение. С учетом высокой распространенности гормоночувствительного рака молочной железы как в России, так и в мире крайне актуально решение вопросов о показаниях к проведению неоадъювантной (НАХТ) или адъювантной химиотерапии, а также объеме и режимах проводимого лечения. В статье представлены результаты собственного исследования, освещены вопросы токсичности и переносимости дозоуплотненных и стандартных режимов НАХТ.

Цель исследования – изучить переносимость дозоуплотненных и стандартных режимов НАХТ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 109 пациенток: 53 получили в качестве предоперационного лечения дозоуплотненный режим НАХТ, 56 – стандартный режим.

Результаты. При дозоуплотненных режимах НАХТ увеличивались частота и выраженность анемии ($p = 0,038$), гепатотоксичности ($p < 0,001$), периферической полинейропатии ($p < 0,001$), но снижалась частота отсрочки начала цикла в целом ($p = 0,012$) и по причине нейтропении ($p < 0,001$).

Заключение. При планировании профилактической химиотерапии в лечении рака молочной железы (НАХТ или адъювантная химиотерапия) необходимо учитывать не только онкологические результаты по увеличению безрецидивной и общей выживаемости, но и переносимость терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, дозоуплотненный режим неоадъювантной химиотерапии, стандартный режим неоадъювантной химиотерапии, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Для цитирования: Орлова Р.В., Вахитова А.А., Топузов Э.Э. и др. Переносимость дозоуплотненного и стандартного режимов неоадъювантной химиотерапии при эстроген-рецептор-положительном/HER2-отрицательном раке молочной железы: результаты проспективного наблюдательного исследования. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):13–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-13-25>

Tolerability of dose-dense and standard regimens of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancer: results of a prospective observational study

Rashida V. Orlova^{1,2}, Almira A. Vakhitova², Eldar E. Topuzov¹⁻³, Mark I. Gluzman^{1,2}, Ekaterina L. Serikova², Margarita A. Petrenko², Ludmila V. Bembeeva², Anna V. Krasnoperova², Tatyana N. Kotkova², Alexandra V. Androsova^{1,2}, Ineza O. Sharvashidze²

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;²Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia**Contacts:** Almira Alberdovna Vakhitova alberdovna@mail.ru**Background.** Given the high prevalence of hormone-sensitive breast cancer in Russia and around the world, it is extremely important to address the issue of indications for neoadjuvant (NACT) or adjuvant chemotherapy, as well as the scope and regimens of treatment. The article presents the results of our own study, considers the problems of toxicity and tolerability of dose-dense and standard NACT regimens.**Aim.** To study the tolerability of dose-dense and standard NACT regimens.**Materials and methods.** The prospective study included 109 patients. 53 patients received dose-dense NACT as preoperative treatment, 56 – the standard NACT regimen.**Results.** In dose-dense NACT, the frequency and severity of anemia ($p = 0.038$), hepatotoxicity ($p < 0.001$), peripheral polyneuropathy ($p < 0.001$) increased, but the frequency of delayed start of the cycle in general ($p = 0.012$) and delay due to neutropenia ($p < 0.001$) decreased.**Conclusion.** When planning preventive chemotherapy in the treatment of breast cancer (NACT or adjuvant chemotherapy), it is necessary to take into account not only the oncological results in increasing recurrence-free and overall survival, but also the tolerability of therapy.**Keywords:** breast cancer, dose-dense neoadjuvant chemotherapy, standard neoadjuvant chemotherapy, granulocyte colony-stimulating factor**For citation:** Orlova R.V., Vakhitova A.A., Topuzov E.E. et al. Tolerability of dose-dense and standard regimens of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancer: results of a prospective observational study. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):13–25. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-13-25>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей локализацией по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний как в России, так и в мире [1]. Каждый год примерно у 2 млн женщин во всем мире диагностируется РМЖ [2, 3]. Эстроген-рецептор (ЭР) положительный РМЖ составляет примерно 70 % всех случаев [4–6].

На момент постановки диагноза 7–20 % женщин в странах с высоким уровнем жизни имеют местно-распространенную стадию РМЖ. Аналогично в слаборазвитых странах показатели первично-неоперабельного РМЖ могут достигать 60 % [7–9].

При первично-неоперабельном РМЖ комплексное лечение должно начинаться с проведения предоперационной лекарственной терапии. Адъювантная химиотерапия (АХТ) обеспечивает снижение 10-летнего риска смерти от РМЖ примерно на одну треть [10].

Таким образом, для дальнейшей оптимизации прогноза пациентов с РМЖ с повышенным риском рецидива предприняты различные подходы для повышения эффективности химиотерапии, включая добавление новых препаратов или модификации схем лечения.

Один из способов повышения эффективности химиотерапии — сокращение интервала между введениями химиопрепаратов. Одним из первых крупных исследований по применению дозоуплотненных режимов АХТ является работа CALGB 9741 [11]. В ней 2005 пациенток были случайным образом распределены для

получения одного из следующих режимов: I — последовательно 4 цикла доксорубина → 4 цикла доцетаксела → 4 цикла циклофосфида с дозами каждые 3 нед; II — последовательно 4 цикла доксорубина → 4 цикла доцетаксела → 4 цикла циклофосфида каждые 2 нед с филграстимом; III — одновременно 4 цикла доксорубина + циклофосфида (АС) → 4 цикла доцетаксела каждые 3 нед; IV — одновременно 4 цикла АС → 4 цикла доцетаксела каждые 2 нед с филграстимом.

Во время терапии смертей, связанных с лечением, не зарегистрировано. Отмечена только 1 смерть в течение первых 6 мес протокольного лечения, причиной которой был инфаркт головного мозга; при этом исследователи не нашли взаимосвязи с проводимым лечением, из чего сделали вывод, что дозоуплотненные режимы химиотерапии не столь опасны в плане переносимости.

Задержки начала цикла были относительно нечастыми и составили 7 % по схемам I и II, 8 и 6 % по схемам III и IV соответственно. У 3-недельных циклов 38 % задержек случились в результате гематологической токсичности, у 2-недельных — 15 % ($p = 0,001$). Только 3 % пациенток были госпитализированы с фебрильной нейтропенией. Нейтропения IV степени была более частой при 3-недельных режимах по сравнению с дозоуплотненными (33 % против 6 %; $p = 0,001$).

Стоит отметить, что анемия встречалась гораздо чаще при дозоуплотненных режимах и 13 % пациенток в данной группе получили по крайней мере 1 переливание эритроцитарной взвеси, в то время как при 3-недельных

режимах заместительных гемотрансфузий не потребовалось.

Зарегистрировано 6 смертей, связанных с лечением, в период 23–41 мес после начала терапии. К ним относятся 1 случай кардиомиопатии на фоне лечения доксорубицином, 1 случай миелодиспластического синдрома (МДС) и 4 случая острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); все они распределены по 4 схемам лечения без какой-либо закономерности.

У 58 пациенток развились вторые первичные опухоли, включая 11 случаев ОМЛ или МДС, диагностированных в период 10–42 мес после начала исследования; 18 инвазивных случаев РМЖ и 3 случая протоковой карциномы *in situ* — все они распределены по 4 схемам лечения без какой-либо закономерности.

Трехлетняя заболеваемость ОМЛ и МДС составила 0,18 %. Исследователи сделали вывод, что использование филграстима вряд ли способствует развитию МДС и ОМЛ.

Средний возраст пациенток составил 50 лет, среди которых в равной доле были женщины как в пременопаузе, так и в постменопаузе.

Результаты не менее крупного рандомизированного исследования, включившего суммарно 2017 пациенток с ранним РМЖ с высоким риском рецидива, получавших лечение в 86 клиниках Швеции, Германии и Австрии в период с 20 февраля 2007 г. по 14 сентября 2011 г., не продемонстрировали статистически значимого увеличения выживаемости без рецидива при применении дозоуплотненных режимов химиотерапии по сравнению со стандартными 3-недельными режимами [12]. При этом негематологические токсические эффекты III или IV степени наблюдались чаще при исследуемом режиме: у 527 (52,6 %) пациенток в группе с уплотненной дозой и 366 (36,6 %) — в контрольной группе.

Дизайн исследования включал только 2 группы лечения:

- 1) 4 цикла эпирубина + циклофосфида → 4 цикла доцетаксела каждые 2 нед с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ);
- 2) 4 цикла фторурацила + эпирубина + циклофосфида → 4 цикла доцетаксела каждые 3 нед.

В 2019 г. опубликованы результаты наиболее крупного метаанализа, который объединил данные 26 рандомизированных исследований и 37 298 пациенток [13]. Исследования, включенные в метаанализ, существенно различались по комбинациям химиотерапии и графику, используемому для достижения большей интенсивности доз. Большая часть данных для анализа отдаленной токсичности режимов АХТ была утеряна. Безусловно, это усложняет проведение метаанализа и снижает его ценность. Неоднородность дизайна испытаний затрудняет надежное определение наиболее эффективных стратегий лечения. Тем не менее авторы сделали вывод, что при-

менение дозоуплотненных режимов неоадьювантной химиотерапии (ddНАХТ) не увеличивает 10-летний риск смерти от других причин, не связанных с РМЖ, а абсолютное снижение 10-летнего рецидива было несколько больше для ЭР-отрицательного заболевания, чем для ЭР-положительного (3,1 % против 2,1 %).

Стоит отметить, что во всех исследованиях ddНАХТ имелось возрастное ограничение: не включались пациенты >60–70 лет. При этом есть данные, что средний возраст пациенток с гормоночувствительным РМЖ составляет 60–69 лет [14].

Также среди больных РМЖ, особенно пожилых, распространены сопутствующие заболевания. В исследовании 51 950 пациенток ≥66 лет с диагнозом РМЖ обнаружены: ишемическая болезнь сердца — у 18 %, сахарный диабет — у 14 %, артериальная гипертензия — у 50 %. Для больных РМЖ и сопутствующими заболеваниями характерны более низкая общая выживаемость, более выраженная токсичность, связанная с лечением, и снижение качества жизни на фоне лечения [15–19].

Согласно некоторым данным, у пациентов с коморбидностью на фоне противоопухолевого лечения очевидно выше риски развития нейтропении, печеночной токсичности, сердечно-сосудистых нарушений, диареи, тромбоэмболических осложнений [20].

Проанализировав данные литературы, можно сделать вывод, что режимы ddНАХТ при РМЖ недостаточно изучены в отношении не только эффективности, но и переносимости. Вероятно, поэтому ddНАХТ не столь распространена в реальной клинической практике, и в рекомендациях по лечению РМЖ (как отечественных, так и зарубежных) имеются как стандартные (3-недельные) режимы НАХТ, так и дозоуплотненные (2-недельные или еженедельные).

Цель исследования — оценить частоту и выраженность нежелательных явлений при ddНАХТ и стандартном режиме НАХТ.

Материалы и методы

На базе Городского клинического онкологического диспансера проведено нерандомизированное проспективное исследование, в котором приняли участие 109 пациенток с гормонположительным HER2-отрицательным РМЖ, получившие предоперационный и хирургический этапы комплексного лечения в период с января 2021 г. по февраль 2023 г.

Критерии включения в исследование:

- 1) патоморфологически подтвержденный диагноз ЭР-положительного/HER2-отрицательного РМЖ;
- 2) стадии cT1c-4bN0-3M0 (IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC). Стадии IIA, IIB РМЖ включались в исследование при необходимости и согласии пациента на проведение органосохранного лечения, а также при наличии клинических данных агрессивности опухоли (высокий уровень Ki-67, G3);

- 3) функциональный статус по шкале ECOG 0–2;
 - 4) удовлетворительные показатели работы кроветворной системы (на основании клинического анализа крови с развернутой лейкоформулой), печени и почек (на основании общего анализа мочи, биохимического анализа крови на следующие параметры: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин общий и фракции, креатинин, общий белок, глюкоза плазмы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза);
 - 5) удовлетворительные показатели работы сердечно-сосудистой системы (на основании эхокардиографии, электрокардиографии);
 - 6) возраст 18–70 лет;
 - 7) без ограничений по менопаузальному статусу. Для подтверждения менопаузы использовались критерии Всемирной организации здравоохранения: билатеральная овариэктомия; возраст ≥ 60 лет; возраст < 60 лет при условии отсутствия химиотерапии, терапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной супрессии и аменореи в течение ≥ 12 мес в сочетании с постменопаузальными уровнями фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.
- Критерии исключения из исследования:
- 1) наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации;
 - 2) противопоказания для проведения химиотерапии и/или операции;
 - 3) наличие острых осложнений опухолевого процесса: кровотечения, распада, присоединения инфекции;
 - 4) первично-множественный синхронный опухолевый процесс;
 - 5) беременность и период лактации.

Дизайн исследования

Из 109 пациенток 53 в качестве предоперационного лечения получили ddНАХТ (группа А): четыре 14-дневных цикла по схеме доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день и эмпефилграстим $7,5 \text{ мг}$ подкожно на 2-й день; далее четыре 14-дневных цикла по схеме паклитаксел 175 мг/м^2 в 1-й день и эмпефилграстим $7,5 \text{ мг}$ подкожно на 2-й день (ограниченное число пациентов получили в качестве 2-го блока НАХТ 12 еженедельных введений паклитаксела).

У 56 пациенток проведены в качестве предоперационного лечения 3-недельные режимы НАХТ (группа Б): четыре 21-дневных цикла по схеме доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 внутривенно капельно в 1-й день; далее четыре 21-дневных цикла по схеме доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день.

Для более равномерного распределения пациенток в обеих группах по стадиям, менопаузальному статусу проведена процедура псевдорандомизации, после чего

для статистического анализа осталось 45 пациенток в группе А и 47 в группе Б.

Возраст пациенток составил 33–70 лет. Средний возраст в группе А составил 48 лет, в группе Б – 53 года.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения RStudio v.4.2.2. Использованы базовые пакеты для статистической обработки и визуализации данных.

Количественные переменные сравнивались с помощью теста Стьюдента, номинативные – с помощью χ^2 -критерия. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений коррекция p осуществлялась с помощью поправки Бенджамини–Хохберга.

Псевдорандомизация проводилась с помощью метода ближайших соседей. В качестве переменных-конфаундеров приняты менопаузальный статус и стадия онкологического процесса как наиболее весомые клинические параметры по прогнозу ЭР-положительного РМЖ. Для каждого наблюдения по данным конфаундерам рассчитан индекс соответствия и на основании его значения сформированы пары наблюдений.

Результаты

Обе группы имели схожий профиль токсичности, определяемый прежде всего химиопрепаратами, используемыми в схемах лечения. Все нежелательные явления были классифицированы согласно международной классификации СТСАЕ v.5.0 (2017 г.).

Исследованы нежелательные явления в зависимости от режима терапии (табл. 1). Не выявлено значимых отличий между ddНАХТ и стандартным режимом по частоте и выраженности тошноты и рвоты, мышечно-суставного синдрома, астении, кожной токсичности, стоматита, кардиоваскулярной токсичности. У одной пациентки на фоне стандартного режима НАХТ по схеме АС после 3-го цикла впервые развилась фибрилляция предсердий; у другой развилось тромбоэмболическое осложнение – тромбоэмболия легочной артерии мелких ветвей (данные осложнения отнесены к кардиоваскулярной токсичности, были редки и, вероятно, носили случайный характер и не зависели от режима НАХТ).

С учетом дополнительного использования пегилированного ГКСФ в группе ddНАХТ отмечены значимые различия между режимами по частоте и выраженности гематологической токсичности: в группе ddНАХТ чаще наблюдалась анемия II–III степени ($p = 0,038$), в связи с чем чаще использовались препараты железа и эритропоэтина – 16 % против 2 % ($p = 0,029$), при этом заместительная гемотрансфузия не проводилась. У 3 пациенток анемия III степени явилась причиной отсрочки начала очередного цикла ddНАХТ, в то время как в груп-

Таблица 1. Выраженность нежелательных явлений в группах в зависимости от режима терапии

Table 1. Severity of adverse events in the groups depending on therapy regimen

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 45), n (%) Dose-dense regimen, (n = 45), n (%)	95 % довери- тельный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 47), n (%) Standard regimen (n = 47), n (%)	95 % довери- тельный интер- вал 95 % confidence interval	p
Тошнота: Nausea:					
не отмечена absent	13 (29)	17–45	12 (26)	14–41	0,2
I степени grade I	13 (29)	17–45	20 (43)	29–58	
II степени grade II	13 (29)	17–45	14 (29)	18–45	
III степени grade III	6 (13)	5,5–27	1 (2)	0,11–13	
Рвота: Vomiting:					
не отмечена absent	40 (89)	75–96	42 (89)	76–96	0,5
I степени grade I	3 (7)	1,7–19	5 (11)	4,0–24	
III степени grade III	2 (4)	0,77–16	0	0–9,4	
Анемия: Anemia:					
не отмечена absent	18 (40)	26–56	28 (60)	44–73	0,038
I степени grade I	15 (33)	20–49	16 (34)	21–49	
II степени grade II	9 (20)	10–35	3 (6)	1,7–19	
III степени grade III	3 (7)	1,7–19	0	0–9,4	
Использование препаратов железа, эритропоэтина для коррекции анемии: Use of iron supplements, erythropoietin for correction of anemia:					
использовались administered	7 (16)	7,0–30	1 (2)	0,11–13	0,029
не использовались not administered	38 (84)	70–93	46 (98)	87–100	
Мышечно-суставной синдром: Muscle and joint pain:					
не отмечен absent	13 (29)	17–45	15 (32)	20–47	0,5
I степени grade I	12 (27)	15–42	7 (15)	6,7–29	
II степени grade II	17 (37)	24–53	23 (49)	34–64	
III степени grade III	3 (7)	1,7–19	2 (4)	0,74–16	
Астения: Asthenia:					
не отмечена absent	9 (20)	10–35	9 (19)	9,6–34	0,2
I степени grade I	15 (33)	20–49	22 (47)	32–62	
II степени grade II	17 (38)	24–53	16 (34)	21–49	
III степени grade III	4 (9)	2,9–22	0	0–9,4	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 45), n (%) Dose-dense regimen, (n = 45), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 47), n (%) Standard regimen (n = 47), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Редукция дозы: Dose reduction: требовалась was required не требовалась was not required	6 (13) 39 (87)	5,5–27 73–94	5 (11) 42 (89)	4,0–24 76–96	0,7
Кожная токсичность: Skin toxicity: не отмечена absent I степени grade I II степени grade II III степени grade III	35 (78) 4 (9) 4 (9) 2 (4)	63–88 2,9–22 2,9–22 0,77–16	38 (81) 5 (11) 3 (6) 1 (2)	66–90 4,0–24 1,7–19 0,11–13	0,9
Отсрочка начала цикла из-за анемии: Delayed cycle start due to anemia: требовалась was required не требовалась was not required	3 (7) 42 (93)	1,7–19 81–98	0 47 (100)	0–9,4 91–100	0,11
Отсрочка начала цикла из-за нейтропении: Delayed cycle start due to neutropenia: требовалась was required не требовалась was not required	0 45 (100)	0–9,8 90–100	17 (36) 30 (64)	23–52 48–77	<0,001
Отсрочка начала цикла из-за негематологической токсичности: Delayed cycle start due to non-hematologic toxicity: требовалась was required не требовалась was not required	8 (18) 37 (82)	8,5–33 67–91	7 (15) 40 (85)	6,7–29 71–93	0,7
Отсрочка начала цикла по любым причинам: Delayed cycle start due to any cause: требовалась was required не требовалась was not required	9 (20) 36 (80)	10–35 65–90	21 (45) 26 (55)	30–60 40–70	0,012
Гепатотоксичность: Hepatotoxicity: не отмечена absent I степени grade I II степени grade II III степени grade III	25 (56) 12 (27) 6 (13) 2 (4)	40–70 15–42 5,5–27 0,77–16	44 (94) 3 (6) 0 0	81–98 1,7–19 0–9,4 0–9,4	<0,001

Окончание табл. 1
End of table 1

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим ($n = 45$), n (%) Dose-dense regimen, ($n = 45$), n (%)	95 % довери- тельный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим ($n = 47$), n (%) Standard regimen ($n = 47$), n (%)	95 % довери- тельный интер- вал 95 % confidence interval	p
Стоматит: Stomatitis: отмечен (любой степени) present (any grade) не отмечен absent	6 (13) 39 (87)	5,5–27 73–94	7 (15) 40 (85)	6,7–29 71–93	0,8
Периферическая полинейропатия: Peripheral polyneuropathy: не отмечена absent I степени grade I II степени grade II III степени grade III	8 (18) 12 (27) 23 (51) 2 (4)	8,5–33 15–42 36–66 0,77–16	26 (55) 11 (23) 10 (21) 0	40–70 13–38 11–36 0–9,4	<0,001
Нейтропения II–IV степени: Neutropenia grade II–IV: отмечена present не отмечена absent	0 45 (100)	0–9,8 90–100	16 (34) 31 (66)	21–49 51–79	<0,001
Фебрильная нейтропения: Febrile neutropenia: отмечена present не отмечена absent	0 45 (100)	0–9,8 90–100	2 (4) 45 (96)	0,74–16 84–99	0,5
Кардиоваскулярная токсичность: Cardiovascular toxicity: отмечена present не отмечена absent	0 45 (100)	0–9,8 90–100	2 (4) 45 (96)	0,74–16 84–99	0,5

Примечание. Жирным выделены явления, показавшие статистическую значимость.*Note.* Events that showed statistical significance are shown in bold.

пе стандартной НАХТ анемии III степени и связанной с ней отсрочки начала цикла не наблюдалось.

В группе стандартной НАХТ у 34 % пациенток отмечена нейтропения II–IV степени, у 2 пациенток развилась фебрильная нейтропения, в связи с чем у 36 % больных цикл лечения был отложен по причине той или иной степени нейтропении, в то время как в группе ddНАХТ нейтропения и связанная с ней отсрочка начала цикла не наблюдались ($p < 0,001$).

В группе ddНАХТ по сравнению со стандартной статистически значимо чаще наблюдались гепатотоксич-

ность: I степени – 27 % против 6 %; II степени – 13 % против 0 %; III степени – 4 % против 0 % ($p < 0,001$), а также периферическая полинейропатия: I степени – 27 % против 23 %; II степени – 51 % против 21 %; III степени – 4 % против 0 % соответственно ($p < 0,001$).

При этом в группе ddНАХТ частота отсрочки начала цикла по любым причинам составила 20 % и была значимо ниже по сравнению со стандартной НАХТ, где начало хотя бы одного цикла было отложено в 45 % случаев ($p = 0,012$).

Таблица 2. Развитие нежелательных явлений в зависимости от типа терапии у пациенток старше 60 лет
Table 2. Development of adverse events depending on the type of therapy in patients older than 60 years

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 9), n (%) Dose-dense regimen, (n = 9), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 19), n (%) Standard regimen (n = 19), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Тошнота: Nausea:					
не отмечена absent	2 (22)	3,9–60	7 (37)	17–61	0,8
I степени grade I	4 (44)	15–77	8 (42)	21–66	
II степени grade II	3 (33)	9,0–69	4 (21)	7,0–46	
Рвота Vomiting	0	0–37	0	0–21	—
Анемия: Anemia:					
не отмечена absent	6 (67)	31–91	9 (47)	25–71	0,7
I степени grade I	2 (22)	3,9–60	8 (42)	21–66	
II степени grade II	1 (11)	0,58–49	2 (11)	1,8–35	
Использование препаратов железа, эритропоэтина для коррекции анемии: Use of iron supplements, erythropoietin for correction of anemia:					>0,9
использовались administered	0	0–37	1 (5)	0,28–28	
не использовались not administered	9 (100)	63–100	18 (95)	72–100	
Мышечно-суставной синдром: Muscle and joint pain:					0,7
не отмечен absent	0	0–37	1 (5)	0,28–28	
I степени grade I	1 (11)	0,58–49	2 (11)	1,8–35	
II степени grade II	6 (67)	31–91	15 (79)	54–93	
III степени grade III	2 (22)	3,9–60	1 (5)	0,28–28	
Астения: Asthenia:					0,025
не отмечена absent	0	0–37	1 (5)	0,28–28	
I степени grade I	0	0–37	4 (21)	7,0–46	
II степени grade II	6 (67)	31–91	14 (74)	49–90	
III степени grade III	3 (33)	9,0–69	0	0–21	
Редукция дозы: Редукция дозы:					0,084
требовалась was required	3 (33)	9,0–69	1 (5)	0,28–28	
не требовалась was not required	6 (67)	31–91	18 (95)	72–100	

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 9), n (%) Dose-dense regimen, (n = 9), n (%)	95 % довери- тельный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 19), n (%) Standard regimen (n = 19), n (%)	95 % довери- тельный интервал 95 % confidence interval	p
Кожная токсичность: Skin toxicity:					
не отмечена absent	6 (67)	31–91	16 (84)	60–96	0,2
I степени grade I	0	0–37	2 (11)	1,8–35	
II степени grade II	1 (11)	0,58–49	1 (5)	0,28–28	
III степени grade III	2 (22)	3,9–60	0	0–21	
Отсрочка начала цикла из-за нейтропении: Delayed cycle start due to neutropenia:					0,14
требовалась was required	0	0–37	6 (32)	14–57	
не требовалась was not required	9 (100)	63–100	13 (68)	43–86	
Отсрочка начала цикла из-за негематологической токсичности: Delayed cycle start due to non-hematologic toxicity:					0,4
требовалась was required	3 (33)	9,0–69	3 (16)	4,2–40	
не требовалась was not required	6 (67)	31–91	16 (84)	60–96	
Отсрочка начала цикла по любым причинам: Delayed cycle start due to any cause:					>0,9
требовалась was required	3 (33)	9,0–69	8 (42)	21–66	
не требовалась was not required	6 (67)	31–91	11 (58)	34–79	
Гепатотоксичность (любой степени) Hepatotoxicity (any grade)	2 (22)	3,9–60	3 (16)	4,2–40	>0,9
Стоматит: Stomatitis:					0,4
отмечен present	3 (33)	9,0–69	3 (16)	4,2–40	
не отмечен absent	6 (67)	31–91	16 (84)	60–96	
Нейропатия: Neuropathy					0,3
не отмечена absent	1 (11)	0,58–49	7 (37)	17–61	
I степени grade I	2 (22)	3,9–60	4 (21)	7,0–46	
II степени grade II	6 (67)	31–91	8 (42)	21–66	
Нейтропения II–IV степени: Neutropenia grade II–IV:					0,14
отмечена present	0	0–37	7 (37)	14–57	
не отмечена absent	9 (100)	63–100	12 (63)	43–86	

Окончание табл. 2
End of table 2

Нежелательное явление Adverse event	Дозоуплотненный режим (n = 9), n (%) Dose-dense regimen, (n = 9), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Стандартный режим (n = 19), n (%) Standard regimen (n = 19), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Фебрильная нейтропения — не отмечена Febrile neutropenia — absent	9 (100)	63–100	19 (100)	79–100	—
Кардиоваскулярная токсичность: Cardiovascular toxicity:					>0,9
отмечена present	0	0–37	1 (5)	0,28–28	
не отмечена absent	9 (100)	63–100	18 (95)	72–100	

Тем не менее частота редукции дозы компонентов схемы лечения была невысока в обеих группах (в 13 % случаев в группе ddНАХТ и в 11 % случаев в группе стандартной НАХТ) и значимо не различалась.

Две пациентки из группы ddНАХТ умерли на фоне проведения лечения: у одной смерть наступила в межцикловом промежутке после 3-го цикла химиотерапии по схеме ddAC в связи с подтвержденной инфекцией COVID-19 (тяжелое течение — развитие цитокинового

шторма через 7 дней после заражения, смерть на 10-й день после госпитализации в инфекционный стационар); у другой — в межцикловом промежутке после 4-го цикла химиотерапии по схеме ddAC в связи с неустановленной острой респираторной вирусной инфекцией, осложнившейся синдромом Гийена–Барре (тесты полимеразной цепной реакции на COVID-19, вирусы гриппа и парагриппа были отрицательные). У обеих пациенток отмечались лихорадка >38 °С, наличие катаральных симп-

Таблица 3. Выраженность нежелательных явлений в зависимости от возраста при любом режиме неoadъювантной химиотерапии
Table 3. Severity of adverse events depending on age in any neoadjuvant chemotherapy regimen

Нежелательное явление Adverse event	Пациенты ≥60 лет (n = 28), n (%) Patients ≥60 years (n = 28), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Пациенты <60 лет (n = 64), n (%) Patients <60 years (n = 64), n (%)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Мышечно-суставной синдром: Muscle and joint pain:					
не отмечен absent	1 (3)	0,19–20	27 (42)	30–55	
I степени grade I	3 (11)	2,8–29	16 (25)	15–38	<0,001
II степени grade II	21 (75)	55–89	19 (30)	19–43	
III степени grade III	3 (11)	2,8–29	2 (3)	0,54–12	
Астения: Asthenia:					
не отмечена absent	1 (4)	0,19–20	17 (26)	17–39	
I степени grade I	4 (14)	4,7–34	33 (52)	39–64	<0,001
II степени grade II	20 (71)	51–86	13 (20)	12–33	
III степени grade III	3 (11)	2,8–29	1 (2)	0,08–9,5	

томов (боль в горле, кашель), а в анализах крови — лейкоцитоз, обусловленный введением ГКСФ, — таким образом, фебрильная нейтропения была исключена. Данные пациентки были исключены из окончательного анализа, так как первичные и вторичные конечные точки не достигнуты. Однако клинические случаи требуют обсуждения, так как применение ГКСФ могло спровоцировать патологический иммунный ответ организма на присоединившуюся инфекцию.

В группе стандартной НАХТ летальных исходов не зарегистрировано.

Среди клиницистов существует опасение, что у пациентов старшей возрастной группы режимы ddНАХТ переносятся с большим числом нежелательных явлений, чем стандартные. В популяции нашего исследования значимых различий по частоте основных нежелательных явлений в зависимости от режима НАХТ не обнаружено. При этом в группе ddНАХТ было 9 пациентов пожилого возраста (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения), а в группе стандартной НАХТ — 19 (табл. 2). Несмотря на то что средний возраст пациентов в обеих группах был сопоставимым, наблюдался очевидный перевес числа пожилых пациентов в группе 3-недельной НАХТ.

По данным анализа общей популяции исследования ($n = 92$) стоит отметить, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет ($n = 28$) значительно тяжелее переносили любой режим НАХТ по сравнению с пациентами < 60 лет ($n = 64$) (табл. 3).

Таким образом, в группе пожилых пациентов чаще развивается мышечно-суставной синдром: II степени — у 75 % пациентов ≥ 60 лет против 30 % пациентов < 60 лет; III степени — у 11 % против 3 % соответственно ($p < 0,001$). Также среди пожилых пациентов чаще развивается астения: II степени — у 71 % пациентов ≥ 60 лет против 20 % пациентов < 60 лет; III степени — у 11 % против 2 % соответственно ($p < 0,001$).

Обсуждение

Впервые на территории России проведено исследование на основании данных реальной клинической практики по применению режимов ddНАХТ при

ЭР-положительном/HER2-отрицательном подтипе РМЖ, который существенно отличается по патогенезу развития и прогнозу от других подтипов и характеризуется низкой чувствительностью к цитостатическим агентам. Благодаря применению ГКСФ стало возможным проведение профилактической химиотерапии при РМЖ с укороченным интервалом.

Исследование носило проспективный характер, что является несомненным плюсом. Однако небольшая выборка пациентов, отсутствие рандомизации являются ограничивающими факторами анализа.

Тем не менее нам удалось зафиксировать статистически значимые различия в профиле токсичности при проведении ddНАХТ и стандартной НАХТ, что, в свою очередь, может повлиять на планирование и проведение данных методов лечения в реальной клинической практике и позволит заранее продумать аспекты сопроводительной терапии.

Заключение

При ddНАХТ увеличивались частота и выраженность анемии ($p = 0,038$), гепатотоксичности ($p < 0,001$), периферической полинейропатии ($p < 0,001$), но снижалась частота отсрочки начала цикла в целом ($p = 0,012$) и по причине нейтропии ($p < 0,001$). Частота других известных нежелательных явлений статистически значимо не различалась в зависимости от режима НАХТ.

В группе пожилых пациенток не было значимых различий между 2 режимами лечения по частоте основных нежелательных явлений, но выборка была мала, особенно в группе дозоуплотненного режима.

Среди пациенток ≥ 60 лет при любом режиме НАХТ чаще развивались мышечно-суставной синдром и астения ($p < 0,001$).

С учетом значимого повышения частоты анемии II–III степени при проведении ddНАХТ рекомендовано заранее планировать возможность использования дополнительных препаратов (с содержанием железа, эритропоэтина), а также проведения заместительных гемотрансфузий.

Дозоуплотненный режим НАХТ в целом демонстрирует удовлетворительную переносимость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhou W., Chen S., Xu F., Zeng X. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):144. DOI: 10.1186/s12957-018-1424-4
2. World Health Organization. Breast Cancer. 2018. Available at: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> (accessed 27.12.2019).
3. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol* 2021;32(2):284]. *Ann Oncol* 2019;30(10):1674. DOI: 10.1093/annonc/mdz189
4. Li J.J., Shao Z.M. Endocrine therapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for breast cancer: selecting the best agents, the timing and duration of treatment. *Chin Clin Oncol* 2016;5(3):40. DOI: 10.21037/cco.2016.03.24
5. Jia Y., Song Y., Dong G. et al. Aberrant regulation of RAD51 promotes resistance of neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive breast cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):12939. DOI: 10.1038/s41598-019-49373-w

6. Kurozumi S., Yamaguchi Y., Matsumoto H. et al. Utility of Ki67 labeling index, cyclin D1 expression, and ER-activity level in postmenopausal ER-positive and HER2-negative breast cancer with neoadjuvant chemo-endocrine therapy. *PLoS One* 2019;14(5):e0217279. DOI: 10.1371/journal.pone.0217279
7. Newman L.A. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(4):195–203. DOI: 10.1016/j.semradonc.2009.05.003
8. Tryfonidis K., Senkus E., Cardoso M.J., Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer-perspectives and future directions [published correction appears in *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(6):312]. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(3):147–62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.13
9. El Saghir N.S., Adebamowo C.A., Anderson B.O. et al. Breast cancer management in low resource countries (LRCs): consensus statement from the breast health global initiative. *Breast* 2011;20(Suppl 2):S3–11. DOI: 10.1016/j.breast.2011.02.006
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
11. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense *versus* conventionally scheduled and sequential *versus* concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431–9. DOI: 10.1200/jco.2003.09.081
12. Foukakis T., von Minckwitz G., Bengtsson N.O. et al. Effect of tailored dose-dense chemotherapy *vs* standard 3-weekly adjuvant chemotherapy on recurrence-free survival among women with high-risk early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(18):1888–96. DOI: 10.1001/jama.2016.15865
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019;393(10179):1440–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4
14. Podsada K., Ryan J.C., Orbaugh K. Optimizing palbociclib therapy across the age spectrum: hypothetical, illustrative case scenarios in HR⁺, HER2-metastatic breast cancer. *J Adv Pract Oncol* 2020;11(7):700–19. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.7.5
15. Danese M.D., O'Malley C., Lindquist K. et al. An observational study of the prevalence and incidence of comorbid conditions in older women with breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1756e65. DOI: 10.1093/annonc/mdr486
16. Louwman W.J., Janssen-Heijnen M.L., Houterman S. et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005;41(5):779–85. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.12.025
17. Edwards M.J., Campbell I.D., Lawrenson R.A., Kuper-Hommel M.J. Influence of comorbidity on chemotherapy use for early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Canc Res Treat* 2017;165(1):17–39. DOI: 10.1007/s10549-017-4295-4
18. Søgaard M., Thomsen R.W., Bossen K.S. et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 2013;5(Suppl 1):3–29. DOI: 10.2147/CLEP.S47150
19. Gelmon K., Walshe J.M., Mahtani R. et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: a post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast* 2021;59:321–6. DOI: 10.1016/j.breast.2021.07.017
20. Riseberg D. Treating elderly patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2015;9:65–73. DOI: 10.4137/CMO.S26067

Вклад авторов

Р.В. Орлова, Э.Э. Топузов: разработка дизайна исследования, руководство проектом на всех этапах;
 А.А. Вахитова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 М.И. Глузман: анализ полученных данных, написание текста статьи;
 Е.Л. Серикова, М.А. Петренко, Л.В. Бембеева, А.В. Красноперова, Т.Н. Коткова, И.О. Шарвашидзе: получение данных для анализа, курация пациентов, репортирование нежелательных явлений;
 А.В. Андросова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

R.V. Orlova, E.E. Topuzov: research design development, project supervision at all stages;
 A.A. Vakhitova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 M.I. Gluzman: analysis of the obtained data, article writing;
 E.L. Serikova, M.A. Petrenko, L.V. Bembeeva, A.V. Krasnoperova, T.N. Kotkova, I.O. Sharvashidze: obtaining data for analysis, monitoring of patients, reporting of the adverse events;
 A.V. Androsova: obtaining data for analysis, review of publications on article topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>
 А.А. Вахитова / A.A. Vakhitova: <https://orcid.org/0000-0003-1321-3657>
 Э.Э. Топузов / E.E. Topuzov: <https://orcid.org/0000-0002-2105-2251>
 М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8404-4232>
 Е.Л. Серикова / E.L. Serikova: <https://orcid.org/0000-0001-6933-0030>
 М.А. Петренко / M.A. Petrenko: <https://orcid.org/0009-0006-5556-215X>
 Л.В. Бембеева / L.V. Bembeeva: <https://orcid.org/0000-0003-4473-3049>
 А.В. Красноперова / A.V. Krasnoperova: <https://orcid.org/0009-0006-9576-8419>
 Т.Н. Коткова / T.N. Kotkova: <https://orcid.org/0009-0000-4874-4429>
 А.В. Андросова / A.V. Androsova: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>
 И.О. Шарвашидзе / I.O. Sharvashidze: <https://orcid.org/0009-0008-2518-3778>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Права пациентов и правила биоэтики соблюдены, так как использовались только те методики лечения и обследования пациентов, которые рекомендованы к применению Минздравом России.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение того или иного вида химиотерапевтического лечения.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was performed in compliance with the patient rights and principles of bioethics because all used treatment and examination techniques were recommended by the Ministry of Health of Russia.

All patients signed informed consent for one or the other chemotherapy treatment regimen.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-26-48>

Влияние саркопенического ожирения на результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор

Т.С. Болдырева¹, В.К. Лядов¹⁻³¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;²кафедра онкологии и паллиативной медицины им. акад. И.А. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, пр-кт Строителей, 5**Контакты:** Татьяна Сергеевна Болдырева dikovatatyanasergeevna@gmail.com

Введение. Опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характеризуются высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом. За последнее десятилетие показано, что саркопения (истощение скелетной мускулатуры), миостеатоз, саркопеническое ожирение (СО) оказывают отрицательное прогностическое влияние на результаты лечения пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Однако роль СО у пациентов с опухолями ЖКТ остается спорной. Мы обобщили данные клинических исследований, посвященных влиянию СО на результаты терапии пациентов со злокачественными новообразованиями ЖКТ, перенесших хирургическое и/или лекарственное противоопухолевое лечение.

Материалы и методы. Мы провели систематический обзор литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA. Выполнен поиск оригинальных исследований в базах данных PubMed и Cochrane Library, опубликованных в период с января 2009 г. по декабрь 2022 г., по влиянию СО на частоту послеоперационных осложнений и уровень летальности, а также общую выживаемость и токсичность химиотерапии у пациентов с опухолями ЖКТ.

Результаты. Включено 24 исследования с участием 9601 пациента. Распространенность СО варьировала в пределах 2,6–51 %. Вследствие значительной гетерогенности в отношении методологии определения СО и различных пороговых значений связь между СО и интересующими результатами была противоречивой. В 6 работах СО было связано с возникновением серьезных послеоперационных осложнений. Напротив, в 3 исследованиях не показано влияние СО на частоту послеоперационных осложнений. В 4 работах выявлено неблагоприятное влияние СО на уровень летальности пациентов после оперативного лечения опухолей ЖКТ. В ходе многофакторного анализа в 5 исследованиях выявлено статистически значимое влияние СО на общую выживаемость. Статистически значимая разница между СО и безрецидивной выживаемостью установлена в 1 работе. В 3 исследованиях, посвященных влиянию СО на результаты лекарственного противоопухолевого лечения, показано отрицательное влияние данного феномена на токсичность химиотерапии.

Заключение. В литературе существует гетерогенность в определении СО. Стандартизация методологии и более глубокое понимание патофизиологии СО необходимы для дальнейшего понимания влияния ожирения и саркопении на результаты лечения пациентов с опухолями ЖКТ.

Ключевые слова: саркопеническое ожирение, опухоль желудочно-кишечного тракта, саркопения

Для цитирования: Болдырева Т.С., Лядов В.К. Влияние саркопенического ожирения на результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):26–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-26-48>

Effect of sarcopenic obesity on treatment results in patients with malignant tumors of the gastrointestinal tract: systematic review

Tatyana S. Boldyreva¹, Vladimir K. Lyadov¹⁻³

¹S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²Department of Oncology and Palliative Medicine named after acad. I.A. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Boldyreva dikovatatyanasergeevna@gmail.com

Background. Tumors of the gastrointestinal (GI) tract are characterized by high morbidity and poor prognosis. Over the past decade, sarcopenia (skeletal muscle depletion), myosteatosis, sarcopenic obesity were all shown to have negative prognostic effect in patients with various GI malignancies. However, the role of sarcopenic obesity (SO) in patients with GI tumors remains controversial. We have summarized clinical trial data on the effect of SO on treatment results in patients with malignant GI tumors who underwent surgical and/or drug antitumor treatment.

Materials and methods. This study was conducted in compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. PubMed and Cochrane Library databases were searched for relevant original studies published between January 2009 and December 2022 reporting postoperative complication rate and mortality, long-term survival and chemotherapy toxicity in SO patients with GI cancers.

Results. Twenty four studies with 9,601 patients were included. The percentage of SO patients ranged from 2.6 to 51 %. Due to significant heterogeneity of SO determination methods and varying threshold values, the association between SO and outcomes of interest was inconsistent. SO was significantly associated with development of major postoperative complications in six studies. In contrast, three studies did not show any effect of SO on postoperative complications. Only two studies demonstrated that the mortality rate was significantly higher among patients with SO compared to those without SO. Four studies using multivariate analysis showed statistically significant effect of SO on long-term survival, one study — on disease-free survival. However, three trials contradicted this finding and reported that SO was not a negative prognostic factor of long-term survival in GI cancer patients. Three studies investigating SO effect on the outcomes of drug antitumor treatment showed negative effect of SO on chemotherapy toxicity.

Conclusion. There is considerable heterogeneity in methods used to define SO in the literature, and current data is limited. Standardized terminology and deeper understanding of sarcopenic obesity pathophysiology is needed to further understand the effect of obesity and sarcopenia on clinical trajectory of patients with GI cancer.

Keywords: sarcopenic obesity, gastrointestinal tumor, sarcopenia

For citation: Boldyreva T.S., Lyadov V.K. Effect of sarcopenic obesity on treatment results in patients with malignant tumors of the gastrointestinal tract: systematic review. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):26–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-26-48>

Введение

Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — одни из наиболее неблагоприятных по прогнозу злокачественных новообразований. По данным GLOBOCAN-2022, колоректальный рак занимает 3-е место по частоте встречаемости среди всех злокачественных новообразований (1,9 млн (9,6 %) случаев от общего числа), рак желудка — 5-е (968 тыс. (4,9 %) случаев) [1]. Кроме того, колоректальный рак находится на 2-м месте среди причин смертности от рака в мире (903 859 (9,3 %) летальных исходов), за ним следуют рак печени (830 180 (8,3 %) летальных исходов) и желудка (757 948 (7,8 %) летальных исходов). Рак пищевода, поджелудочной железы и желчных протоков характеризуется высоким уровнем летальности, при этом ежегодное число летальных исходов очень близко к числу новых случаев. Те же тенденции характерны

и для опухолей ЖКТ в России: по оценкам национального онкологического регистра, заболеваемость раком толстой кишки составляет 7 % от всех новых случаев злокачественных новообразований; раком желудка — 7,8 %; раком прямой кишки и анального канала — 5,8 % [2].

В 2018 г. Европейская группа по изучению саркопении у пожилых пациентов определила саркопению как прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, которое повышает вероятность падений, переломов, нетрудоспособности и смерти [3]. Для диагностики саркопении используют различные методики [3–8].

У онкологических пациентов ведущую роль в диагностике нарушений состава тела играет компьютерная томография, поскольку эта методика рутинно используется для стадирования и оценки динамики заболевания,

а также позволяет с высокой точностью измерить площадь и плотность скелетной мускулатуры на различных уровнях. Компьютерная томография поперечного сечения скелетных мышц на уровне поясничного позвонка L3 стала «золотым стандартом» для неинвазивной оценки массы мышечной ткани у онкологических больных [3, 7, 9]. Результаты многочисленных исследований показали, что саркопения связана с плохим прогнозом, повышенной токсичностью противоопухолевого лечения, увеличением частоты послеоперационных осложнений и уменьшением общей выживаемости у пациентов, перенесших радикальное хирургическое вмешательство или лекарственную противоопухолевую терапию [10, 11].

Показано, что >1,9 млрд человек в мире в возрасте ≥ 18 лет имеют избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) $25-29,9 \text{ кг/м}^2$) и >650 млн страдают ожирением (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) [12].

Саркопения часто не диагностируется у пациентов с ожирением из-за более высокого ИМТ, который может скрыть дефицит скелетной мускулатуры [13]. Роль ожирения и его влияние на ближайшие и отдаленные результаты лечения у больных со злокачественными опухолями остаются противоречивыми [9, 14]. Согласно международному консенсусному определению Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма и Европейской ассоциации по изучению ожирения, саркопеническое ожирение (СО) представляет собой сочетание саркопении с избыточной массой жировой ткани [15]. По данным литературы, СО является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов со злокачественными опухолями [14, 16].

Материалы и методы

Мы провели систематический обзор литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA [17]. Протокол исследования зарегистрирован в международном перспективном реестре систематических обзоров (ID PROSPERO: CRD42020199609). Результаты представлены по 3 типам исходов: послеоперационные осложнения и летальность; долгосрочная выживаемость; токсичность химио- и/или химиолучевой терапии.

Критерии включения составлены согласно алгоритму PICOS:

- **P** (участники/популяция) — взрослые мужчины и женщины (возраст ≥ 18 лет) со злокачественными новообразованиями ЖКТ (I–IV стадии);
- **I** (интервенция) — пациенты с СО, получавшие противоопухолевое лечение по поводу рака ЖКТ;
- **C** (группа сравнения) — больные раком ЖКТ без СО;
- **O** (результат лечения) — общая выживаемость, послеоперационные осложнения и летальность, токсичность при химио- и/или химиолучевой терапии;
- **S** (дизайн исследования) — все интервенционные клинические исследования, включая рандомизи-

рованные/нерандомизированные контролируемые и неконтролируемые исследования.

Исследования, где оценивалось влияние СО на послеоперационные осложнения, летальность и выживаемость, включали в систематический обзор, если в них было включено ≥ 100 пациентов.

Для поиска использовали базы данных PubMed и Cochrane Library, период — с января 2009 г. по декабрь 2022 г. Поисковый алгоритм: (Sarcopenia OR sarcopenic OR muscular OR muscularity) AND (obese OR obesity OR fat OR adiposity) AND (gastrointestinal OR liver OR colon OR colorectal OR esophagus OR oesophagus OR pancreas OR pancreatic OR hepatic OR gastric OR stomach) AND (cancer OR tumor OR tumour). Также в базах данных анализировали списки литературы отобранных статей.

Исследования отбирали 2 независимых автора. На 1-м этапе изучены все названия и аннотации статей для исключения работ, не относящихся к теме исследования. На 2-м этапе полные тексты всех отобранных статей проанализированы на соответствие критериям включения. При наличии противоречий окончательное решение принималось с участием 3-го независимого автора.

Риск систематической ошибки отобранных исследований оценивали независимо 2 рецензента при помощи шкалы Newcastle Ottawa Scale (NOS) для исследований типа «случай—контроль» и когортных [18]. Статьи оценивали по 3 параметрам: отбор пациентов, сопоставимость групп, анализ исходов (для когортных исследований)/экспозиции (для исследований «случай—контроль»), при этом каждое исследование набирало определенную сумму баллов. При получении ≤ 5 баллов из 9 исследование имело высокий риск систематической ошибки, 6–7 баллов — средний риск, 8–9 баллов — низкий.

Результаты

Отбор исследований

Схема поиска статей для систематического обзора представлена на рис. 1. В ходе многоэтапного изучения исследований отобрано 24 работы: 19 ретроспективных когортных исследований [19–37], 4 проспективных когортных исследования [38–41] и 1 post-hoc-анализ 2 проспективных нерандомизированных многоцентровых клинических исследований [42].

Характеристика исследований

Характеристика исследований представлена в табл. 1. Результаты исследований опубликованы с 2009 по 2020 г., при этом 3 исследования проведены в США [22, 29, 41], по 2 — в Великобритании [25, 31], Китае [38, 39], Нидерландах [27, 32], Японии [30, 35], Испании [19, 36], Корее [26, 37], по 1 — в Австрии [20], Бельгии [42], Швеции [40], Тайване [24], Канаде [23], Германии [21], Португалии [28], Италии [33], Польше [34].

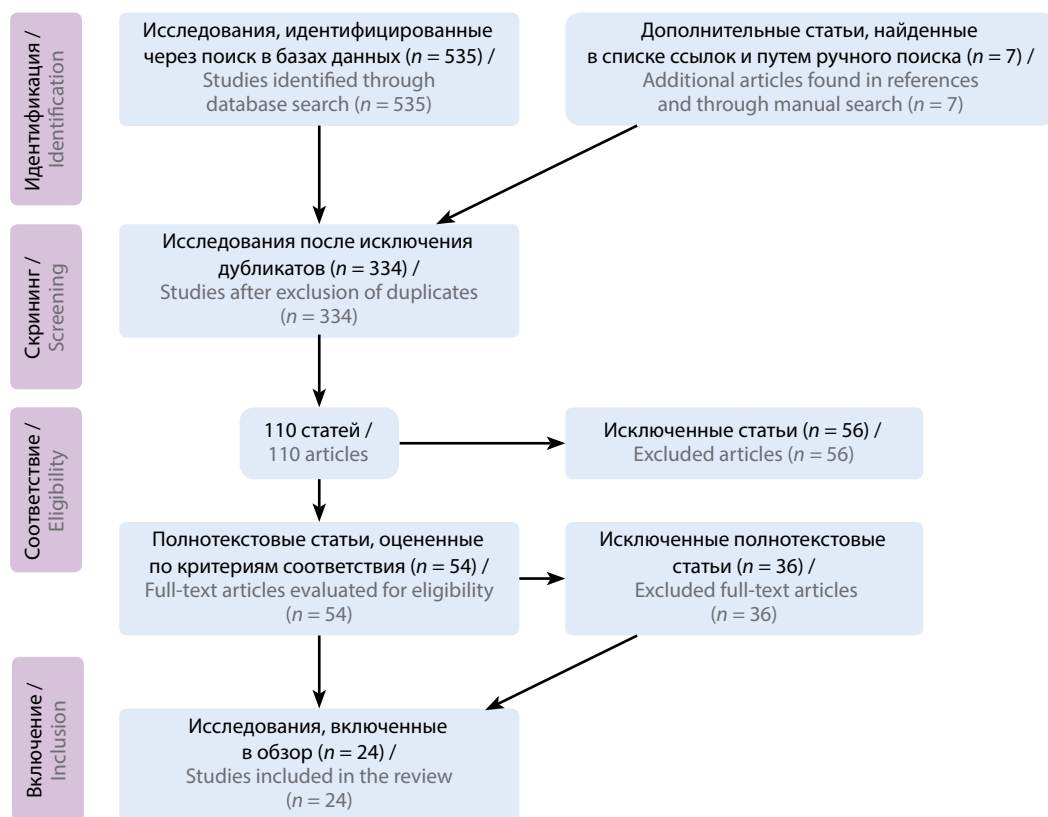


Рис. 1. Схема поиска и отбора статей

Fig. 1. Diagram of article search and selection

Таблица 1. Характеристика исследований

Table 1. Characteristics of the studies

Авторы, год Authors, year	Страна Country	Дизайн Design	Число пациентов, n Number of patients, n	Тип опухоли, стадия Tumor type, stage	Метод лечения Treatment method
N. Lou и соавт., 2017 [38] N. Lou et al., 2017 [38]	Китай China	Проспективное когортное Prospective cohort	206	Рак желудка, стадия по TNM, n (%): Stomach cancer, TNM stage, n (%): I – 80 (13,3) II – 45 (21,8) III – 81 (64,9)	Субтотальная резекция желудка – 68 %; гастрэктомия – 31,5 % Subtotal stomach resection – 68 %; gastrectomy – 31.5 %
W.T. Zhang и соавт., 2018 [39] W.T. Zhang et al., 2018 [39]	Китай China	Проспективное когортное Prospective cohort	636	Рак желудка, n (%): Stomach cancer, n (%): стадия N: N stage: N0 – 128 (20,1) N1 – 40 (6,3) N2 – 57 (9,0) N3 – 58 (9,1) стадия T: T stage: Tis/T1 – 76 (11,9) T2 – 27 (4,2) T3 – 66 (10,4) T4 – 114 (17,9)	Гастрэктомия – 63,9 % Gastrectomy – 63.9 %

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Авторы, год Authors, year	Страна Country	Дизайн Design	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Тип опухоли, стадия Tumor type, stage	Метод лечения Treatment method
V. Rodrigues и соавт., 2021 [19] V. Rodrigues et al., 2021 [19]	Испания Spain	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	198	Рак желудка, стадия по TNM, <i>n</i> (%): Stomach cancer, TNM stage, <i>n</i> (%): I – 6 (3,0) II – 84 (42,4) III – 108 (54,5)	Субтотальная резекция желудка – 61,6 %; гастрэктомия – 38,4 % Subtotal stomach resection – 61.6 %; gastrectomy – 38.4 %
C. Palmela и соавт., 2017 [28] C. Palmela et al., 2017 [28]	Порту- галия Portugal	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	48	Рак желудка и кардиоэзофагеально- го перехода, стадия по TNM, <i>n</i> : Stomach and cardioesophageal junction cancer, TNM stage, <i>n</i> : II – 5 III – 42	НАПХТ – 100 % NAPCT – 100 %
E.S. Gruber и соавт., 2019 [20] E.S. Gruber et al., 2019 [20]	Австрия Austria	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	133	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, стадия ≥T3, <i>n</i> = 108 (81,2 %) Ductal pancreatic adenocarcinoma, stage ≥T3, <i>n</i> = 108 (81.2 %)	Операция – 100 %; НАПХТ – 15,2 % Surgery – 100 %; NAPCT – 15.2 %
B.H. Tan и соавт., 2009 [23] B.H. Tan et al., 2009 [23]	Канада Canada	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	111	Рак поджелудочной железы IV стадии по AJCC, <i>n</i> = 18 Pancreatic cancer, stage IV per AJCC, <i>n</i> = 18	Паллиативная ХТ – 100 % Palliative CT – 100 %
Y.C. Peng и соавт., 2021 [24] Y.C. Peng et al., 2021 [24]	Тайвань Taiwan	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	116	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, <i>n</i> (%): Ductal pancreatic adenocarcinoma, <i>n</i> (%): I–II стадия – 107 (92,2) stage I–II – 107 (92.2) III–IV стадия – 9 (7,8) stage III–IV – 9 (7.8)	ПДР – 100 %; АПХТ – 50 %; НАПХТ – 2,5 % PDR – 100 %; APCT – 50 %; NAPCT – 2.5 %
K.E. Rollins и соавт., 2016 [25] K.E. Rollins et al., 2016 [25]	Велико- британия Great Britain	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	228	Нерезектабельный рак поджелудоч- ной железы или рак внепеченочных желчных протоков Nonresectable pancreatic cancer or extrahepatic bile duct cancer	Паллиативная ХТ – 43 % Palliative CT – 43 %
J.K. Kays и соавт., 2018 [29] J.K. Kays et al., 2018 [29]	США USA	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	53	Рак поджелудочной железы, %: Pancreatic cancer, %: III стадия – 49 stage III – 49 IV стадия – 51 stage IV – 51	ХТ – 100 % CT – 100 %
T.M. Lode- wick и соавт., 2015 [21] T.M. Lodewick et al., 2015 [21]	Германия Germany	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	179	Метастазы КРР в печень CRC metastases in the liver	Операция – 100 % Surgery – 100 %
B.J. Caan и соавт., 2017 [22] B.J. Caan et al., 2017 [22]	США USA	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	3262	КРР, стадия по AJCC, <i>n</i> : CRC, stage per AJCC, <i>n</i> : I – 979 II–III – 2283	Операция – 100 % Surgery – 100 %

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Авторы, год Authors, year	Страна Country	Дизайн Design	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Тип опухоли, стадия Tumor type, stage	Метод лечения Treatment method
N. Charette и соавт., 2019 [42] N. Charette et al., 2019 [42]	Бельгия Belgium	Post-hoc-анализ исследований NCT01290926 и NCT01929616 Post hoc analysis of the NCT01290926 and NCT01929616 trials	217	Метастатический КРР IV стадии — 100 % Metastatic CRC, stage IV — 100 %	ХТ СТ
J.S. Han и соавт., 2020 [26] J.S. Han et al., 2020 [26]	Корея Korea	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	1384	Рак прямой кишки, патоморфологи- ческая стадия, <i>n</i> (%): Rectal cancer, pathomorphological stage, <i>n</i> (%): 0–II — 911 (65,8) III — 473 (34,2)	Операция — 100 %; АПХТ — 52,8 %; НАПХТ — 38,7 % Surgery — 100 %; APCT — 52.8 %; NAPCT — 38.7 %
N. Yabusaki и соавт., 2016 [30] N. Yabusaki et al., 2016 [30]	Япония Japan	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	195	ГЦК, стадия по TNM, <i>n</i> (%): HCC, TNM stage, <i>n</i> (%): I — 20 (10) II — 112 (57) III — 42 (21) IVA — 19 (11) IVB — 2 (1)	Большие резекции печени — 28 %; малые резекции печени — 72 % Large liver resections — 28 %; small liver resections — 72 %
W.P.M. Dijk- sterhuis и соавт., 2019 [27] W.P.M. Dijk- sterhuis et al., 2019 [27]	Нидер- ланды Netherlands	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	88	Метастатический рак желудка или пищевода Metastatic stomach or esophageal cancer	Паллиативная ХТ Palliative CT
P. Ananda- vadivelan и соавт., 2016 [40] P. Ananda- vadivelan et al., 2016 [40]	Швеция Sweden	Проспективное когортное Prospective cohort	72	Рак пищевода или желудка, стадия Т, <i>n</i> (%): Esophageal or stomach cancer, T stage, <i>n</i> (%): T1 — 2 (3) T2 — 20 (28) T3 — 50 (69)	НАПХТ NAPCT
G. Malietzis и соавт., 2016 [31] G. Malietzis et al., 2016 [31]	Велико- британия Great Britain	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	805	КРР, стадия по UICC, <i>n</i> (%): CRC, stage per UICC, <i>n</i> (%): I — 189 (23,5) II — 265 (32,9) III — 267 (33,2) IV — 84 (10,4)	Операция — 100 %; АПХТ — 182 (22,6 %); НАПХТ — 46 (17,9 %) Surgery — 100 %; APCT — 182 (22.6 %); NAPCT — 46 (17.9 %)
B.A. Groten- huis и соавт., 2016 [32] B.A. Groten- huis et al., 2016 [32]	Нидер- ланды Netherlands	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	120	Рак пищевода, <i>n</i> (%): Esophageal cancer, <i>n</i> (%): стадия Т: T stage: T0 — 38 (32) T1 — 17 (14) T2 — 22 (18) T3 — 45 (35) T4 — 1 (1) стадия N: N stage: N0 — 79 (66) N1 — 34 (28) N2 — 4 (3) N3 — 3 (3)	Операция — 100 %; НАПХТ — 100 % Surgery — 100 %; NAPCT — 100 %

Окончание табл. 1
End of table 1

Авторы, год Authors, year	Страна Country	Дизайн Design	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Тип опухоли, стадия Tumor type, stage	Метод лечения Treatment method
M. Sandini и соавт., 2016 [33] M. Sandini et al., 2016 [33]	Италия Italy	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	124	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы – 10,5 %; нейроэндокринный рак – 4,8 %; холангиокарцинома – 8,9 %; рак фатерова сосочка – 66,1 % Ductal pancreatic adenocarcinoma – 10.5 %; neuroendocrine cancer – 4.8 %; cholangiocarcinoma – 8.9 %; ampullary cancer – 66.1 %	ПДР – 100 % PDR – 100 %
S. Dalal и соавт., 2012 [41] S. Dalal et al., 2012 [41]	США USA	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	41	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Химиолучевое лечение – 100 % Chemoradiation treatment – 100 %
N. Pecorelli и соавт., 2016 [34] N. Pecorelli et al., 2016 [34]	Польша Poland	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	202	Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы – 82,2 %; рак фатерова сосочка – 17,8 % Ductal pancreatic adenocarcinoma – 82.2 %; ampullary cancer – 17.8 %	ПДР – 100 %; НАПХТ – 20,8 % PDR – 100 %; NAPCT – 20.8 %
S. Itoh и соавт., 2016 [35] S. Itoh et al., 2016 [35]	Япония Japan	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	153	ГЦР HCC	Трансплантация печени – 100 % Liver transplant – 100 %
L.D. Juez и соавт., 2023 [36] L.D. Juez et al., 2023 [36]	Испания Spain	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	190	Рак желудка, стадия T, %: Stomach cancer, T stage, %: T1 – 5 T2 – 26 T3 – 69	Субтотальная резекция желудка – 59 %; гастрэктомия – 41 % Subtotal stomach resection – 59 %; gastrectomy – 41 %
J. Kim и соавт., 2021 [37] J. Kim et al., 2021 [37]	Корея Korea	Ретроспектив- ное когортное Retrospective cohort	840	Рак желудка, стадия по TNM, %: Stomach cancer, TNM stage, %: I – 70,9 II – 11,9 III – 15,7 IV – 1,5	Субтотальная резекция желудка – 81 %; гастрэктомия – 19 % Subtotal stomach resection – 81 %; gastrectomy – 19 %

Примечание. AJCC – Американский объединенный комитет по онкологическим заболеваниям; UICC – Международный союз по борьбе с онкологическими заболеваниями; КРР – колоректальный рак; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; НАПХТ – неоадъювантная химиотерапия; ПДР – панкреатодуоденальная резекция; АПХТ – адъювантная химиотерапия; ХТ – химиотерапия.
Note. AJCC – The American Joint Committee on Cancer; UICC – Union for International Cancer Control; CRC – colorectal cancer; HCC – hepatocellular cancer; NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; PDR – pancreaticoduodenal resection; APCT – adjuvant polychemotherapy; CT – chemotherapy.

Характеристика пациентов

Всего в систематический обзор включен 9601 пациент. Число участников обоих полов варьировало от 41 [41] до 3262 [22]. Распространенность СО составила от 2,6 [24] до 51 % [42] (табл. 2).

В обзор включены пациенты с опухолями ЖКТ различной локализации (желудок, ободочная и прямая кишка, поджелудочная железа, пищевод, печень). В 1 исследовании включены пациенты с резектабельными метастазами колоректального рака в печень [21].

Диагностика саркопенического ожирения

Методы оценки состава тела в исследованиях существенно различались (см. табл. 2). В 2 исследованиях авторы из Китая использовали 3 параметра для выявления саркопении: снижение мышечной силы, массы мышечной ткани и толерантности к физической нагрузке [38, 39]. В остальных работах применялся только критерий снижения массы скелетной мускулатуры.

Для оценки массы скелетной мышечной ткани использовалась компьютерная томография с определением

Таблица 2. Методы оценки саркопении и ожирения

Table 2. Sarcopenia and obesity evaluation methods

Авторы, год Authors, year	Диагностика саркопении Sarcopenia diagnosis	Пороговые значения для саркопении Threshold values for sarcopenia	Диагностика ожирения Obesity diagnosis	Пороговые значения для ожирения Threshold values for obesity	Пациенты с саркопеническим ожирением, % Patients with sarcopenic obesity, %
N. Lou и соавт., 2017 [38] N. Lou et al., 2017 [38]	КТ на уровне L3 CT at L3 level Динамометрия Dynamometry Тест ходьбы на 6 м 6 meter walk test	СМИ, см ² /м ² : ≤40,8 для мужчин; ≤34,9 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤40.8 for men, ≤34.9 for women <26 кг для мужчин; <18 кг для женщин <26 kg for men, <18 kg for women <0,8 м/с <0.8 m/s	ИМТ BMI	≥23 кг/м ² ≥23 kg/m ²	6,8
W.T. Zhang и соавт., 2018 [39] W.T. Zhang et al., 2018 [39]	КТ на уровне L3 CT at L3 level Динамометрия Dynamometry Тест ходьбы на 6 м 6 meter walk test	СМИ, см ² /м ² : ≤40,8 для мужчин; ≤34,9 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤40.8 for men, ≤34.9 for women <26 кг для мужчин; <18 кг для женщин <26 kg for men, <18 kg for women <0,8 м/с <0.8 m/s	VFA ИМТ BMI	≥132,6 см ² для мужчин; ≥91,5 см ² для женщин ≥132.6 cm ² for men; ≥91.5 cm ² for women ≥24,1 кг/м ² для мужчин; 23,1 кг/м ² для женщин ≥24.1 kg/m ² for men; 23.1 kg/m ² for women	6,1
V. Rodrigues и соавт., 2021 [19] V. Rodrigues et al., 2021 [19]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	VFA	>163,8 см ² для мужчин; >80,1 см ² для женщин >163.8 cm ² for men; >80.1 cm ² for women	28
C. Palmela и соавт., 2017 [28] C. Palmela et al., 2017 [28]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <41 для женщин и <43 для мужчин при ИМТ <25 кг/м ² ; <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <41 for women and <43 for men at BMI <25 kg/m ² ; <53 for men at BMI ≥25 kg/m ²	ИМТ BMI	≥25 кг/м ² ≥25 kg/m ²	10
E.S. Gruber и соавт., 2019 [20] E.S. Gruber et al., 2019 [20]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	18,8
В.Н. Тан и соавт., 2009 [23] B.H. Tan et al., 2009 [23]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	16,2

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Авторы, год Authors, year	Диагностика саркопении Sarcopenia diagnosis	Пороговые значения для саркопении Threshold values for sarcopenia	Диагностика ожирения Obesity diagnosis	Пороговые значения для ожирения Threshold values for obesity	Пациенты с саркопением, % Patients with sarcopenic obesity, %
Y.C. Peng и соавт., 2021 [24] Y.C. Peng et al., 2021 [24]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤42,2 для мужчин; ≤33,9 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤42.2 for men, ≤33.9 for women	VFA/ TAMA	≥2	2,6
K.E. Rollins и соавт., 2016 [25] K.E. Rollins et al., 2016 [25]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <41 для женщин и <43 для мужчин при ИМТ <25 кг/м ² ; <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <41 for women and <43 for men at BMI <25 kg/m ² ; <53 for men at BMI ≥25 kg/m ²	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	25
J.K. Kays и соавт., 2018 [29] J.K. Kays et al., 2018 [29]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	11,3
T.M. Lodewick и соавт., 2015 [21] T.M. Lodewick et al., 2015 [21]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <41 для женщин и <43 для мужчин при ИМТ <25 кг/м ² ; <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <41 for women and <43 for men at BMI <25 kg/m ² ; <53 for men at BMI ≥25 kg/m ²	Содержание жировой ткани Adipose tissue content	>44,4 % для женщин; >35,7 % для мужчин >44.4 % for women; >35.7 % for men	28,7
B.J. Caan и соавт., 2017 [22] B.J. Caan et al., 2017 [22]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <38,6 для женщин и <52,3 для мужчин при ИМТ <30 кг/м ² ; <46,6 для женщин и <54,3 для мужчин при ИМТ ≥30 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <38.6 for women and <52.3 for men at BMI <30 kg/m ² ; <46.6 for women and <54.3 for men at BMI ≥30 kg/m ²	TAT	>463 см ² для мужчин; >423 см ² для женщин >463 cm ² for men; >423 cm ² for women	4,9
N. Charette и соавт., 2019 [42] N. Charette et al., 2019 [42]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <41 для женщин и <43 для мужчин при ИМТ <25 кг/м ² ; <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <41 for women and <43 for men at BMI <25 kg/m ² ; <53 for men at BMI ≥25 kg/m ²	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	51
J.S. Han и соавт., 2020 [26] J.S. Han et al., 2020 [26]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	>25 кг/м ² >25 kg/m ²	22,2
N. Yabusaki и соавт., 2016 [30] N. Yabusaki et al., 2016 [30]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤43,75 для мужчин; ≤41,10 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤43.75 for men, ≤41.10 for women	VFA	≥103 см ² для мужчин; ≥69 см ² для женщин ≥103 cm ² for men; ≥69 cm ² for women	Нет данных No data

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Авторы, год Authors, year	Диагностика саркопении Sarcopenia diagnosis	Пороговые значения для саркопении Threshold values for sarcopenia	Диагностика ожирения Obesity diagnosis	Пороговые значения для ожирения Threshold values for obesity	Пациенты с саркопением и ожирением, % Patients with sarcopenic obesity, %
W.P.M. Dijksterhuis и соавт., 2019 [27] W.P.M. Dijksterhuis et al., 2019 [27]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <41 для женщин и <43 для мужчин при ИМТ <25 кг/м ² ; <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <41 for women and <43 for men at BMI <25 kg/m ² ; <53 for men at BMI ≥25 kg/m ²	ИМТ BMI	≥25 кг/м ² ≥25 kg/m ²	20
P. Anandavandivelan и соавт., 2016 [40] P. Anandavandivelan et al., 2016 [40]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥25 кг/м ² ≥25 kg/m ²	14
G. Malietzis и соавт., 2016 [31] G. Malietzis et al., 2016 [31]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	9,9
B.A. Grotenhuis и соавт., 2016 [32] B.A. Grotenhuis et al., 2016 [32]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥25 кг/м ² ≥25 kg/m ²	24
M. Sandini и соавт., 2016 [33] M. Sandini et al., 2016 [33]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : <41 для женщин и <43 для мужчин при ИМТ <25 кг/м ² ; <53 для мужчин при ИМТ ≥25 кг/м ² SMI, cm ² /m ² : <41 for women and <43 for men at BMI <25 kg/m ² ; <53 for men at BMI ≥25 kg/m ²	VFA/ TAMA	2,8 для мужчин; 2,4 для женщин 2.8 for men; 2.4 for women	Нет данных No data
S. Dalal и соавт., 2012 [41] S. Dalal et al., 2012 [41]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	ИМТ BMI	≥30 кг/м ² ≥30 kg/m ²	14,6
N. Pecorelli и соавт., 2016 [34] N. Pecorelli et al., 2016 [34]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	VFA/ TAMA	3,2	Нет данных No data
S. Itoh и соавт., 2016 [35] S. Itoh et al., 2016 [35]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤43,75 для мужчин; ≤41 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤43.75 for men, ≤41.10 for women	SVR	Нет данных No data	24,8
L.D. Juez и соавт., 2023 [36] L.D. Juez et al., 2023 [36]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤52,4 для мужчин; ≤38,5 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤52.4 for men, ≤38.5 for women	VFA	≥103 см ² для мужчин; ≥69 см ² для женщин ≥103 cm ² for men; ≥69 cm ² for women	21,1

Авторы, год Authors, year	Диагностика саркопении Sarcopenia diagnosis	Пороговые значения для саркопении Threshold values for sarcopenia	Диагностика ожирения Obesity diagnosis	Пороговые значения для ожирения Threshold values for obesity	Пациенты с саркопеническим ожирением, % Patients with sarcopenic obesity, %
J. Kim и соавт., 2021 [37] J. Kim et al., 2021 [37]	КТ на уровне L3 CT at L3 level	СМИ, см ² /м ² : ≤49 для мужчин; ≤31 для женщин SMI, cm ² /m ² : ≤49 for men, ≤31 for women	VFA	>100 см ² >100 cm ²	5,7

Примечание. КТ — компьютерная томография; ИМТ — индекс массы тела; СМИ — скелетно-мышечный индекс; VFA — площадь висцеральной жировой ткани; ТАТ — общая площадь жировой ткани; ТАМА — общая площадь мышц передней брюшной стенки; SVR — отношение массы скелетной мускулатуры к площади висцерального жира.

Note. CT — computed tomography; L3 — 3rd lumbar vertebra; BMI — body mass index; SMI — skeletal muscle mass index; VFA — visceral fat area; TAT — total adipose tissue; TAMA — total abdominal muscle mass; SVR — skeletal muscle mass-to-visceral fat area ratio.

скелетно-мышечного индекса (СМИ) на уровне L3. Наиболее часто используемые пороговые значения для СМИ: ≤52,4 см²/м² для мужчин или 38,5 см²/м² для женщин [19, 20, 23, 27–29, 31, 32, 34, 41]; а также <41 см²/м² для женщин и <43 см²/м² для мужчин с ИМТ <25 кг/м² и <53 см²/м² для мужчин с ИМТ ≥25 кг/м² [21, 25, 29, 40, 42]. В 2 исследованиях применялся СМИ ≤40,8 см²/м² для мужчин и 34,9 см²/м² для женщин [38, 39]. В 1 работе использовался СМИ ≤52,3 см²/м² для мужчин и ≤38,6 см²/м² для женщин [22].

Избыточная масса тела/ожирение диагностировались на основе ИМТ пациентов [20, 23, 25, 27–29, 31, 32, 38, 40, 41]. В большинстве работ ожирение устанавливали при ИМТ ≥30 кг/м² [20, 23, 25, 29, 31, 41, 42]. В других статьях использовали пороговые значения ИМТ ≥23 кг/м² [38] или ≥25 кг/м² [26–28, 32, 40].

Некоторые авторы проводили расчет площади висцеральной жировой ткани (visceral fat area, VFA) либо общей площади жировой ткани. Однако пороговые значения для данных критериев тоже были различными и варьировали для VFA от 103 [30] до 163,8 см² [19] у мужчин и от 69 [30] до 91,5 см² [39] у женщин. W.T. Zhang и соавт. использовали для выявления ожирения как ИМТ, так и VFA [39]. В некоторых исследованиях ожирение определяли по процентному содержанию жира в организме [21] или отношению VFA к общей площади мышц передней брюшной стенки [33, 34].

Саркопеническое ожирение и послеоперационные результаты

В 10 исследованиях сообщалось о частоте возникновения послеоперационных осложнений [19–21, 31–34, 36, 38, 39]. Распространенность СО в данных работах варьировала от 6,1 [39] до 28,7 % [21].

W.T. Zhang и соавт., V. Rodrigues и соавт., G. Malietzis и соавт., M. Sandini и соавт. к тяжелым послеоперационным осложнениям относили осложнения ≥IIIa степени по Clavien–Dindo [19, 31, 33, 39], N. Lou и соавт. — ≥II степени [38]. СО было независимым фактором риска возникновения тяжелых послеоперационных осложнений в 6 исследованиях [20, 31, 33, 36, 38, 39]. В 3 исследованиях не показано влияния СО на послеоперационные осложнения [19, 21, 32].

В 10 исследованиях сообщалось о показателях летальности больных злокачественными опухолями ЖКТ после радикального лечения [19–22, 31, 32, 34, 37, 38, 41]. Только в 2 исследованиях показано, что СО является независимым фактором прогноза общей летальности и летальности, связанной со злокачественными опухолями [22, 37]. В 2 других работах продемонстрировано, что уровень летальности значительно выше среди пациентов с СО [31, 34].

Саркопеническое ожирение и выживаемость

Влияние СО на выживаемость оценивали в 14 работах [19–21, 23–25, 27–32, 35, 42] (табл. 3).

В 5 исследованиях в ходе многофакторного анализа выявлено статистически значимое влияние СО на общую выживаемость [23–26, 35], однако в 7 исследованиях данная корреляция не выявлена [19, 21, 27, 30–32, 35]. В 5 исследованиях сообщалось, что СО не является отрицательным прогностическим фактором для общей выживаемости пациентов с раком ЖКТ [19, 27, 29–31].

В 10 работах оценивалась связь между СО и безрецидивной выживаемостью [19, 20, 21, 24, 26, 27, 30–32, 35], и только в 1 из них выявлено отрицательное влияние на безрецидивную выживаемость в ходе многофакторного анализа [35].

Таблица 3. Результаты терапии
Table 3. Therapy results

Авторы, год Authors, year	Послеоперационные осложнения, % Postoperative complications, %	Летальность, % Mortality rate, %	Безрецидивная выживаемость Recurrence-free survival	Общая выживаемость Overall survival	Токсичность Toxicity
1	2	3	4	5	6
N. Lou и соавт., 2017 [38] N. Lou et al., 2017 [38]	Степень $\geq$ II – 27 (саркомения – 64,3; без саркомения – 24; $p = 0,003$) Grade $\geq$ II – 27 (sarcomenia – 64,3; without sarcomenia – 24; $p = 0,003$)	0,49	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
W.T. Zhang и соавт., 2018 [39] W.T. Zhang et al., 2018 [39]	Степень $\geq$ IIIa – 10,2 (саркомения – 64,3; без саркопе- нии – 24; $p = 0,003$); многофакторный анализ (CO против NN: ОШ 6,575; $p = 0,001$; CO против NO: ОШ 5,833; $p = 0,001$; CO против SN: ОШ 2,571; $p = 0,032$) Grade $\geq$ IIIa – 10.2 (sarcomenia – 64.3; without sarcomenia – 24; $p = 0.003$); multivariate analysis (SO versus NN: OR 6.575; $p = 0.001$; SO versus NO: OR 5.833; $p = 0.001$; SO versus SN: OR 2.571; $p = 0.032$)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
V. Rodrigues и соавт., 2021 [19] V. Rodrigues et al., 2021 [19]	Общий уровень осложнений – 41,9 (CO – 41,8; без CO – 36,4; $p = 0,786$); степень $\geq$ IIIa по Clavien–Dindo – 18,2 Overall complication level – 41.9 (SO – 41.8; without SO – 36.4; $p = 0.786$); grade $\geq$ IIIa per Clavien–Dindo – 18.2	90-дневная – 5,1 90-day – 5.1	CO против нормы: ОР 1,55; 95 % ДИ 0,73–3,30; $p = 0,257$) SO versus normal: HR 1.55; 95 % CI 0.73–3.30; $p = 0.257$)	1-, 3- и 5-летняя: без CO – 90,9; 61,1; 56,4 %; с CO – 81,5; 49,7; 32,4 % соответственно ($p = 0,276$) 1-, 3-, and 5-year: without SO – 90.9; 61.1; 56.4 %; with SO – 81.5; 49.7; 32.4 %, respectively ($p = 0.276$)	Нет данных No data
C. Palmela и соавт., 2017 [28] C. Palmela et al., 2017 [28]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Медиана: CO – 6 мес (95 % ДИ 3,9–8,5 мес); SN – 25 мес (95 % ДИ 20,2–38,2 мес); $p = 0$ Median: SO – 6 months (95 % CI 3.9–8.5 months); SN – 25 months (95 % CI 20.2–38.2 months); $p = 0$	ДЛТ: CO – 80 %; норма – 42 %; $p = 0,165$ DLT: SO – 80 %; normal – 42 %; $p = 0.165$
E.S. Gruber и соавт., 2019 [20] E.S. Gruber et al., 2019 [20]	Степень $\geq$ IIb – 15 (CO – 13,5; без CO – 1,5; $p < 0,001$) Grade $\geq$ IIb – 15 (SO – 13.5; without SO – 1.5; $p < 0.001$)	4 (CO – 1,5; без CO – 2,3; $p = 0,216$) 4 (SO – 1.5; without SO – 2.3; $p = 0.216$)	CO – 9 мес; NO – 13 мес; $p = 0,173$ SO – 9 months; NO – 13 months; $p = 0.173$	Нет данных No data	Нет данных No data

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

1	2	3	4	5	6
В.Н. Тан и соавт., 2009 [23] B.H. Tan et al., 2009 [23]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	СО – 55 дней; без СО – 148 дней; $p = 0,003$; многофак- торный анализ (СО против нормы: ОР 2,07; 95 % ДИ 1,23–3,50; $p = 0,006$) SO – 55 days; without SO – 148 days; $p = 0,003$; multivariate analysis (SO versus normal: HR 2.07; 95 % CI 1.23–3.50; $p = 0,006$)	Нет данных No data
У.С. Пенг и соавт., 2021 [24] Y.C. Peng et al., 2021 [24]	Нет данных No data	Нет данных No data	СО против нормы: ОР 1,29; 95 % ДИ 0,23–7,19; $p = 0,768$ SO versus normal: HR 1.29; 95 % CI 0.23–7.19; $p = 0,768$	СО против нормы: ОР 3,19; 95 % ДИ 0,98–10,37; $p = 0,041$ SO versus normal: HR 3.19; 95 % CI 0.98–10.37; $p = 0,041$	Нет данных No data
К.Е. Роллинс и соавт., 2016 [25] K.E. Rollins et al., 2016 [25]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	5,8 мес; СО против нормы: $p = 0,013$ 5.8 months; SO versus normal: $p = 0,013$	Нет данных No data
Д.К. Кейс и соавт., 2018 [29] J.K. Kays et al., 2018 [29]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Медиана: СО – 10,4 мес; норма – 16,1 мес ($p = 0,04$); СО против нормы: ОР – 0,69; 95 % ДИ – 8,7...7,3; $p = 0,87$ Median: SO – 10.4 months; normal – 16.1 months ($p = 0,04$); SO versus normal: HR – 0.69; 95 % CI – 8.7...7.3; $p = 0,87$	Нет данных No data
Т.М. Лодевик и соавт., 2015 [21] T.M. Lodewick et al., 2015 [21]	Степень IIIa–V – 22,2 (СО – 28,6; без СО – 19,7; $p = 0,206$) Grade IIIa–V – 22.2 (SO – 28.6; without SO – 19.7; $p = 0,206$)	0,6	СО – 22; норма – 15; $p = 0,337$ SO – 22; normal – 15; $p = 0,337$	СО – 71; норма – 48; $p = 0,135$ SO – 71; normal – 48; $p = 0,135$	Нет данных No data
В.Д. Саан и соавт., 2017 [22] B.J. Caan et al., 2017 [22]	Нет данных No data	Общая (СО против нормы: ОР 1,40; 95 % ДИ 1,03–1,90); канцереспецифическая (СО против нормы: ОР 1,79; 95 % ДИ 1,20–2,67) Overall (SO versus normal: HR 1.40; 95 % CI 1.03–1.90); cancer-specific (SO versus normal: HR 1.79; 95 % CI 1.20–2.67)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

1	2	3	4	5	6
N. Charette и соавт., 2019 [42] N. Charette et al., 2019 [42]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Ожирение против нормы (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,38–0,95; $p = 0,03$); саркопения против нормы (ОР 1,49; 95 % ДИ 1,04–2,15; $p = 0,03$) Obesity <i>versus</i> normal (HR 0,6; 95 % CI 0,38–0,95; $p = 0,03$); sarcopenia <i>versus</i> normal (HR 1,49; 95 % CI 1,04–2,15; $p = 0,03$)	Нет данных No data
J.S. Han и соавт., 2020 [26] J.S. Han et al., 2020 [26]	Нет данных No data	Нет данных No data	СО против нормы: ОР 1,026; 95 % ДИ 0,778–1,351; $p = 0,858$ SO <i>versus</i> normal: HR 1,026; 95 % CI 0,778–1,351; $p = 0,858$	СО против нормы: ОР 1,395; 95 % ДИ 1,067–1,822; $p = 0,015$ SO <i>versus</i> normal: HR 1,395; 95 % CI 1,067–1,822; $p = 0,015$	Нет данных No data
N. Yabusaki и соавт., 2016 [30] N. Yabusaki et al., 2016 [30]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет корреляции между общей выживаемостью, СМИ и VFA ($p = 0,72$; $p = 0,34$ соответственно) No correlation between overall survival, SMI and VFA ($p = 0,72$; $p = 0,34$, respectively)	Нет данных No data
W.P.M. Dijksterhuis и соавт., 2019 [27] W.P.M. Dijksterhuis et al., 2019 [27]	Нет данных No data	Нет данных No data	СО против нормы: ОР 0,61; 95 % ДИ 0,32–1,16; $p = 0,133$ SO <i>versus</i> normal: HR 0,61; 95 % CI 0,32–1,16; $p = 0,133$	СО против нормы: ОР 0,88; 95 % ДИ 0,50–1,54; $p = 0,656$ SO <i>versus</i> normal: HR 0,88; 95 % CI 0,50–1,54; $p = 0,656$	Нейропатия II–IV степени (СО против нормы: ОШ 3,82; 95 % ДИ 1,20–12,18; $p = 0,024$); токсичность III–IV степени (СО против нормы: ОШ 1,19; 95 % ДИ 0,39–3,60; $p = 0,760$) Grade II–IV neuropathy (SO <i>versus</i> normal: OR 3,82; 95 % CI 1,20–12,18; $p = 0,024$); grade III–IV toxicity (SO <i>versus</i> normal: OR 1,19; 95 % CI 0,39–3,60; $p = 0,760$)

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

1	2	3	4	5	6
P. Ananda- vaidvelan и соавт., 2016 [40] P. Ananda- vaidvelan et al., 2016 [40]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	ДЛТ (СО против нормы: ОР 5,54; 95 % ДИ 1,12–27,44; $p = 0,04$) DLT (SO versus normal: OR 5.54; 95 % CI 1.12–27.44; $p = 0.04$)
G. Malietzis и соавт., 2016 [31] G. Malietzis et al., 2016 [31]	Степень $\geq$ III – 14 (СО – 22; без СО – 13; $p = 0,019$) Grade $\geq$ III – 14 (SO – 22; without SO – 13; $p = 0.019$)	30-дневная – 1,2 (СО – 9; без СО – 0,4; $p < 0,001$) 30-day – 1.2 (SO – 9; without SO – 0.4; $p < 0.001$)	СО против нормы: ОР 1,73; 95 % ДИ 0,81–3,68; $p = 0,161$ SO versus normal: HR 1.73; 95 % CI 0.81–3.68; $p = 0.161$	СО против нормы: ОР 1,88; 95 % ДИ 0,82–3,26; $p = 0,067$ SO versus normal: HR 1.88; 95 % CI 0.82–3.26; $p = 0.067$	Нет данных No data
B.A. Grotenhuis и соавт., 2016 [32] B.A. Grotenhuis et al., 2016 [32]	Общий уровень осложнений: СО – 55; SN – 56; $p = 0,82$ Overall complication level: SO – 55; SN – 56; $p = 0.82$	Внутрибольничная: СО – 7; SN – 12; $p = 0,52$ In-hospital: SO – 7; SN – 12; $p = 0.52$	Медиана: СО – 23 мес; SN – 22 мес; $p = 0,35$ Median: SO – 23 months; SN – 22 months; $p = 0.35$	Медиана: СО – 25 мес; SN – 22 мес; $p = 0,56$ Median: SO – 25 months; SN – 22 months; $p = 0.56$	Нет данных No data
M. Sandini и соавт., 2016 [33] M. Sandini et al., 2016 [33]	Степень $\geq$ III – 33,9 (СО против нормы: ОР 3,20; 95 % ДИ 1,35–7,6; $p = 0,008$) Grade $\geq$ III – 33.9 (SO versus normal: HR 3.20; 95 % CI 1.35–7.6; $p = 0.008$)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
S. Dalal и соавт., 2012 [41] S. Dalal et al., 2012 [41]	Нет данных No data	СО против нормы: ОР 1,808; 95 % ДИ 0,937–3,650; $p = 0,054$ SO versus normal: HR 1.808; 95 % CI 0.937–3.650; $p = 0.054$	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
N. Pecorelli и соавт., 2016 [34] N. Pecorelli et al., 2016 [34]	Панкреатический свищ – 23,8 (среднее отношение VFA/TAMA 3,12; $p = 0,002$) Pancreatic fistula – 23.8 (mean VFA/TAMA ratio 3.12; $p = 0.002$)	60-дневная – 5,9 (СО против нормы: ОР 6,76; 95 % ДИ 2,41–18,99; $p < 0,001$) 60-day – 5.9 (SO versus normal: HR 6.76; 95 % CI 2.41–18.99; $p < 0.001$)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
S. Itoh и соавт., 2016 [35] S. Itoh et al., 2016 [35]	Нет данных No data	Нет данных No data	СО против нормы: ОР 5,26; 95 % ДИ 2,03–13,8; $p < 0,001$ SO versus normal: HR 5.26; 95 % CI 2.03–13.8; $p < 0.001$	СО против нормы: ОР 2,58; 95 % ДИ 1,17–5,52; $p = 0,019$ SO versus normal: HR 2.58; 95 % CI 1.17–5.52; $p = 0.019$	Нет данных No data

Окончание табл. 3
End of table 3

1	2	3	4	5	6
L.D. Juez и соавт., 2023 [36] L.D. Juez et al., 2023 [36]	Степень ≥III (СО против нормы: ОШ 2,82 (1,1–7,1); $p = 0,028$) Grade ≥III (SO versus normal: OR 2.82 (1.1–7.1); $p = 0.028$)	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
J. Kim и соавт., 2021 [37] J. Kim et al., 2021 [37]	Нет данных No data	СО против нормы: ОР 2,608; 95 % ДИ 1,313–5,179 SO versus normal: HR 2.608; 95 % CI 1.313–5.179	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; СМЖ – скелетно-мышечный индекс; VFA – площадь висцеральной жировой ткани; NN – без саркопении и ожирения; СО – саркопеническое ожирение; NO – ожирение без саркопении; SN – саркопения без ожирения; ДЛТ – дозолимитирующая токсичность; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.
Note. BMI – body mass index; SMI – skeletal muscle mass index; VFA – visceral fat area; NN – non-sarcorenic obese; NO – non-sarcorenic obese; SN – sarcorenic non-obese; DLT – dose-limiting toxicity; OR – odds ratio; HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

Саркопеническое ожирение и токсичность химиотерапии

В 4 исследованиях изучалась корреляция между СО и результатами лекарственной противоопухолевой терапии (см. табл. 3) [27–29, 40]. В исследование W.P.M. Dijksterhuis и соавт. включены пациенты с метастатическими опухолями пищевода и желудка, получавшие лекарственную противоопухолевую терапию по схеме CapOx [27]. С. Palmela и соавт. оценивали группу пациентов с местнораспространенными опухолями желудка, получавших неoadъювантную химиотерапию, а Р. Anandavadivelan и соавт. – аналогичную группу с опухолями пищевода [28, 40]. В работе J.K. Kays оценивали влияние состава тела на лечение больных с опухолями поджелудочной железы по схеме FOLFIRINOX [29].

Частота СО у пациентов в исследованиях варьировала от 10 [28] до 20 % [27]. О токсичности химиотерапии сообщалось в 3 исследованиях [27, 28, 40]. Оценивались гематологическая, гастроинтестинальная токсичность и периферическая нейропатия. С. Palmela и соавт. и Р. Anandavadivelan и соавт. в качестве критерия токсичности применяли дозолимитирующую токсичность [28, 40]. Другим критерием была токсичность ≥III степени во время 1-го цикла химиотерапии [27]. Во всех исследованиях показана статистически значимая разница в частоте токсичности между пациентами с СО и без него. В 1 исследовании также продемонстрировано, что СО связано со снижением общей выживаемости у пациентов, получавших системную химиотерапию [28].

Риск предвзятости

Риск предвзятости оценивали по шкале NOS (табл. 4). В 13 исследованиях выявлен низкий риск предвзятости, в 8 – средний, в 3 – высокий.

Обсуждение

Злокачественные опухоли ЖКТ занимают значимое место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Это связано с различными факторами, включая позднюю диагностику, отсутствие скрининга для многих типов опухолей и наличие большого числа значимых сопутствующих заболеваний у пациентов, получающих комбинированное или комплексное противоопухолевое лечение. Этим обусловлена необходимость поиска прогностических факторов, влияющих на лечение больных с опухолями ЖКТ [1, 6, 9]. СО представляется актуальным прогностическим фактором, влияющим на ближайшие и отдаленные результаты лечения у пациентов с опухолями ЖКТ. В данном систематическом обзоре мы стремились оценить клиническую ценность диагностики СО у онкологических пациентов с опухолями ЖКТ, перенесших оперативное лечение и/или химиотерапию.

Распространенность СО в исследованиях, включенных в систематический обзор, варьировала от 2,6 [24]

Таблица 4. Оценка риска предвзятости с помощью шкалы NOS для когортных исследований
Table 4. Evaluation of risk of bias using the NOS scale for cohort studies

Авторы, год Authors, year	1 – Является ли когорта репрезентативной? 1 – Is the cohort representative?	1 – Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта? 1 – How the cohort was selected?	1 – Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора? 1 – How exposure of the studied factor was asserted?	1 – Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования? 1 – Was the absence of the outcome of interest confirmed at the start of the study?	2 – Являются ли сравнимые сопоставимыми? 2 – Are the study cohorts comparable?	3 – Какой источник информации об исходах использовался? 3 – What source of outcomes was used?	3 – Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов? 3 – Was the duration of observation sufficient for appearance of outcomes of interest?	3 – Каково было выделение пациентов? 3 – What was patient dropout rate?	Риск предвзятости Risk of bias
N. Lou и соавт., 2017 [38] N. Lou et al., 2017 [38]	+	+		+	+		+	+	Низкий Low
W.T. Zhang и соавт., 2018 [39] W.T. Zhang et al., 2018 [39]	+	+		+	+	+	+	+	Низкий Low
V. Rodrigues и соавт., 2021 [19] V. Rodrigues et al., 2021 [19]	+	+					+	+	Средний Intermediate
C. Palmela и соавт., 2017 [28] C. Palmela et al., 2017 [28]	+	+	+				+	+	Средний Intermediate
E.S. Gruber и соавт., 2019 [20] E.S. Gruber et al., 2019 [20]	+	+				+	+	+	Средний Intermediate
B.H. Tan и соавт., 2009 [23] B.H. Tan et al., 2009 [23]	+	+	+		+		+		Низкий Low
Y.C. Peng и соавт., 2021 [24] Y.C. Peng et al., 2021 [24]	+	+	+					+	Высокий High

Продолжение табл. 4
Continuation of table 4

Авторы, год Authors, year	1 – Является ли когорта репрезентативной? 1 – Is the cohort representative?	1 – Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта? 1 – How the cohort was selected?	1 – Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора? 1 – How exposure of the studied factor was asserted?	1 – Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования? 1 – Was the absence of the outcome of interest confirmed at the start of the study?	2 – Являются ли сравнимые сопоставимыми? 2 – Are the study cohorts comparable?	3 – Какой источник информации об исходах использовался? 3 – What source of outcomes was used?	3 – Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов? 3 – Was the duration of observation sufficient for appearance of outcomes of interest?	3 – Какое было выделение пациентов? 3 – What was patient dropout rate?	Риск предвзятости Risk of bias
K.E. Rollins и соавт., 2016 [25] K.E. Rollins et al., 2016 [25]	+	+	+						Высокий High
J.K. Kays и соавт., 2018 [29] J.K. Kays et al., 2018 [29]	+	+	+		+	+	+	+	Низкий Low
T.M. Lodewick и соавт., 2015 [21] T.M. Lodewick et al., 2015 [21]	+	+	+	+	+	+	+	+	Низкий Low
B.J. Caan и соавт., 2017 [22] B.J. Caan et al., 2017 [22]	+	+	+		+	+		+	Низкий Low
N. Charette и соавт., 2019 [42] N. Charette et al., 2019 [42]	+	+	+		+		+	+	Низкий Low
J.S. Han и соавт., 2020 [26] J.S. Han et al., 2020 [26]	+	+	+					+	Высокий High
N. Yabusaki и соавт., 2016 [30] N. Yabusaki et al., 2016 [30]	+	+	+		+	+	+	+	Низкий Low

Продолжение табл. 4
Continuation of table 4

Авторы, год Authors, year	1 – Является ли когорта репрезентативной? 1 – Is the cohort representative?	1 – Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта? 1 – How the cohort was selected?	1 – Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора? 1 – How exposure of the studied factor was asserted?	1 – Было ли подтверждено отсутствие исхода в начале исследования? 1 – Was the absence of the outcome of interest confirmed at the start of the study?	2 – Являются ли сравнимые сопоставимыми? 2 – Are the study cohorts comparable?	3 – Какой источник информации об исходах использовался? 3 – What source of outcomes was used?	3 – Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов? 3 – Was the duration of observation sufficient for appearance of outcomes of interest?	3 – Каково было выделение пациентов? 3 – What was patient dropout rate?	Риск предвзятости Risk of bias
W.P.M. Dijksterhuis и соавт., 2019 [27] W.P.M. Dijksterhuis et al., 2019 [27]	+	+	+	+	+	+	+	+	Низкий Low
P. Anandavandivelan и соавт., 2016 [40] P. Anandavandivelan et al., 2016 [40]	+	+					+	+	Средний Intermediate
G. Malietzis и соавт., 2016 [31] G. Malietzis et al., 2016 [31]	+	+	+			+	+	+	Низкий Low
B.A. Grotenhuis и соавт., 2016 [32] B.A. Grotenhuis et al., 2016 [32]	+	+	+		+	+	+	+	Низкий Low
M. Sandini и соавт., 2016 [33] M. Sandini et al., 2016 [33]	+	+				+	+	+	Средний Intermediate
S. Dalal и соавт., 2012 [41] S. Dalal et al., 2012 [41]	+	+	+				+	+	Средний Intermediate

Окончание табл. 4
End of table 4

Авторы, год Authors, year	1 – Является ли когорта репрезентативной? 1 – Is the cohort representative?	1 – Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта? 1 – How the cohort was selected?	1 – Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора? 1 – How exposure of the studied factor was asserted?	1 – Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования? 1 – Was the absence of the outcome of interest confirmed at the start of the study?	2 – Являются ли сравнимые сопоставимыми? 2 – Are the study cohorts comparable?	3 – Какой источник информации об исходах использовался? 3 – What source of outcomes was used?	3 – Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов? 3 – Was the duration of observation sufficient for appearance of outcomes of interest?	3 – Какое было выделение пациентов? 3 – What was patient dropout rate?	Риск предвзятости Risk of bias
N. Pirelli и соавт., 2016 [34] N. Pirelli et al., 2016 [34]	+	+		+			+	+	Средний Intermediate
S. Itoh и соавт., 2016 [35] S. Itoh et al., 2016 [35]		+	+				+	+	Средний Intermediate
L.D. Juez и соавт., 2023 [36] L.D. Juez et al., 2023 [36]	+	+	+			+	+	+	Низкий Low
J. Kim и соавт., 2021 [37] J. Kim et al., 2021 [37]	+	+				+	+	+	Средний Intermediate

Примечание. 1 – формирование групп; 2 – сопоставимость групп; 3 – оценка экспозиции. Низкий риск предвзятости: 3–4 балла в категории формирования групп И 1 балл в категории сопоставимости групп И 2–3 балла в категории оценки экспозиции. Средний риск предвзятости: 2 балла в категории формирования групп И/ИЛИ 0–1 балл в категории сопоставимости групп ИЛИ 2–3 балла в категории оценки экспозиции. Высокий риск предвзятости: 0–1 балл в категории формирования групп ИЛИ 0–1 балл в категории оценки экспозиции.

Note. 1 – group selection; 2 – group comparability; 3 – exposure assessment. Low risk of bias: 3–4 points in the group selection category AND 1 point in the group comparability category AND 2–3 points in the exposure assessment category. Intermediate risk of bias: 2 points in the group selection category AND/OR 0–1 point in the group comparability category OR 2–3 points in the exposure assessment category. High risk of bias: 0–1 points in the group selection category OR 0–1 points in the exposure assessment category.

до 51 % [42]. Такая разница связана с использованием различных методов диагностики и пороговых значений для оценки состава тела.

Наиболее часто используемые значения СМИ ($\leq 52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ у мужчин и $\leq 38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ у женщин) разработаны авторами из Канады на популяции пациентов «западного типа» [16]. В 2013 г. L. Martin и соавт. расширили данные критерии, определив пороговые значения СМИ для саркопении в зависимости от пола и ИМТ [43]. Данные пороговые значения были применимы для западного населения и, вероятно, не представлялись актуальными для других этнических групп, например для азиатской популяции. Поэтому позднее были установлены пороговые значения для азиатской популяции онкологических больных. Например, N. Fujiwara и соавт. провели общенациональное японское исследование, проанализировали данные пациентов с различными стадиями гепатоцеллюлярной карциномы и предположили, что СМИ $< 36,2 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $< 29,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин более применимы для азиатского населения [44]. Эти пороговые значения позднее были подтверждены I.C. Wu и соавт. в качестве независимых факторов прогноза выживаемости для пациентов из Тайваня со злокачественными опухолями поджелудочной железы [45]. C.L. Zhuang и соавт. определили диагностические пороговые значения саркопении для пациентов с раком желудка из Китая ($\leq 40,8 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $\leq 34,9 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин) [46]. Эти пороговые значения использовались в 2 исследованиях [38, 39]. В целом пороговые значения саркопении у азиатского населения представляются менее валидированными, что затрудняет включение исследований из Китая, Японии и Кореи в метаанализ.

Критерии диагностики ожирения также сильно варьировали среди работ (ИМТ от $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ (7 исследований) до $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ (5 исследований) и даже $\geq 23 \text{ кг}/\text{м}^2$ (1 исследование)). Различные показатели VFA, общей площади жировой ткани и ее процентного содержания в организме применялись в других 9 исследованиях. Столь широкий разброс вносит огромный вклад в риск предвзятости, неоднозначные клинические результаты и делает невозможным проведение метаанализа исследований.

В 4 исследованиях сообщалось о преимуществах дополнительного перорального питания для предотвращения истощения скелетной мускулатуры [19, 20, 27, 38]. Однако в этих работах не оценивалось его влияние на послеоперационные результаты, выживаемость или токсичность химиотерапии. E.S. Gruber и соавт.

отметили, что пациенты с СО с меньшей вероятностью будут отнесены к категории высокого риска, в связи с чем не получают послеоперационную нутритивную поддержку [20]. Однако авторы 2 исследований предполагают, что одной диетотерапии недостаточно для увеличения массы скелетной мышечной ткани и, как следствие, снижения отрицательного влияния СО на результаты лечения пациентов с опухолями ЖКТ [27, 30]. Подготовка таких больных к проведению противоопухолевого лечения должна быть мультимодальной и включать не только нутритивную поддержку, но и комплекс физических упражнений. Подготовка больных к лечению, направленная на коррекцию функциональных нарушений пациента, называется преабилитацией [47]. Она включает не только диетотерапию, но и лечебную физкультуру и психологическую поддержку. Только в 1 из включенных в обзор исследований описывалась концепция преабилитации и сообщалось, что она может улучшить физиологические и метаболические резервы пациентов перед хирургическим вмешательством [31].

Заключение

В настоящее время СО определяется как комплексный синдром, который может вносить вклад в развитие и прогрессирование социально значимых заболеваний. В нескольких систематических обзорах проведена попытка анализировать связь СО с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с разными видами рака: увеличением числа хирургических осложнений при колоректальном раке и риска смерти при раке поджелудочной железы (риск смерти был в 1,4 раза выше у пациентов с саркопенией и в 2 раза выше при СО). Однако внятного и четкого алгоритма при СО из данных литературы пока получить не удалось.

Поскольку активный интерес к данной дефиниции проявлен в последние 10 лет, подходы к диагностике, влиянию СО на развитие рака требуют дальнейшего, более детального изучения. Доступные данные литературы показали, что характер распределения жировой ткани при СО позволяет получить дополнительную информацию для стратификации рисков и прогнозирования исходов заболевания у таких пациентов. Необходимо проведение крупномасштабных клинических исследований, ориентированных на выделение диагностических критериев фенотипов СО (висцерального и подкожного). Это, в свою очередь, может обеспечить персонализированный подход к терапии и профилактике злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing* 2019; 48(1):16–31]. *Age Ageing* 2019;48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afz046
- Devriese J., Beels L., Van De Wiele C. et al. Preclinical validation of automated dual-energy X-ray absorptiometry and computed tomography-based body composition measurements. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;60(1):40–7.
- Ibrahim K., May C., Patel H.P. et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud* 2016;2:27. DOI: 10.1186/s40814-016-0067-x
- Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O. et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* 2016;16(1):170. DOI: 10.1186/s12877-016-0349-4
- Buckinx F., Landi F., Cesari M. et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):269–78. DOI: 10.1002/jcsm.12268
- Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Batsis J.A., Sahakyan K.R., Rodriguez-Escudero J.P. et al. Normal weight obesity and functional outcomes in older adults. *Eur J Intern Med* 2014;25(6):517–22. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.008
- Harimoto N., Shirabe K., Yamashita Y.I. et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013;100(11):1523–30. DOI: 10.1002/bjs.9258
- Hanaoka M., Yasuno M., Ishiguro M. et al. Morphologic change of the psoas muscle as a surrogate marker of sarcopenia and predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(6):847–56. DOI: 10.1007/s00384-017-2773-0
- Obesity and overweight. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 01.04.2020).
- Sweigert P.J., Chen C., Fahmy J.N. et al. Association of obesity with postoperative outcomes after proctectomy. *Am J Surg* 2020;220(4):1004–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.03.028
- Kroenke C.H., Neugebauer R., Meyerhardt J. et al. Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1137–45. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0732
- Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts* 2022;15(3):321–35. DOI: 10.1159/000521241
- Prado C.M., Lieffers J.R., McCargar L.J. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):629–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264–9, W64. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- Wells G.A., Shea B., O’Connell D. et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analysis. Ottawa Hospital Research Institute: University of Ottawa, 2001. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed 15.08.2018).
- Rodrigues V., Landi F., Castro S. et al. Is sarcopenic obesity an indicator of poor prognosis in gastric cancer surgery? A cohort study in a western population. *J Gastrointest Surg* 2021;25(6):1388–403. DOI: 10.1007/s11605-020-04716-1
- Gruber E.S., Jomrich G., Tamandl D. et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One* 2019;14(5):e0215915. DOI: 10.1371/journal.pone.0215915
- Lodewick T.M., van Nijnatten T.J., van Dam R.M. et al. Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases? *HPB (Oxford)* 2015;17(5):438–46. DOI: 10.1111/hpb.12373
- Caan B.J., Meyerhardt J.A., Kroenke C.H. et al. Explaining the obesity paradox: the association between body composition and colorectal cancer survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(7):1008–15. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0200
- Tan B.H., Birdsell L.A., Martin L. et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(22):6973–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1525
- Peng Y.C., Wu C.H., Tien Y.W. et al. Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy. *Eur Radiol* 2021;31(4):2472–81. DOI: 10.1007/s00330-020-07294-7
- Rollins K.E., Tewari N., Ackner A. et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr* 2016;35(5):1103–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.08.005
- Han J.S., Ryu H., Park I.J. et al. Association of body composition with long-term survival in non-metastatic rectal cancer patients. *Cancer Res Treat* 2020;52(2):563–72. DOI: 10.4143/crt.2019.249
- Dijksterhuis W.P.M., Puijthuis M.J., van der Woude S.O. et al. Association between body composition, survival, and toxicity in advanced esophagogastric cancer patients receiving palliative chemotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(1):199–206. DOI: 10.1002/jcsm.12371
- Palmela C., Velho S., Agostinho L. et al. Body composition as a prognostic factor of neoadjuvant chemotherapy toxicity and outcome in patients with locally advanced gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2017;17(1):74–87. DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e8
- Kays J.K., Shahda S., Stanley M. et al. Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(4):673–84. DOI: 10.1002/jcsm.12307
- Yabusaki N., Fujii T., Yamada S. et al. Adverse impact of low skeletal muscle index on the prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int J Surg* 2016;30:136–42. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.04.049
- Maliotzis G., Currie A.C., Athanasiou T. et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2016;103(5):572–80. DOI: 10.1002/bjs.10075
- Grotenhuis B.A., Shapiro J., van Adrichem S. et al. Sarcopenia/muscle mass is not a prognostic factor for short- and long-term

- outcome after esophagectomy for cancer. *World J Surg* 2016;40(11):2698–704. DOI: 10.1007/s00268-016-3603-1
33. Sandini M., Bernasconi D.P., Fior D. et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016;32(11-12):1231–7. DOI: 10.1016/j.nut.2016.04.002
 34. Pecorelli N., Carrara G., De Cobelli F. et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg* 2016;103(4):434–42. DOI: 10.1002/bjs.10063
 35. Itoh S., Yoshizumi T., Kimura K. et al. Effect of sarcopenic obesity on outcomes of living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2016;36(6):3029–34.
 36. Juez L.D., Priego P., Bajawi M. et al. Impact of sarcopenic obesity on long-term cancer outcomes and postoperative complications after gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2023;27(1):35–46. DOI: 10.1007/s11605-022-05492-w
 37. Kim J., Han S.H., Kim H.I. Detection of sarcopenic obesity and prediction of long-term survival in patients with gastric cancer using preoperative computed tomography and machine learning. *J Surg Oncol* 2021;124(8):1347–55. DOI: 10.1002/jso.26668
 38. Lou N., Chi C.H., Chen X.D. et al. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(1):188–95. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.09.006
 39. Zhang W.T., Lin J., Chen W.S. et al. Sarcopenic obesity is associated with severe postoperative complications in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a prospective study. *J Gastrointest Surg* 2018;22(11):1861–9. DOI: 10.1007/s11605-018-3835-5
 40. Anandavadevelan P., Brismar T.B., Nilsson M. et al. Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin Nutr* 2016;35(3):724–30. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.011
 41. Dalal S., Hui D., Bidaut L. et al. Relationships among body mass index, longitudinal body composition alterations, and survival in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving chemoradiation: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(2):181–91. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.09.010
 42. Charette N., Vandeputte C., Ameye L. et al. Prognostic value of adipose tissue and muscle mass in advanced colorectal cancer: a post hoc analysis of two non-randomized phase II trials. *BMC Cancer* 2019;19(1):134. DOI: 10.1186/s12885-019-5319-8
 43. Martin L., Birdsall L., Macdonald N. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539–47. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2722
 44. Fujiwara N., Nakagawa H., Kudo Y. et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015;63(1):131–40. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.031
 45. Wu I.C., Lin C.C., Hsiung C.A. et al. Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: a pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14 Suppl 1:52–60. DOI: 10.1111/ggi.12193
 46. Zhuang C.L., Huang D.D., Pang W.Y. et al. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(13):e3164. DOI: 10.1097/MD.0000000000003164
 47. Minnella E.M., Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):919–26. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.016

Вклад авторов

T.C. Болдырева: систематический поиск в базах данных, анализ полученных данных, написание текста статьи;

B.K. Лядов: разработка алгоритма систематического поиска, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

T.S. Boldyreva: systematic search in the databases, data analysis, article writing;

V.K. Lyadov: development of the algorithm of systematic search, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

T.C. Болдырева / T.S. Boldyreva: <https://orcid.org/0000-0003-4174-6637>

B.K. Лядов / V.K. Lyadov: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.08.2024. Принята к публикации: 16.09.2024. Опубликовано онлайн: 30.12.2024.

Article submitted: 12.08.2024. Accepted for publication: 16.09.2024. Published online: 30.12.2024.

Случай длительного применения деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли кости

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, Л.Н. Ващенко, А.А. Барашев, Н.М. Тихановская

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

Контакты: Любовь Юрьевна Владимирова lubovurievna@gmail.com

Гигантоклеточная опухоль кости – локально-агрессивное первичное новообразование кости, поражающее преимущественно пациентов в возрасте 20–50 лет. В этой опухоли неопластические стромальные клетки обладают фенотипом незрелых остеобластов, синтезирующих различные цитокины и молекулярные факторы, приводящие к чрезмерной активации остеокластогенеза и усилению остеолиза. При неоперабельном или диссеминированном заболевании рекомендовано длительное лечение деносумабом.

Представлен клинический случай длительного лечения деносумабом исходно генерализованной гигантоклеточной опухоли правой седалищной кости с метастазами в легкие. Стабилизация процесса впервые зафиксирована через 3 мес после начала терапии и сохраняется по настоящее время. Пациентка переведена на поддерживающий режим спустя 3 года после начала лечения. Лечение не сопровождалось нежелательными явлениями, характерными для остеомодификаторов.

Длительное применение деносумаба позволило эффективно контролировать опухолевый процесс и сохранить удовлетворительное качество жизни пациентки. Переход на поддерживающий режим введения деносумаба не сопровождался снижением эффективности лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, длительное лечение

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Ващенко Л.Н. и др. Случай длительного применения деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли кости. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):49–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-49-54>

A case of long-term use of denosumab for giant cell tumor of bone

Lyubov Yu. Vladimirova, Nataliya A. Abramova, Larisa N. Vashchenko, Artem A. Barashev, Natalya M. Tikhonovskaya

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

Contacts: Lyubov Yurievna Vladimirova lubovurievna@gmail.com

Giant cell tumor of bone is a locally aggressive primary bone neoplasm affecting patients aged 20–50 years. Neoplastic stromal cells have a phenotype of immature osteoblasts synthesizing various cytokines and molecular factors leading to excessive activation of osteoclastogenesis and increased osteolysis in giant cell tumor of bone. Long-term treatment with denosumab is recommended for unresectable or disseminated disease.

A clinical case of long-term treatment with denosumab of initially generalized giant cell tumor of the right ischial bone with metastases to the lungs is presented. Stabilization of the process was first recorded 3 months after the start of therapy and has been maintained to date. The patient was transferred to a maintenance regimen 3 years after the start of treatment. The treatment was not accompanied by adverse events characteristic of bone-modifying agents.

Long-term use of denosumab allowed effective control of the tumor process and maintenance of satisfactory quality of life of the patient. Maintenance regimen of denosumab administration was not accompanied by a decrease in treatment effectiveness.

Keywords: giant cell tumor of bone, denosumab, long-term treatment

For citation: Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Vashchenko L.N. et al. A case of long-term use of denosumab for giant cell tumor of bone. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):49–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-49-54>

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКОК) — локально-агрессивное первичное новообразование кости, состоящее из гигантских многоядерных клеток, по своей природе представляющих остеокласты, и неопластических одноклеточных стромальных клеток, которые обладают характеристиками предшественников остеобластов. Вопреки бытовавшему ранее мнению исследователей, рассматривавших данную опухоль как доброкачественное новообразование, согласно современным представлениям и классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г., ГКОК считается потенциально агрессивным процессом. До 80 % таких опухолей возникают у пациентов в возрасте 20–50 лет с пиком заболеваемости на 3-м десятилетии жизни [1]. Злокачественные формы ГКОК составляют до 10–30 % случаев, могут быть первичными или рецидивными после лечения доброкачественных форм. Метастазирование для ГКОК нехарактерно (2–3 % случаев), но если оно происходит, то гематогенным путем и преимущественно в легкие [2, 3]. У большинства пациентов с метастазами гигантоклеточной опухоли (ГКО) в легкие клиническое течение заболевания соответствует доброкачественному характеру (доброкачественная имплантация опухоли в легкие) [3]. Общая выживаемость больных с метастазами ГКО в легких в течение 7 лет составляет 86,9 % [4, 5].

Молекулярные патогенетические механизмы формирования ГКОК обуславливают эффективность таргетного остеомодифицирующего препарата деносумаба, представляющего собой полностью человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B). Связывание RANK-лиганда с RANK приводит к инициации остеокластогенеза, активации зрелых остеокластов и в итоге к разрушению кости. Связываясь с RANK-лигандом, деносумаб блокирует его взаимодействие с RANK, уменьшая в результате костную резорбцию и увеличивая массу и прочность кости [6].

При неоперабельном и/или диссеминированном заболевании рекомендовано длительное лечение деносумабом [7, 8]. Безопасность такого лечения не вполне изучена. Имеются данные, показывающие возрастающий риск токсичности после 2 лет лечения деносумабом, в частности увеличение риска остеонекроза нижней челюсти [9, 10]. Есть данные об атипичных переломах на фоне применения деносумаба [10, 11]. Вместе с тем в среднем через 8 (7–15) мес после прекращения терапии деносумабом, по разным данным, у 26–40 % пациентов ГКОК прогрессируют [2, 12]. Ряд исследователей указывают на возможность перехода на поддерживающий режим применения деносумаба после достижения стабилизации процесса [10, 13, 14], но такие публикации немногочисленны и данный режим не рекомендован в общей характеристике лекарственного препарата

деносумаб. Приведенный нами клинический пример длительного лечения ГКОК демонстрирует эффективность и безопасность подобного подхода.

Клинический случай

Пациентка Г., 42 лет, обратилась в НМИЦ онкологии с жалобами на наличие опухоли плотной консистенции на внутренней поверхности правого бедра. По результатам спиральной компьютерной томографии выявлены опухоль седалищной кости справа $10,0 \times 9,0 \times 8,8$ см, резко деформирующая кость с деструкцией кортикального слоя, и множественные метастатические очаги до 1,4 см в легких с обеих сторон (рис. 1). По данным трепанобиопсии образования, гистологического анализа — ГКО. Установлен диагноз: ГКО правой седалищной кости с метастазами в легкие cT2N0M1a, ST IV. Данных о сопутствующей патологии не выявлено.

На 1-м этапе выполнены видеоторакоскопия справа и атипичная резекция верхней доли правого легкого, что позволило гистологически подтвердить метастазы ГКОК в легкие (рис. 2).

С ноября 2018 г. начата терапия деносумабом 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней. При контрольной спиральной компьютерной томографии через 3 мес в визуализируемой легочной ткани с обеих сторон выявлены метастатические очаги до 1,7 см, преимущественно кальцинированные (в динамике число и размеры прежние, появление кальциноза), опухоль правой седалищной кости $8,4 \times 9,9 \times 7,1$ см (в динамике умеренно выраженные признаки частичного склерозирования при незначительном сокращении размеров); эффект — стабилизация процесса согласно критериям RECIST 1.1 (сохраняется до настоящего времени).

После 12 введений деносумаба по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), выявлены признаки умеренного сегментарного накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в структуре объемного образования правой седалищной кости, метаболически неактивные метастазы в легких, размеры образований прежние, сохраняется стабилизация процесса. Продолжено лечение деносумабом в прежнем режиме. После 42 введений деносумаба в режиме 120 мг 1 раз в 28 дней в июне 2022 г. у пациентки возникли боли в правом боку и поясничной области по типу колики. По данным ультразвукового исследования выявлены холестаз и признаки мочекаменной болезни, уровень креатинина составлял 95 мкмоль/л, клиренс креатинина — 107 мл/мин. В связи с возникновением нежелательных явлений, которые могут быть связаны с деносумабом, хотя и не описаны в качестве побочных эффектов в инструкции по применению препарата, больная переведена на поддерживающий режим с введением деносумаба в дозе 120 мг 1 раз в 3 мес. До настоящего времени пациентка получает терапию деносумабом более 5 лет. По данным последнего обследования в январе 2024 г. с помощью ПЭТ-КТ сохраняется стабилизация процесса согласно критериям

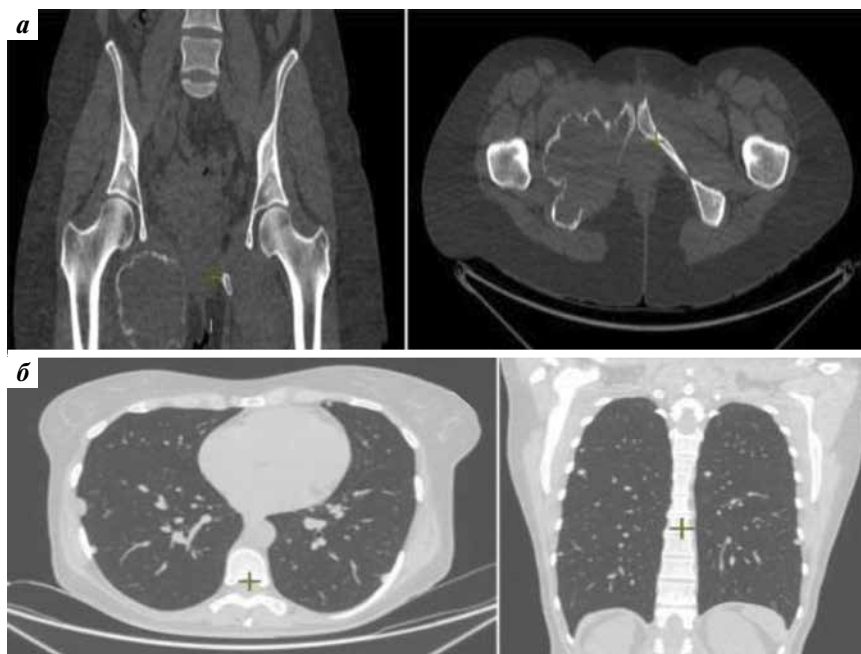


Рис. 1. Компьютерные томограммы пациентки до начала лечения деносумабом опухоли правой седалищной кости (а) и метастазов в легких (б)
Fig. 1. Computed tomography scans of the patient before treatment with denosumab for a tumor of the right ischium (a) and metastases to the lungs (b)

RECIST 1.1 (рис. 3). Уровень общего кальция в пределах нормы. Нежелательных явлений, которые могли быть связаны с деносумабом, более не отмечалось.

На мультидисциплинарном консилиуме обсуждалась возможность хирургического лечения первичной опухоли, но от этой тактики отказались ввиду неизбежной ин-

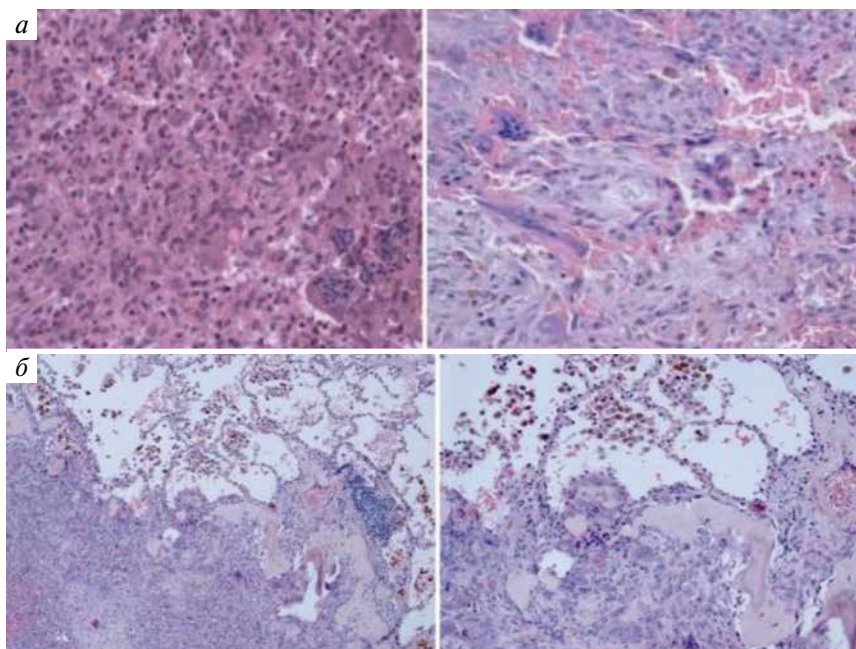


Рис. 2. Гистологические препараты гигантоклеточной опухоли правой седалищной кости (а) и метастаза гигантоклеточной опухоли в ткани легкого с участками кровоизлияний и гемосидероза (б)

Fig. 2. Giant cell tumor in a trephine biopsy specimen of a tumor of the right ischium (a), metastasis of giant cell tumor in lung tissue with areas of hemorrhage and hemosiderosis (b)

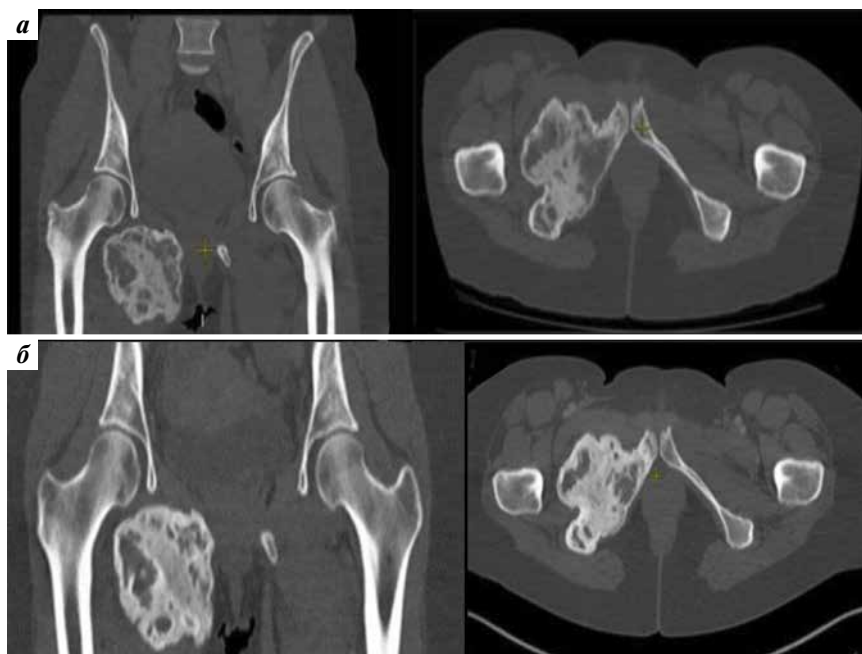


Рис. 3. Компьютерные томограммы пациентки после 3 мес лечения деносумабом (а) и в январе 2024 г. (б)

Fig. 3. Computed tomography scans of the patient after 3 months of treatment with denosumab (a) and in January 2024 (b)

валидации пациентки. Возможных нежелательных явлений при применении остеомодифицирующих агентов на фоне длительной терапии препаратом не отмечено. Стабилизация процесса впервые зафиксирована через 3 мес после начала терапии и сохраняется по настоящее время (март 2024 г.). Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает.

Обсуждение

И в клинических исследованиях, и на практике деносумаб демонстрирует эффективность при ГКОК благодаря механизму действия, блокирующему пролиферацию данной опухоли. Тем не менее публикации, посвященные этому новообразованию, немногочисленны, и в них анализируются, как правило, небольшие группы пациентов или отдельные клинические случаи. В наиболее масштабном открытом исследовании II фазы NCT00680992 ($n = 532$) в результате лечения рецидивирующей и неоперабельной ГКОК деносумабом у 65 % пациентов наблюдался объективный ответ опухоли, у 99 % — контроль заболевания, отмечено быстрое и клинически значимое облегчение боли. Препарат хорошо переносился пациентами при длительном применении, нежелательные явления согласовывались с известным профилем безопасности. Тем не менее в среднем через 8 (7–15) мес после прекращения введения деносумаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [12].

Один из подходов к минимизации нежелательных явлений деносумаба у пациентов, требующих длительного лечения, — снижение частоты приема после до-

стижения стабилизации процесса (9–12 мес приема деносумаба или даже меньше). В клиническом исследовании II фазы показано, что при введении деносумаба 1 раз в 3 мес не наблюдалось выраженного снижения костной резорбции, как при ежемесячном применении [12]. Однако эти результаты получены у пациентов, которые еще не достигли стабилизации. С.У. Jiang и соавт. сообщают об успешном применении деносумаба в 12-недельном режиме в качестве поддерживающей терапии [15]. В анализе Е. Nakata и соавт. показано, что деэскалация дозы деносумаба после 12 мес стандартного 4-недельного лечения до 8-, 12- и 24-недельного режимов позволяет сохранить противоопухолевый эффект в течение длительного времени, причем 12-недельный режим является наиболее благоприятным в отношении эффективности и безопасности [10]. В российском исследовании, включившем 40 пациентов с нерезектабельной ГКО кости и/или метастазами заболевания, выявлено, что при перерыве в лечении деносумабом более 6 мес или отмене терапии в 69,2 % случаев наблюдалось прогрессирование заболевания, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 10 % (медиана — 18 мес). В 22,5 % (9/40) случаев пациентам, получавшим терапию более 2 лет, далее назначалась поддерживающая терапия в 3-месячном режиме. Отрицательной динамики на фоне такой терапии, преимущественно у пациентов с анатомически сложной локализацией заболевания (поражение осевого скелета, крестца, метастазы в легких), не выявлено. Исследователи рекомендуют непрерывную терапию деносумабом с переходом на поддерживающую терапию [13, 14].

В нашем наблюдении длительное применение деносумаба более 5 лет при метастатической ГКОК с поражением легких позволило эффективно контролировать опухолевый процесс и сохранить удовлетворительное качество жизни пациентки. Для оценки эффекта выполнялась не только спиральная компьютерная томография, но и ПЭТ-КТ. При этом, хотя по данным контрольного обследования сохраняется стабилизация процесса согласно критериям RECIST 1.1, отмечено значительное уменьшение метаболической активности. Имеются данные, что изменения поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы при ГКОК коррелируют с метаболизмом опухоли и ангиогенной активностью, поэтому ПЭТ-КТ считается высокочувствительным биомаркером ответа на лекарственную терапию [1].

Таким образом, при формальной стабилизации процесса по данным ПЭТ-КТ в динамике у пациентки отмечено снижение метаболической активности опухоли и метастатических очагов, что также можно расценивать как лечебный эффект. Связанных с деносу-

мабом нежелательных явлений не отмечено, несмотря на длительный срок применения — более 5 лет. Перевод на поддерживающий режим введения препарата не повлиял на эффективность лечения.

Заключение

Применение деносумаба — основная патогенетически обоснованная и наиболее эффективная опция для неоперабельных рецидивных и метастатических форм ГКОК. Тем не менее такие вопросы, как безопасность длительного применения деносумаба, оправданность поддерживающего режима, целесообразность возврата к терапии препаратом после возможного прерыва в лечении и прогрессирования на этом фоне, остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Появляется все больше публикаций о долгосрочной безопасности и эффективности длительной непрерывной терапии деносумабом. Целесообразно объединение специализированных центров, занимающихся лечением ГКОК, для проведения более масштабного анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андриевских Е.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И. и др. Гигантоклеточная опухоль костей: учебное пособие. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. 56 с.
Andrievskikh E.A., Zinoviev G.V., Gafton G.I. et al. Giant cell tumor of bone: a textbook for students. Saint Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 2022. 56 p. (In Russ.).
2. Luengo-Alonso G., Mellado-Romero M., Shemesh S. et al. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019;139:1339–49. DOI: 10.1007/s00402-019-03167-x
3. Kito M., Matusmoto S., Tanizawa K. et al. Pulmonary metastasis from giant cell tumor of bone: clinical outcome prior to the introduction of molecular target therapy. *Jap J Clin Oncol* 2017;6(47):529–34. DOI: 10.1093/jcco/hyx033
4. Yang Y., Huang Z., Niu X. et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol* 2017;7:23–8. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.04.001
5. Itkin B., Straminsky S., De Ronato G. et al. Prognosis of metastatic giant cell tumor of bone in the pre-denosumab era. A systematic review and a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7):640–52. DOI: 10.1093/jcco/hyy067
6. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии* 2015;(3):51–9. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59
Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Uspekhi molekulyarnoi onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2015;(3): 51–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59
7. Валиев А.К., Тарарыкова А.А., Тепляков В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей костей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):335–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-335-355
Valiev A.K., Tararykova A.A., Teplyakov V.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of malignant bone tumors. *Practical recommendations RUSSCO, part 1. Zlokachestvenniye opukholi* = *Malignant Tumors* 2023;13(3s2):335–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-335-355
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) with NCCN Evidence Blocks™. Version 2.2024. 2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>
9. Kajizono M., Sada H., Sugiura Y. et al. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study. *Biol Pharm Bull* 2015;38(12):1850–5. DOI: 10.1248/bpb.b15-00385
10. Nakata E., Kunisada T., Fujiwara T. et al. Efficacy and safety of denosumab de-escalation in giant cell tumor of bone. *Oncol Lett* 2024;28(2):387. DOI: 10.3892/ol.2024.14520
11. Schilcher J., Aspenberg P. Atypical fracture of the femur in a patient using Denosumab — a case report. *Acta Orthop* 2014;85(1):6–7. DOI: 10.3109/17453674.2014.885355
12. Chawla S., Blay J.Y., Rutkowski P. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1719–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
13. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2023;15(1):57–65. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65
Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor. *Sarkomy kostei myagkikh tkanei i opukholi kozhi* = *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(1):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65
14. Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S. et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): for how long? *Eur J Cancer* 2017;76:118–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
15. Jiang C.Y., Zhao L., Schuetze S.M., Chugh R. Giant cell tumor of bone: effect of longer dosing intervals of denosumab on tumor control and bone-related complications. *Oncologist* 2022;27(7):595–9. DOI: 10.1093/oncolo/oyac066

Вклад авторов

Л.Ю. Владимирова: разработка идеи, окончательное одобрение статьи;
Н.А. Абрамова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Л.Н. Ващенко: окончательное одобрение статьи;
А.А. Барашев, Н.М. Тихановская: получение данных.

Authors' contributions

L.Yu. Vladimirova: article idea development, final article approval;
N.A. Abramova: article writing, review of publications on the article topic;
L.N. Vashchenko: final article approval;
A.A. Barashev, N.M. Tikhonovskaya: obtaining data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Владимирова / L.Yu. Vladimirova: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>
Н.А. Абрамова / N.A. Abramova: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>
Л.Н. Ващенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>
А.А. Барашев / A.A. Barashev: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>
Н.М. Тихановская / N.M. Tikhonovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 11.11.2024. **Принята к публикации:** 18.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 11.11.2024. **Accepted for publication:** 18.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

Ятрогенное повреждение гортаноглотки в области грушевидного синуса и его успешное лечение: описание клинического случая

О.А. Обухова¹, В.З. Доброхотова^{1,2}, И.А. Курмуков¹, П.А. Дибирова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Ольга Аркадьевна Обухова obukhova0404@yandex.ru

Повреждение гортаноглотки в области грушевидного синуса во время диагностической гастродуоденоскопии – редкое и потенциально тяжелое осложнение.

В статье описано успешное лечение пациента с таким повреждением, осложнившимся развитием абсцесса мягких тканей шеи. Лечение гнойного осложнения было хирургическим и состояло из вскрытия и дренирования абсцесса мягких тканей шеи слева (паратрахеальной клетчатки слева). Важнейшими компонентами лечения были антибиотикотерапия и временный запрет естественного питания (*nil per os*) с полным парентеральным, а затем энтеральным зондовым питанием, которое продолжалось до полного излечения повреждения гортани. Пациент, страдающий раком поджелудочной железы, выписан из клиники с восстановленным естественным (пероральным) приемом пищи в удовлетворительном функциональном состоянии и без снижения массы тела.

Ключевые слова: эзофагогастродуоденоскопия, повреждение гортаноглотки, парентеральное питание, искусственное питание, рак поджелудочной железы

Для цитирования: Обухова О.А., Доброхотова В.З., Курмуков И.А., Дибирова П.А. Ятрогенное повреждение гортаноглотки в области грушевидного синуса и его успешное лечение: описание клинического случая. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):55–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-55-62>

Iatrogenic injury of the hypopharynx in the pyriform sinus region and its successful treatment: description of a clinical case

Olga A. Obukhova¹, Valentina Z. Dobrokhotova^{1,2}, Ildar A. Kurmukov¹, Patimat A. Dibirova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

Contacts: Olga Arkadiyevna Obukhova obukhova0404@yandex.ru

Hypopharyngeal injury in the pyriform sinus area during diagnostic gastroduodenoscopy is a rare and potentially severe complication.

In this paper, we describe successful treatment of a patient with such an injury complicated by the development of a soft tissue abscess of the neck. Treatment of the purulent complication was surgical and consisted of opening and draining of the soft paratracheal tissue abscess on the left side of the neck. The most important components of the treatment were antibiotic therapy and temporary prohibition of natural nutrition (*nil per os*) with complete parenteral and then enteral tube nutrition, which was continued until complete healing of the laryngeal injury. The patient suffering from pancreatic cancer was discharged from the clinic with restored natural (oral) food intake, in a satisfactory functional state and without weight loss.

Keywords: esophagogastroduodenoscopy, hypopharyngeal injury, parenteral nutrition, artificial nutrition, pancreatic cancer

For citation: Obukhova O.A., Dobrokhotova V.Z., Kurmukov I.A., Dibirova P.A. Iatrogenic injury of the hypopharynx in the pyriform sinus region and its successful treatment: description of a clinical case. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):55–62. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-55-62>

Введение

Диагностическая эндоскопия, дополненная тонкоигольной биопсией, — довольно безопасный малоинвазивный метод верификации злокачественных новообразований [1]. Побочные эффекты, связанные с любой процедурой эзофагогастродуоденоскопии, включают сердечно-легочные и инфекционные осложнения, перфорации и кровотечения [2]. Частота осложнений безотносительно их характера, по данным G. Tian и соавт., не превышает 2 %, наиболее частые из них — кровотечение и панкреатит [3]. Однако развитие других осложнений, в том числе перфораций, также возможно. Частота механических повреждений и перфорации гортаноглотки и начальных отделов пищевода составляет 0,008–0,11 %, но летальность оценивается в 4,2–17,0 %, возрастая — до 36 % при развитии гнойного медиастинита и эмпиемы плевры [4, 5]. Такая высокая смертность обусловлена в основном инфекционными осложнениями и сильно зависит от своевременной диагностики и правильного лечения.

В связи с этим считаем важным напомнить о возможности такого осложнения, как интралюминальное ранение глотки/шейного отдела пищевода, и о правильной тактике его курации с проведением искусственного питания до полного закрытия дефекта слизистой оболочки. Раннее распознавание и правильное лечение подобных дефектов имеют важное значение с учетом дополнительных повреждений при последующем приеме пищи (в том числе жидкой), особенностей микрофлоры ротоглотки, фасциального строения этой области шеи и высокой потенциальной вероятности развития острого медиастинита.

Клинический случай

Пациент К., 66 лет, в течение 4 мес с болями в животе и диспепсическими нарушениями наблюдался у гастроэнтеролога, получал лечение по поводу панкреатита без выраженного положительного эффекта, уменьшения болевого синдрома и тошноты. За это время непреднамеренное снижение массы тела (МТ) составило 24 кг (с 103 до 79 кг). При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлено объемное образование хвоста поджелудочной железы на фоне диффузных изменений ее паренхимы и паренхимы печени.

Морфологическую верификацию образования (биопсию) хвоста поджелудочной железы предполагалось провести транслуминально под контролем эндоскопии.

Уже на этапе продвижения эндоскопа в ротоглотку и заведения аппарата в пищевод были отмечены неоднократные выраженные рвотные позывы, сохранявшиеся на протяжении всего исследования. При извлечении эндоскопа в левом грушевидном синусе эндоскопистом визуализирован линейный дефект слизистой оболочки протяженностью около 6 мм, проникающий в паразофагеальную клетчатку на глубину около 8 мм. Подкожная эмфизема, боль в горле и осиплость голоса по окончании исследования не отмечены.

В связи с ятрогенным ранением гортаноглотки в этот же день пациент был госпитализирован в хирургическое отделение опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии. Единственной жалобой при госпитализации была боль в области шеи слева при глотании умеренной интенсивности и продолжительности. Тем не менее к вечеру у пациента отмечено кратковременное повышение температуры тела до 38,1 °C. Назначена эмпирическая антибактериальная терапия ванкомицином по 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно, цефоперазоном по 4,0 г 2 раза в сутки внутривенно, инфузионная, противовоспалительная и гастропротекторная терапия.

На следующий день пациент был осмотрен врачом физической и реабилитационной медицины. На момент осмотра МТ больного составила 79 кг при росте 170 см, индекс МТ — 27,3 кг/м². За последние полгода МТ снизилась на 24 кг (23,3 %). При лабораторном контроле отмечен лейкоцитоз $12,58 \times 10^9/\text{л}$, общее число лимфоцитов составило $1,47 \times 10^9/\text{л}$, уровень калия — 3,5 ммоль/л, натрия — 137,0 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,23 ммоль/л, хлора — 104,0 ммоль/л. Концентрация глюкозы в крови составила 6,6 ммоль/л, лактата — 1,1 ммоль/л, общего билирубина — 22 мкмоль/л, общего белка — 61,8 г/л.

Для оценки функционального состояния пациенту проведены тест 6-минутной ходьбы (пройденная дистанция составила 365 м), кистевая динамометрия (21 кг), статическая тяга (56 кг). Потребности в энергии в покое определены методом непрямой калориметрии в положении лежа при комфортной комнатной температуре (22 °C). По результатам исследования основной обмен энергии составил 1800 ккал/сут. С учетом поправочных коэффициентов (нормальная температура тела — 1,0; постельный режим — 1,1; стабильная МТ в течение последней недели — 1,0) актуальные потребности в энергии составили 1980 ккал/сут. На основании этого назначено парентеральное питание препаратом СМОФКабивен центральный 1800 мл/сут в течение 18 ч с 6-часовым ночным перерывом (табл. 1). Суммарное поступление белка составило

Таблица 1. Состав препарата СМОФКабивен центральный 986 мл

Table 1. Composition of the SMOFKabiven central 986 ml

Показатель Parameter	Значение Value
Объем мешка, мл Sac volume, mL	986
Аминокислотный раствор, мл Amino acid solution, mL	500
Декстроза 42 %, мл Dextrose 42 %, mL	298
Жировая эмульсия, мл Fat emulsion, mL	188
Энергетическая ценность, ккал Energy content, kcal	1100
Активные компоненты препарата после смешивания 3 камер в объеме мешка/в пересчете на 1000 мл, г: Active components of the drug after mixing of 3 chambers in the sac volume/per 1000 mL, g:	
углеводы: декстроза безводная carbohydrates: water-free dextrose	125/127
аминокислоты amino acids	50/51
жиры fats	38/38
очищенное масло соевых бобов purified soybean oil	11,3/11,4
среднецепочечные триглицериды medium-chain triglycerides	11,3/11,4
оливковое масло (рафинированное) olive oil (refined)	9,4/9,5
рыбий жир, обогащенный омега-3-жирными кислотами fish oil enriched with omega-3 fatty acids	5,6/5,7

81,8 г/сут (1,03 г/кг МТ/сут), энергии — 2008 ккал/сут (25,4 ккал/кг МТ/сут), жидкости с учетом инфузионной терапии — 2300 мл/сут (29,1 мл/кг МТ/сут). Дополнительно назначены электролиты, микроэлементы и витамины в суточных дозировках. Для проведения парентерального питания установлен центральный венозный катетер. Ни в первые, ни в последующие 5 сут полного парентерального питания уровень глюкозы крови не превышал 8,0 ммоль/л, концентрация ионизированного кальция, калия, натрия и лактата в крови находилась в пределах референтных значений.

При контрольном ультразвуковом исследовании мягких тканей шеи, рентгенографии органов шеи и грудной клетки, проведенных на 2-е сутки после ранения гортани, в мягких тканях нижней и средней третей шеи, преимущественно на уровне С5–С6 шейных позвонков, вдоль поперечных отростков позвонков и между пищеводом и трахеей выявлено наличие пузырьков воздуха. В то же время ни инфильтрации, ни межфасциальных затеков на шее не обнаружено.

Только на 6-е сутки после ранения гортани при контрольном ультразвуковом исследовании выявлена инфильтрация в мягких тканях шеи слева, под ультразвуковой навигацией выполнена тонкоигольная аспирация, получено около 5 мл густого гноя светло-серого цвета, без запаха. В тот же день в условиях общей анестезии с интубацией трахеи выполнены вскрытие и дренирование абсцесса паратрахеальной клетчатки; полость абсцесса ограничивалась нижним констриктором глотки, задней поверхностью левой доли щитовидной железы, распространялась вниз паратрахеально до уровня яремной вырезки, а вверх — парафарингеально вдоль левого грушевидного синуса. Интраоперационно проведено эндоскопическое исследование глотки с трансиллюминацией; при пробе с инсuffляцией признаков нарушения герметичности стенок глотки не выявлено.

С учетом достигнутой эпителизации с восстановлением целостности стенки левого грушевидного синуса в области ятрогенного дефекта интраоперационно установлен назогастральный зонд, и со следующих суток на-

чато зондовое питание в объеме 1300 мл/сут питательной смеси Суппортан (табл. 2). Суммарное поступление белка составило 130 г (1,6 г/кг МТ), энергии — 1950 ккал/сут (24,7 ккал/кг МТ), общий объем вводимой жидкости (энтерально и парентерально) — 2300 мл (29,1 мл/кг МТ/сут). Ни в этот, ни в последующие дни проведения зондового питания эпизодов гипер- или гипогликемии не отмечено, концентрация ионизированного кальция, калия, натрия находилась в пределах референтных значений.

На следующий день после хирургического вмешательства пациенту выполнена компьютерная томография органов шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием. В мягких тканях шеи слева паратрахеально, в над- и подключичной областях и по ходу дренажных трубок выявлены включения воздуха и умеренно выраженное уплотнение клетчатки; магистральные сосуды шеи интактны; шейные, грудные, надключичные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены; хрящи гортани не изменены. Левая боковая стенка ротоглотки утолщена до 1,2 см, задняя стенка гортаноглотки слева утолщена до 0,8 см за счет отека. В средостении инфильтративных изменений не выявлено. Заключение: состояние после дре-

нирования мягких тканей шеи слева; признаки отека и эмфиземы мягких тканей шеи; утолщение стенок рото- и гортаноглотки слева за счет отека.

Дренажи удалены на 7-е сутки послеоперационного периода, рана шеи зажила первичным натяжением. Назогастральный зонд удален на 8-е сутки послеоперационного периода (11-е сутки от момента ранения), тогда же пациент переведен на естественный прием пищи и жидкости, щадящую диету. Самостоятельное питание восстановлено, без затруднений.

При контрольных ультразвуковых исследованиях, выполненных в том числе после удаления дренажей, в мягких тканях шеи признаков затеков не обнаружено, выявлены незначительные остаточные изменения в области дренированного абсцесса в паратрахеальной клетчатке шеи слева.

После окончания лечения МТ пациента составила 80 кг, индекс МТ — 27,6 кг/м², дистанция, пройденная при выполнении теста 6-минутной ходьбы, — 385 м, кистевая динамометрия — 24 кг, станковая тяга — 57 кг. При лабораторном контроле число лейкоцитов составило $6,61 \times 10^9/\text{л}$, общее число лимфоцитов — $1,58 \times 10^9/\text{л}$;

Таблица 2. Состав питательной смеси Суппортан

Table 2. Composition of the nutritional mixture Supportan

Показатель Parameter	Значение Value
ЭЦ, кДж (ккал) EC, kJ (kcal)	630 (150)
Белок, г (% ЭЦ) Protein, g (% EC)	10 (27)
Углеводы, г (% ЭЦ) Carbohydrates, g (% EC)	11,8 (33)
Жиры, г (% ЭЦ): Fats, g (% EC):	6,7 (40)
• насыщенные жирные кислоты, г: saturated fatty acids, g:	3,3
из них среднецепочечные триглицериды, г of which medium medium-chain triglycerides, g	2,3
• мононенасыщенные жирные кислоты, г monounsaturated fatty acids, g	1,5
• полиненасыщенные жирные кислоты, г: polyunsaturated fatty acids, g:	1,9
из них эйкозапентаеновая + докозагексаеновая кислоты, г of which eicosapentaenoic + docosahexaenoic acids, g	0,6
Волокна, г Fiber, g	1,2
Вода, мл Water, mL	76
Осмолярность, мосмоль/л Osmolarity, mosmol/L	340

Примечание. ЭЦ — энергетическая ценность.

Note. EC — energy content.

уровень калия — 4,4 ммоль/л, натрия — 136,0 ммоль/л, ионизированного кальция — 1,26 ммоль/л, хлора — 100 ммоль/л; концентрация глюкозы в крови — 6,36 ммоль/л, лактата — 1,1 ммоль/л, общего билирубина — 16,1 мкмоль/л, общего белка — 63,9 г/л.

При выписке из стационара пациенту рекомендованы щадящая диета продолжительностью до 1 мес, калорийность рациона 25–30 ккал/кг МТ/сут, прием белка 1,0–1,5 г/кг МТ/сут, жидкости — 20–30 мл/кг МТ/сут, омега-3-жирных кислот — 2 г/сут длительно. Для профилактики саркопении рекомендованы занятия лечебной физической культурой, аэробные нагрузки средней интенсивности 150–300 мин в неделю, упражнения с утяжелением по 8–10 повторений на основные группы мышц в течение 15–20 мин 3–4 раза в неделю.

Обсуждение

На сегодняшний день вариантом выбора морфологической верификации новообразований поджелудочной железы считается тонкоигльная аспирационная биопсия под контролем эндоскопической ультрасонографии. Эта процедура малоинвазивна, ее общая специфичность составляет 76–91 %, чувствительность — 84–100 %, общая точность — 78–94 %, а эффективность превосходит другие обычно используемые методы диагностики, достигая 81 % [6]. При этом риск диссеминации опухоли в биопсийном канале минимален, как и возможные осложнения после манипуляции [7, 8]. Методика получила широкое распространение и включена в руководства и алгоритмы диагностики и стадирования новообразований желудочно-кишечного тракта [1].

Однако используемые эхоэндоскопы имеют ультразвуковой датчик, расположенный на дистальном конце аппарата. Вследствие этого дистальный конец таких эндоскопов, в отличие от стандартных, на протяжении 4–5 см является жестким. Также оптика эхоэндоскопов имеет, как правило, косой обзор, а оптическая линза расположена не менее чем в 1 см от кончика эндоскопа. Эти особенности эхоэндоскопа вызывают некоторые затруднения при позиционировании инструмента в гортаноглотке и продвижении через естественные изгибы, поскольку подобные маневры становятся не полностью визуально контролируемыми. Следствием этого может быть несколько более частое по сравнению с эзофагогастродуоденоскопией обычными диагностическими эндоскопами повреждение в крикофарингеальной области, особенно в гипофаринксе — месте естественного сужения и изгиба верхних дыхательных и пищеварительных путей.

Гипофаринкс — отдел гортаноглотки книзу (кзади) от надгортанного, от valleculы/глоточно-надгортаных складок до нижней части перстневидного хряща/уровня перстневидно-глоточной мышцы. Грушевидные синусы, являющиеся боковыми/латеральными отдела-

ми гипофаринкса, как и задняя стенка, наиболее уязвимы для травматических повреждений при медицинских манипуляциях, связанных с проведением зондов, трубок, эндоскопов и т. п. в трахею или пищевод. К тому же слизистая оболочка в области грушевидных синусов, особенно латеральных стенок, особенно ранима из-за почти полного отсутствия подлежащей клетчатки.

Варианты лечения интратрахеальных повреждений грушевидного синуса включают консервативную тактику ведения (обязательный компонент) и хирургическое закрытие дефекта стенки синуса (дополнительный компонент). Консервативная тактика включает обезболивание, антибиотики широкого спектра действия, временный полный отказ от перорального приема воды и пищи, нутритивную поддержку; а хирургическая — механическое восстановление целостности слизистой оболочки, в отдельных случаях с пластикой мышечным лоскутом. При развитии инфекционных осложнений — инфекции межфасциальных клетчаточных пространств шеи — проводится дренирование очагов инфекции.

Ранее в ретроспективных исследованиях лечения перфораций шейного отдела пищевода и гипофарингеальной области уже была показана прямая зависимость между сохранением естественного, даже минимального по объему и кратности приема пищи и жидкости и низкой частотой закрытия интратрахеального дефекта у таких больных при консервативной тактике ведения [9]. К сожалению, в отечественной клинической практике ситуации с фактическим, иногда многодневным голоданием пациентов (например, при необходимости повторных эндоскопических процедур или при хирургических вмешательствах с временным нарушением пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту) не являются исключительными. В описанном нами случае полный запрет перорального питания и ограничение лечения только антибактериальной терапией и внутривенным введением достаточного количества жидкости и электролитов могли значительно и негативно сказаться на уже нарушенном питательном статусе пациента, что вряд ли бы способствовало быстрому заживлению ран как в области непосредственной травмы глотки, так и в зоне развития абсцесса шеи.

В представленном случае перевод больного на парентеральное питание способствовал эпителизации слизистой оболочки и заживлению раны грушевидного синуса в области ранения (на 6-е сутки). Адекватное обеспечение энергетических потребностей больного, рассчитанных при помощи метода непрямой калориметрии, а также сбалансированный состав раствора для парентерального питания, назначение электролитов и микронутриентов в суточных дозировках способствовали сохранению функционального состояния пациента. Важным был своевременный перевод больного

на зондовое питание. Такая тактика позволила сохранить нутритивный и физический статус пациента на период незапланированной отсрочки диагностики основного заболевания.

Отдельные лабораторные показатели статуса питания имели положительную динамику (табл. 3): сывороточная концентрация общего белка увеличилась с 61,8 до 66,6 г/л, возросло общее число лимфоцитов с 1,47 до 1,58 × 10⁹/л; концентрация общего билирубина, напротив, снизилась (с 22,0 до 16,1 мкмоль/л). Характерная для злокачественных новообразований поджелу-

дочной железы гипергликемия, отмеченная у больного на старте лечения, на фоне проведения парентерального питания имела допустимые значения и не превышала 8,0 ммоль/л. Добавление электролитов и микронутриентов позволило избежать метаболических нарушений. Своевременный переход на энтеральное зондовое питание позволил закрепить эффект. Использование физиологического метода питания предупредило развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Выбранная смесь была высококалорийной и высокобелковой, что обеспечило достаточное ежедневное

Таблица 3. Показатели нутритивного и функционального статуса

Table 3. Indicators of nutritional and functional status

Показатель Parameter	1-е сутки Day 1	15-е сутки Day 15
Масса тела, кг Body weight, kg	79	80
Рост, см Height, cm	170	170
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	27,3	27,6
Число лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Leukocyte count, × 10 ⁹ /L	12,58	6,61
Общее число лимфоцитов, × 10 ⁹ /л Total lymphocyte count, × 10 ⁹ /L	1,47	1,58
Глюкоза крови, ммоль/л Blood glucose, mmol/L	6,6	6,36
Общий белок, г/л Total protein, g/L	61,8	63,9
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/L	22	16,1
Ионизированный калий, ммоль/л Ionized potassium, mmol/L	3,5	4,4
Ионизированный кальций, ммоль/л Ionized calcium, mmol/L	1,23	1.26
Ионизированный натрий, ммоль/л Ionized sodium, mmol/L	137,0	136,0
Ионизированный хлор, ммоль/л Ionized chlorine, mmol/L	104	100
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	1,1	1,1
Тест 6-минутной ходьбы, м 6-minute walk test, m	365	385
Кистевая динамометрия, кг Hand dynamometry, kg	21	24
Становая тяга, кг Deadlift, kg	56	57
Энергетические потребности в покое, ккал/сут Energy needs at rest, kcal/day	1800	Не измерялись Not measured

поступление белка и энергии. Немаловажным аспектом было наличие в парентеральном и энтеральном питании омега-3-жирных кислот, что, как известно, способствует уменьшению воспалительной реакции, положительно влияет на синтез собственного белка и таким образом снижает вероятность развития саркопении [10].

В совокупности принятые меры позволили сохранить функциональный статус больного, обозначив тенденцию к его улучшению (удлинение дистанции, пройденной за 6 мин ходьбы, увеличение мышечной силы при кистевой динамометрии и выполнении теста становой тяги).

Заключение

Своевременное назначение полноценного парентерального питания, последовательный переход с одного метода нутритивной поддержки на другой, достаточное обеспечение нутриентами способствовали эпителизации тканей в зоне интралюминального повреждения глотки (грушевидного синуса), позволили сохранить статус питания и функциональное состояние больного, даже несмотря на перенесенную гнойную инфекцию глубоких тканей шеи и хирургическое вмешательство, а также оказали положительное влияние на результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagaynov V.E. et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):555–72. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-555-572
Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagaynov V.E. et al. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. Zlokachestvennye opukholi = RUSSCO Practical Guidelines. Malignant Tumors 2023;13(3s2):555–72. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-555-572
2. Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Юричев И.Н. и др. Осложнения эндоскопической ультрасонографии и тонкоигольной пункции под контролем эндосонаграфии (клинический опыт использования методики в клинике). Поволжский онкологический вестник 2016;2(24):87–100. (In Russ.). Burdyukov M.S., Nechipay A.M., Yurichev I.N. et al. Adverse events associated with endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration (retrospective study). Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region 2016;2(24):87–100. (In Russ.).
3. Tian G., Ye Z., Zhao Q., Jiang T. Complication incidence of EUS-guided pancreas biopsy: a systematic review and meta-analysis of 11 thousand population from 78 cohort studies. Asian J Surg 2020;43(11):1049–55. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.12.011
4. Merchea A., Cullinane D.C., Sawyer M.D. et al. Esophagogastroduodenoscopy-associated gastrointestinal perforations: a single-center experience. Surgery 2010;148(4):876–82. DOI: 10.1016/j.surg.2010.07.010
5. Waddingham W., Kamran U., Kumar B. et al. Complications of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: common and rare – recognition, assessment and management. BMJ Open Gastroenterol 2022;9(1):e000688. DOI: 10.1136/bmjgast-2021-000688
6. Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Нечипай А.М. Осложнения тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2012;10:47–52. Burdyukov M.S., Yurichev I.N., Nechipai A.M. Complications of fine-needle puncture under the control of endoscopic ultrasonography. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2012;10:47–52. (In Russ.).
7. Тарасенко Л.А., Карман А.В., Дударев В.С. и др. Эндосонаграфия в диагностике рака поджелудочной железы. Обзор литературы и перспективы использования в эндоскопическом отделении онкологического стационара. Онкологический журнал 2015;9(3):100–9. Tarasenko L.A., Karman A.V., Dudarev V.S. et al. Endosonography in diagnostics of pancreatic cancer. Literature review and prospects of using in endoscopy department of oncology clinic. Onkologicheskii zhurnal = Oncological Journal 2015;9(3):100–9. (In Russ.).
8. Hedenström P., Demir A., Khodakaram K. et al. EUS-guided reverse bevel fine-needle biopsy sampling and open tip fine-needle aspiration in solid pancreatic lesions – a prospective, comparative study. Scand J Gastroenterol 2018;53(2):231–7. DOI: 10.1080/00365521.2017.1421704
9. Zenga J., Kreisel D., Kushnir V.M., Rich J.T. Management of cervical esophageal and hypopharyngeal perforations. Am J Otolaryngol 2015;36:678–85. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.06.001
10. Обухова О.А., Курмуков И.А., Рык А.А. Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение. Клиническое питание и метаболизм 2022;3(1):50–61. DOI: 10.17816/clinutr104771
Obukhova O.A., Kurmukov I.A., Ryk A.A. The effect of nutritional support on nutritional status, quality of life, and survival in cancer patients receiving systemic anticancer therapy. Klinicheskoye pitaniye i metabolism = Clinical Nutrition and Metabolism 2022;3(1):50–61. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinutr104771

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors, Международный комитет редакторов медицинских журналов). Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом:

О.А. Обухова: планирование, разработка концепции исследования, сбор фактического материала, анализ данных литературы, написание текста статьи;

В.З. Доброхотова, П.А. Дибирова: сбор фактического материала, анализ данных литературы, написание текста статьи;

И.А. Курмуков: анализ данных литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. All authors made a significant contribution to the concept development, search and analytical work, article writing, and read and approved the final version before publication. The largest contributions are distributed as follows:

O.A. Obukhova: planning, research concept development, collection of factual material, analysis of literature data, article writing;

V.Z. Dobrokhotova, P.A. Dibirova: collection of factual material, analysis of literature data, article writing;

I.A. Kurmukov: analysis of literature data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Обухова / O.A. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>

И.А. Курмуков / I.A. Kurmukov: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>

П.А. Дибирова / P.A. Dibirova: <https://orcid.org/0009-0007-4966-1706>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 30.09.2024. Принята к публикации: 07.11.2024. Опубликовано онлайн: 30.12.2024.

Article submitted: 30.09.2024. Accepted for publication: 07.11.2024. Published online: 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-63-68>

Анемический синдром у онкологических пациентов: что должен знать каждый онколог

Доклад Н.А. Евстратовой

5 декабря 2024 г., Санкт-Петербург

Для цитирования: Анемический синдром у онкологических пациентов: что должен знать каждый онколог. Доклад Н.А. Евстратовой. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):63–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-63-68>

For citation: Anemia in cancer patients: what every oncologist must know. Report by N.A. Evstratova. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):63–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-63-68>

Доклад с таким названием на VIII Ежегодной конференции с международным участием «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей» (5 декабря 2024 г., Санкт-Петербург) представила Наталья Анатольевна Евстратова, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области». Эксперт рассказала об основных принципах лечения анемического синдрома, индуцированного опухолевым заболеванием и лекарственной противоопухолевой терапией; о важных обновлениях, которые в 2024 г. появились в отечественных клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях».

Почему растет риск анемии?

— Во всем мире онкологические пациенты постоянно сталкиваются с анемией, — заметила эксперт. — На основании моего опыта терапии и опыта моих коллег в Онкологическом центре Калининградской области я полагаю, что большинству из вас приходится в ежедневной практике участвовать в борьбе с этим расстройством. Но почему так важно учитывать риск развития анемического синдрома?

Анемия — фактор, который значительно снижает качество жизни пациентов. Прежде всего речь идет о мучительной слабости и утомляемости, которые не позволяют больному жить активной жизнью. С другой стороны, прогрессирование хронической гипоксии значительно снижает эффективность любой противоопухолевой терапии. В некоторых случаях мы даже вынуждены прекратить лечение из-за риска наступления глубокой анемии.

Угроза анемического синдрома возрастает практически при всех солидных опухолях, если их лечение начинается с использования любых онкологических лекарств — цитостатиков, гормонов, ингибиторов контрольных точек иммунитета, таргетных препаратов.

— Приведу пример одной опухоли, а именно метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы, — сообщила Наталья Анатольевна. — В сис-

тематическом обзоре с метаанализом 13 исследований, где участвовали больные этим раком, получавшие разные виды медикаментозной терапии, выявлена статистически значимая корреляция наступления анемии со снижением общей и безрецидивной выживаемости (степень риска 55 и 47 % соответственно) (Dal D. et al., 2018).

В обзоре установлено, что анемия коррелирует с худшим прогнозом у онкологических пациентов и является независимым фактором риска ухудшения состояния больного. Продemonстрировано, что данная закономерность характерна для представителей как европейской, так и азиатской расы. Отсюда Dal D. et al. предположили, что развитие анемии в указанном формате наступает независимо от расовой принадлежности пациента. К сожалению, надежных предикторов развития такого осложнения фармакотерапии пока нет.

Авторы системного анализа 60 исследований рассматривали, при опухолях каких локализаций анемия, обусловленная лекарственным лечением, в наибольшей степени снижает выживаемость (Caro M. et al., 2001). Наибольшая медиана увеличения риска смерти зарегистрирована для опухолей головы и шеи (75 %), далее следовали лимфома (67 %), рак предстательной железы (47 %) и рак легкого (19 %).

Чем выше дозировки химиотерапии (ХТ) (Splink A. et al., 2009) и чем больше ее длительность (Couffer B. et al.,

2004), тем больше вероятность развития анемического синдрома. Во французском ретроспективном исследовании анализировалась распространенность анемии (уровень гемоглобина <120 г/л) разной степени тяжести у 1604 пациентов с колоректальным раком, раком молочной железы, яичников, болезнью Ходжкина и неходжкинской лимфомой (Couffer B. et al., 2004). Пациенты получали ХТ неплатиновыми препаратами в течение более 3 мес. Риск развития анемии возрастал в 2 раза: с 26 % во 2-й месяц исследования до 50 % через год после начала эксперимента.

Докладчик заметила, что накоплен большой опыт применения эритропоэстимулирующих лекарств в монорежиме или комбинации с препаратами железа для онкологических больных с симптомной анемией или уровнем гемоглобина <100 г/л. Если лечение проводится грамотно, достигаются 3 его главные цели:

- 1) улучшение качества жизни больного;
- 2) профилактика развития глубокой анемии;
- 3) продолжение лечения в назначенных дозировках препаратов в течение всего рекомендованного курса.

Единственное доступное патогенетически обоснованное лечение

В недавнем обзоре Bozzini C. et al. (2024) высказано мнение, что наиболее частый драйвер наступления анемии у онкологических пациентов — индукция ХТ. Сегодня хорошо изучен полипатогенетический механизм анемического синдрома.

В результате нефротоксического влияния на паренхиму почек, например препаратов платины или ингибиторов PARP, снижается выработка почечного гормона эритропоэтина (ЭПО), важнейшего фактора созревания эритроцитов в костном мозге.

Одновременно цитостатики оказывают прямое миелосупрессивное воздействие на костный мозг, причем с преимущественным подавлением красного кроветворного ростка. Но и сама опухоль, и ее микроокружение вырабатывают множество воспалительных цитокинов (в основном интерлейкины 1 и 6). В свою очередь, данные медиаторы воспаления резко усиливают синтез гепсидина, ключевого белка эритропоэза. Это ведет к супрессии синтеза гемоглобина в ретикуло-эндотелиальной сети.

Гепсидин — печеночный белок, который кодируется у человека геном *HAMP*. Гепсидин является ключевым регулятором поступления железа в кровоток у млекопитающих. При состояниях с аномально высоким уровнем гепсидина, таких как воспаление, уровень сывороточного железа падает из-за захвата железа в макрофагах и клетках печени и снижения всасывания железа в кишечнике. Это приводит к анемии из-за недостаточного количества сывороточного железа в крови, доступного для выработки красных кровяных телец.

Bozzini C. et al. подчеркнули, что применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) — единственное доступное патогенетически обоснованное лечение анемии, обусловленной антиканцерогенной терапией.

Только ли цитостатики вызывают анемию?

— Чаще всего анемию вызывают цитостатики, — продолжила докладчик. — Но, может быть, в вашей практике пальма первенства принадлежала другим противоопухолевым препаратам? Давайте проголосуем.

Лектор поставила на голосование вопрос: «Какие группы противоопухолевых препаратов влияют на уровень гемоглобина, кроме цитостатиков?» Предложены варианты ответов: ХТ, гормонотерапия, таргетная терапия. Все присутствующие в зале (100 %) выбрали ХТ.

Комментируя итог голосования, Н.А. Евстратова заметила, что, хотя анемический синдром действительно чаще всего развивается на фоне ХТ, нельзя забывать о том, что онкологические средства других классов тоже оказывают такой негативный эффект за счет нефротоксического действия и, как следствие, подавления выработки эндогенного ЭПО.

Gireach J.A. et al. (2020) в обзоре подтвердили, что на уровень гемоглобина влияет не только традиционная миелосупрессивная ХТ, но и все шире применяемые более новые антинеопластические агенты. Причем описаны разные патогенетические механизмы, а также средства лечения рака, которые эти механизмы запускают:

- снижение продукции эритроцитов (замедление созревания), кроме миелосупрессивной ХТ, вызывают лучевая терапия и ингибиторы тирозинкиназ;
- к повышению разрушения эритроцитов приводят антибиотики, например бета-лактамы; среди препаратов ХТ — гемцитабин; ингибиторы контрольных точек, в частности ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, а также иммуноглобулины класса G для внутривенного введения;
- потерю эритроцитов вызывают антикоагулянты, антитромбоцитарные агенты, нестероидные противовоспалительные препараты.

На основании данных обзора Gireach J.A. et al. (2020) докладчик обратила внимание на то, что показаниями для применения рЭПО в борьбе с анемическим синдромом могут быть не только осложнения противоопухолевой терапии, но и непосредственные негативные влияния на эритропоэз со стороны антибиотиков, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, нередко включаемых в комбинированную терапию рака.

Рекомбинантные эритропоэтины или гемотрансфузия — что выбрать?

Созревание эритроцита продолжается около недели и включает 7 стадий: плюрипотентная стволовая

клетка как исходный предшественник, бурстообразующая единица, эритроцитарная колониестимулирующая единица, проэритробласт, эритробласт, ретикулоцит, зрелый эритроцит. ЭПО требуется на разных стадиях созревания и дифференцировки эритроцитов. Соответственно, рецепторы к ЭПО выявлены на всех указанных клетках.

Без достаточной концентрации эндогенного ЭПО нормальный эритроцит не созреет и не включится в процесс циркуляции крови. Препараты группы рЭПО восполняют недостаток эндогенного ЭПО на фоне лекарственного противоопухолевого лечения. Это достигается в результате воздействия рЭПО на все указанные клетки, что и приводит к купированию анемического синдрома (Elliot S.W. et al., 2014; Jenkmann W. et al., 2013).

Докладчик обратила внимание, что рЭПО статистически значимо снижают потребность в гемотрансфузии, выступая в роли патогенетического лечения анемии. Эта сложная и дорогостоящая процедура часто приводит к побочным эффектам, вплоть до гибели онкологического больного. Выполнять ее может только трансфузиолог и обязательно в стационарных условиях.

Данные метаанализа 9 рандомизированных клинических исследований терапии анемии у 4713 пациенток с раком молочной железы, получающих ХТ (Aareo M. et al., 2015), показали, что частота потребности в гемотрансфузии в группе рЭПО снизилась на 14 %, а в группе контроля — в среднем на 28 % (различия статистически значимы). В 7 из этих работ применялся ЭПО α , в 1 — ЭПО β , в 1 — дарбэпоэтин. Примечательно, что только в 2 исследованиях, где использовался ЭПО α , в опытной группе не осталось ни одной женщины, которой бы потребовалось переливание крови.

В целом рЭПО статистически значимо снижают риск гемотрансфузии на 35 % (Tonia T. et al., 2012).

По результатам крупного систематического обзора с метаанализом, включившего 91 рандомизированное исследование с участием 20 102 онкологических пациентов, получающих ХТ, оказалось, что гемотрансфузии потребовались 39 % пациентов, которые по разным причинам не получали рЭПО для лечения анемического синдрома.

— Казалось бы, — заметила эксперт, — эти 39 % пациентов получили пользу в результате гемотрансфузий, хотя и меньшую по сравнению с рЭПО. Однако данные литературы говорят, что переливания крови онкологическим больным связаны с уменьшением показателя выживаемости. К такому выводу пришли Cho H. et al. (2021) на основании проведенного систематического обзора и метаанализа 23 когортных исследований, где участвовали 12 175 пациентов с раком легкого. По итогам обзора зарубежные коллеги рекомендуют ограничить стратегии по гемотрансфузиям в поддерживающей терапии онкологических больных.

— Но отсюда вовсе не следует, — пояснила Н.А. Евстратова, — что от гемотрансфузий надо полностью отказаться. Я еще вернусь к этому вопросу, когда мы будем обсуждать очень важный документ — обновленные в 2024 г. клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях», одобренные Минздравом России (https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/2153-anemiya-pri-zno_final.pdf).

Нормоцитарная и нормохромная анемия

В следующей части выступления докладчик остановилась на тех морфологических характеристиках, которые наиболее присущи анемическому синдрому у онкологических пациентов.

По данным калифорнийского ретроспективного когортного исследования, выполненного для оценки патогенетических особенностей анемии, ассоциированной с ХТ, у 4426 пациентов с 5 наиболее распространенными видами рака чаще всего развивались нормоцитарные (75–89 %) и нормохромные (41–51 %) анемии (Xu H. et al., 2013). В данной работе чаще всего анемия регистрировалась при опухолях верхних отделов кишечной трубки (98,4 %), далее следовали колоректальный рак (91,7 %), рак легкого и яичников (по 93,1 %) и рак молочной железы (86,3 %). При всех этих типах рака анемия возникала в среднем у 89,5 % пациентов.

— В российских клинических рекомендациях по анемии 2024 г., — отметила Наталья Анатольевна, — также признается, что на основании морфологических характеристик эритроцитов анемия у онкологических пациентов, как правило, нормоцитарная и нормохромная. Как правило, но не всегда. Но как уточнить тип анемии у вашего пациента? Это существенный вопрос, ведь алгоритмы лечения разных анемий отличаются.

Для нормоцитарной и нормохромной анемии в норме остаются:

- средний объем эритроцитов (80–100 фл);
 - среднее содержание гемоглобина в эритроците (34–37 пг);
 - насыщение эритроцита гемоглобином (300–380 г/л).
- Данный показатель характеризует не количество гемоглобина в клетке, а плотность ее заполнения. Он рассчитывается как отношение общего гемоглобина к гематокриту — объему, который занимают эритроциты в кровяном русле.

Все эти показатели ниже нормы при микроцитарных и гипохромных анемиях, к которым относятся железодофицитная анемия, талассемия, наследственная сидеробластная анемия, анемия при свинцовой интоксикации.

Данные показатели увеличены при макроцитарных гиперхромных анемиях. Эти нарушения характерны для B_{12} -дефицитной, фолиево-дефицитной анемии, состояний после спленэктомии, гемолитико-уремического синдрома, а также для анемии на фоне противоопухолевой терапии препаратами группы антифолатов

(метотрексат и пеметрексед). В инструкции по этим препаратам указано, что применять их надо вместе с витамином В₁₂ и фолиевой кислотой.

Анемии при различной регенерации костного мозга

Назначение рЭПО при анемии пациентам, получающим лекарственное лечение, обосновано с учетом механизмов патогенеза этого расстройства также потому, что оно имеет гипорегенераторный характер (Benz J. et al., 2017).

— Гипорегенераторные анемии, — заметила Н.А. Евстратова, — развиваются по причине упомянутого мной механизма — угнетения эритропоэза вследствие миелосупрессивного эффекта антинеопластической терапии и нарушения продукции ЭПО в почках как результата нефротоксического действия цитостатиков. Как в уже знакомой вам ситуации с нормохромной и нормоцитарной анемией, снова важно разобраться, является ли анемический синдром у пациента гипо-, нормо- или гиперрегенераторным, поскольку есть различия в лечении этих нарушений.

Норморегенераторная анемия не характерна для анемического синдрома на фоне фармакотерапии рака. Норморегуляторный тип свойствен анемии при хронических заболеваниях, умеренным по тяжести железодефицитным анемиям, анемиям при хронической болезни почек, а также при опухолях крови. При норморегенераторных анемиях показатель Ret относительный (оценивает способность костного мозга к воспроизведению эритроцитов) и составляет 0,5–2,0 %, а абсолютный Ret (общее число ретикулоцитов в абсолютном выражении) — 20–100 × 10⁹/л.

При гипорегенераторных анемиях (как раз к ним относится анемический синдром у онкологических больных) оба показателя Ret ниже нормы, а при гиперрегенераторных — выше. Гипорегенераторный характер имеют апластическая анемия (тяжелое гематологическое заболевание, при котором организм не в состоянии вырабатывать клетки крови), парциальная красноклеточная аплазия, тяжелые железодефицитные анемии. Гиперрегенераторными являются постгеморрагическая анемия (острая кровопотеря), гемолитические наследственные и приобретенные анемии.

Анемии, индуцированные лекарственной терапией рака, как правило, носят нормоцитарный и нормохромный, а также гипорегенераторный характер.

Лечение анемии

В клинических рекомендациях 2024 г. представлен алгоритм лечения пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях (рис. 1). При этом необходимо использовать:

- трансфузии препаратов крови;
- эритропоэзстимулирующие препараты;

- коррекции дефицита железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

— Прежде всего мы должны определиться, — рассказала эксперт, — какой дефицит железа у пациента — абсолютный или функциональный. Для этого необходим анализ крови на уровень ферритина. Если содержание ферритина ≥100 мкг/л, значит, речь идет о функциональном дефиците. Тогда применять препараты железа не нужно. Если уровень ферритина <100 мкг/л, имеет место абсолютный дефицит железа. В этом случае необходимо назначить внутривенные препараты железа, прежде чем применять рЭПО. Использование этих препаратов до коррекции железодефицитного состояния недопустимо. После подобной коррекции мониторинг состояния железа выполняется каждые 7–10 дней.

Если дефицита железа нет, то при уровне гемоглобина <100 г/л, скорее всего, пациент страдает анемией, индуцированной фармакотерапией рака. В этом случае требуется применение рЭПО, препаратов патогенетической терапии, позволяющих повысить уровень гемоглобина и снизить потребность в гемотрансфузиях.

Но если имеется тяжелая анемия с уровнем гемоглобина <70 г/л, ее причинами могут быть дефицит витамина В₁₂ или фолатов, болезни почек либо другие причины. Тогда требуется трансфузия эритроцитарной массы. Но вслед за ней, после вывода уровня гемоглобина из опасного диапазона, все равно следует применить рЭПО.

Когда нужны заместительные гемотрансфузии

Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с концентрацией гемоглобина <70 г/л и/или клиническими проявлениями анемической гипоксии, в том числе при более высоком содержании гемоглобина, требуются гемотрансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови.

В соответствии со специальным приказом Минздрава России от 03.06.2013 № 348Н гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении уровня гематокрита до <25 % от референсного значения.

При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию. Гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, которые обусловлены гипоксией вследствие снижения уровня гемоглобина и не поддаются патогенетической терапии.

Таким образом, концентрация гемоглобина изолированно не может служить абсолютным критерием необходимости гемотрансфузий. Решение всегда должно быть результатом клинического суждения лечащего врача и основываться в первую очередь на объективных признаках гипоксии с учетом таких сопутствующих факторов риска, как, например, кровотечения, интер-

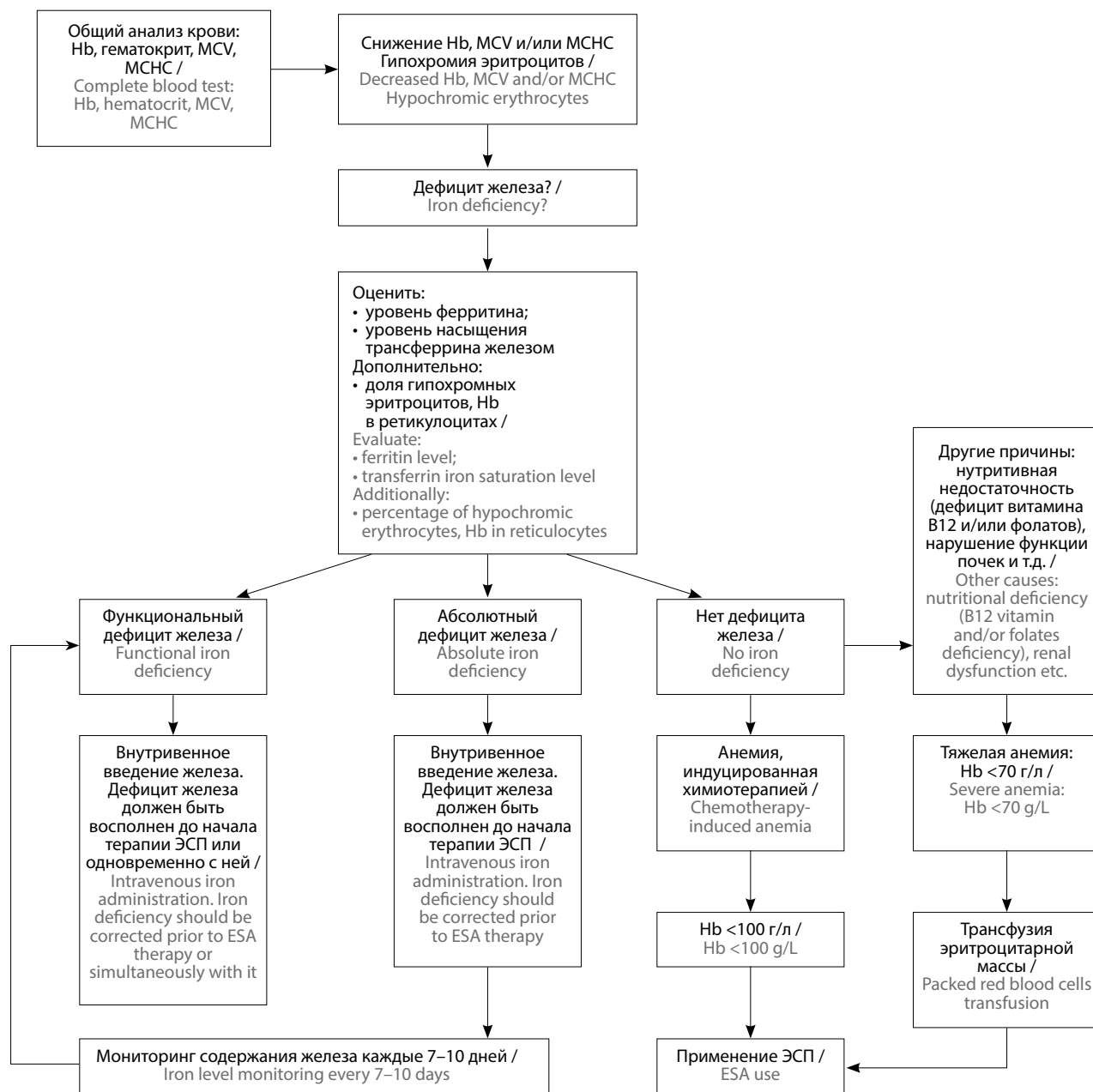


Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Hb — гемоглобин; MCV — средний объем эритроцита; MCHC — насыщение эритроцита гемоглобином; ЭСП — эритропоэзстимулирующие препараты

Fig. 1. Recommended algorithm of anemia treatment in patients with malignant tumors. Hb — hemoglobin; MCV — mean corpuscular volume; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; ESA — erythropoiesis-stimulating agents

куррентные инфекции, тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая, легочная патология.

Изменение дозировок

— В последних клинических рекомендациях, — уточнила докладчик, — представлены обновленные рекомендуемые дозы рЭПО и принципы их коррекции у взрослых онкологических пациентов, получающих

лекарственное лечение. Упомянуты рЭПО α , β и θ . Остановимся подробнее на первой группе препаратов, тем более что ЭПО β и θ отсутствуют в рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети США — авторитетной организации по лечению онкологических больных.

В отечественных рекомендациях представлен наибольший выбор доз рЭПО α , вводимого подкожно,

для эффективной и безопасной терапии. Начальные дозы составляют:

- 150 МЕ/кг 3 раза в неделю,
- 12 000 МЕ 3 раза в неделю,
- 40 000 МЕ 1 раз в неделю.

Эти дозы показаны для взрослых пациентов, получающих ХТ, с солидными (немиелоидными) опухолями, злокачественной лимфомой или множественной миеломой. Если через 4 нед лечения уровень гемоглобина повысился более чем на 10 г/л, а ретикулоцитов — более чем на 40 000 мкл, значит, лечение идет успешно и его надо продолжить в той же дозе.

Анализы на уровень гемоглобина и эритроцитов должны проводиться через 4 нед в связи с тем, что в норме существует задержка в 2–3 нед между введением рЭПО и появлением стимулированных эритроцитов.

Однако, если через 4 нед терапии уровень гемоглобина вырос менее чем на 10 г/л, а ретикулоцитов — менее чем на 40 000 мкл, нужно увеличить дозу рЭПО до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю или до 60 000 МЕ 1 раз в неделю. После этого следует снова продолжить лечение в течение 4 нед, потом повторить анализ. Если будут зарегистрированы показатели ниже указанных, необходимо прекратить применение рЭПО, а если выше — продолжить терапию в той же дозе. В случаях применения рЭПО, например Эральфона® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), терапия должна продолжаться в течение месяца после окончания ХТ.

Следует поддерживать уровень гемоглобина 100–120 г/л. Превышений показателя 120 г/л надо избегать. Также не следует допускать повышения уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 нед или на 20 г/л за месяц.

Материал подготовил А.Л. Рылов.