

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

17 (392) 2019



MEDICAL ALPHABET
DIAGNOSTICS
& cancer therapy

Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА ТОМ № 2 и онкотерапия

- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.10 Кожные и венерические болезни
- 14.01.12 Онкология
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия
- 14.01.21 Гематология и переливание крови
- 14.01.23 Урология
- 14.01.28 Гастроэнтерология
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.03.07 Химиотерапия и антибиотики
- 14.03.10 Клиническая лабораторная диагностика



ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23-27 сентября / 2019



- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастерклассы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торако-абдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт
урологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Медицинский радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Ассоциация организаторов
здравоохранения
в онкологии

По вопросам участия обращайтесь: Юлия Протасова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146
E-mail: info@forum-forlife.ru
Сайт: <http://forum-forlife.ru>

www.forum-forlife.ru

Диагностика и онкотерапия. Том №2 Медицинский алфавит № 17 (392) 2019

Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед», тел. (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синицка

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крижель Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.,
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель направления «Диагностика
и онкотерапия»: Н.В. Кирюхин, medalfavit@list.ru

Руководитель отдела маркетинга и рекламы:
Е.П. Гершман, medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности:
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 14 июня 2019 года.

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 5 **Прогностическое значение иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы**
Е. В. Харченко, А. С. Артемьева, И. Л. Поляцкин, Т. Ю. Семиглазова
- 8 **Применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е в профилактике и лечении радиондуцированного фиброза мягких тканей: обзор литературы**
С. И. Ткачев, А. В. Назаренко, Е. В. Тимошкина, О. П. Трофимова, В. В. Глебовская, С. М. Иванов
- 12 **Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы**
Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова
- 19 **Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей**
Н. В. Любимова, Ю. С. Тимофеев, Т. К. Чурикова, А. Е. Кузьминов, Н. Е. Кушлинский
- 23 **Медиастинальная лимфаденопатия при мелкоклеточном раке легких: прогностическая ценность ПЭТ/КТ**
Н. А. Огнерубов, Т. С. Антипова
- 28 **Актуальные вопросы преподавания специальности «онкология» в условиях реализации концепции непрерывного медицинского образования**
М. Д. Тер-Ованесов, М. Ю. Кукош, А. С. Габоян, А. В. Левицкий, А. Б. Макешова
- 32 **Интенсификация лучевой терапии с контролем объема облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала**
В. В. Глебовская, С. И. Ткачев, А. В. Назаренко, З. З. Мамедли, С. С. Гордеев, М. Ю. Федянин, П. В. Булычкин, Д. С. Романов, О. П. Трофимова, Т. Н. Борисова
- 38 **Индивидуализация режима лекарственной терапии у пациентки с диссеминированной формой ГИСО с помощью определения активных метаболитов препарата (ингибитор тирозинкиназ) в плазме крови**
С. Т. Адлейба, Л. М. Когония, Л. Е. Гуревич, А. В. Сидоров
- 43 **Химиолучевая терапия мелкоклеточного рака легкого: наиболее частые осложнения лечения и методы борьбы с ними**
Н. В. Денгына, Т. В. Митин, М. В. Черных
- 50 **Подписка**

Contents

- 5 **Prognostic Impact of Immunohistochemical and Molecular Features of Diffuse Large B-cell Lymphoma**
E. V. Kharchenko, A. S. Artemyeva, I. L. Polyatskin, T. Yu. Semiglazova
- 8 **Use of a Combination of Pentoxifylline and Vitamin E in Prevention and Treatment of Radioinduced Soft Tissue Fibrosis: a Literature Survey**
S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko, E. V. Timoshkina, O. P. Trofimova, V. V. Glebovskaya, S. M. Ivanov, T. N. Borisova, S. B. Aliyeva
- 12 **Nab-paclitaxel in Treatment of Metastatic Breast Cancer**
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova
- 19 **Significance of Chromogranin A in Diagnosis and Prognosis of Neuroendocrine Tumors**
N. V. Lyubimova, Yu. S. Timofeev, T. K. Churikova, A. E. Kuzminov, N. E. Kushlinsky
- 23 **Mediastinal Lymphadenopathy in Non-small Cell Lung Cancer: Prognostic Value of PET/CT**
N. A. Ognerubov, T. S. Antipova
- 28 **Current Issues of Teaching Clinical Oncology Under Conditions of Continuous Medical Education**
M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, A. S. Gaboyan, A. V. Levitsky, A. B. Makeshova
- 32 **Intensification of Radiation Therapy with Control of the Amount of Radiation Using MRI in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal**
V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, M. Yu. Fedyanin, P. V. Bulychkin, D. S. Romanov, O. P. Trofimova, T. N. Borisova
- 38 **Individualization of Drug Therapy Mode in a Patient with Disseminated Form of GIST by Determining Active Metabolites of the Drug (Tyrosine Kinase Inhibitor) in Blood Plasma**
S. T. Adleyba, L. M. Kogoniy, L. E. Gurevich, A. V. Sidorov
- 43 **Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer: Most Frequent Complications of Treatment and Methods of Dealing with them**
N. V. Dengina, T. V. Mitin, M. V. Chernykh
- 50 **Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГБОУ ВПО «РУДН», проф. кафедры онкологии и гематологии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы

Орлова Рашида Вахидовна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Вишнякова Мария Валентиновна (г. Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач РФ, директор онкологической клиники «Эвимед»

Долгушин Борис Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Карлова Наталия Александровна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ», заслуженный врач России

Кармазановский Григорий Григорьевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“»

Кукош Марина Юрьевна (г. Москва) к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАУ ВО «РУДН»

Лактионов Константин Константинович (г. Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Манзюк Людмила Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (г. Москва), д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, проф. кафедры пластической хирургии РУДН, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Рожкова Надежда Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «РУДН»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (г. Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

Ткачев Сергей Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (г. Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Тюрин Игорь Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО «РМАПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Марининская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Aramonova E. V., MD, DMSci

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., MD, DMSci, professor

Orlova R. V., MD, DMSci, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMSci, professor

Arablinsky A. V., MD, DMSci, professor

Borsukov A. V., MD, DMSci, professor

Vishnyakova M. V., MD, DMSci

Vladimirova L. Yu., MD, DMSci, professor

Gladkov O. A., MD, DMSci

Dolgushin B. I., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Karlova N. A., MD, DMSci, professor

Karmazanovsky G. G., MD, DMSci, professor

Koroleva I. A., MD, DMSci, professor

Kukosh M. Yu., MD, PhD

Laktionov K. K., MD, DMSci

Manzyuk L. V., MD, DMSci, professor

Polyakov A. P., MD, PhD

Rozhkova N. I., MD, DMSci, professor

Semiglazova T. Yu., MD, DMSci

Sinitsyn V. E., MD, DMSci, professor

Sokolov V. V., MD, DMSci, professor

Tkachyov S. I., MD, DMSci, professor

Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMSci, professor

Cheremisyn V. M., MD, DMSci, professor

Прогностическое значение иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

Е. В. Харченко, м.н.с., врач-онколог научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации¹

А. С. Артемьева, к.м.н., врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением с прозектурой¹

И. Л. Поляцкин, врач-патологоанатом, врач-ординатор патологоанатомического отделения с прозектурой¹

Т. Ю. Семиглазова, д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации¹; проф. кафедры онкологии²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Prognostic Impact of Immunohistochemical and Molecular Features of Diffuse Large B-cell Lymphoma

E. V. Kharchenko, A. S. Artyemyeva, I. L. Polyatskin, T. Yu. Semiglazova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является самым часто встречающимся видом неходжкинских лимфом. Несмотря на успехи последних десятилетий в лечении данного заболевания после внедрения в практику моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба, по-прежнему 30% пациентов остаются резистентными к проведенному лечению. Прогресс в молекулярной генетике внес значительный вклад в понимание патогенеза заболевания, генетических и эпигенетических нарушений, напрямую влияющих на рост, дифференцировку опухолевого клона, иммунный ответ. Это позволило выделить более агрессивные подтипы в группе диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, нуждающиеся в интенсификации стандартной химиотерапии. В данной статье мы рассмотрим иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и их влияние на течение, прогноз заболевания, а также ответ на терапию.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, Double-hit-лимфома, MYC, BCL-2.

Summary

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type of non-Hodgkin's lymphoma. Despite of dramatic improvement during last decades in rituximab-era, 30% of patients are still resistant to initial therapy. Molecular genetics made significant contribution in our understanding of pathogenesis of disease, genetic and epigenetic disorders which have direct impact on cell's growth, differentiation and immune response. This allowed distinguishing more aggressive subtypes of diffuse large B-cell lymphoma, which can potentially benefit from early-treatment intensification. In this review, we will discuss immunohistochemical and molecular features of diffuse large B-cell lymphoma and its impact on course, prognosis and response to therapy.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, Double-hit lymphoma, MYC, BCL-2.

Введение

Под неходжкинскими лимфомами (НХЛ) понимают разнородную группу злокачественных опухолей лимфатической ткани [4]. В России в 2017 году было зарегистрировано около 10 тыс. новых случаев НХЛ [1]. Несмотря на то что НХЛ составляют примерно 5% всех злокачественных новообразований, по значимости они являются пятым онкологическим заболеванием в развитых странах [3]. Отмечен двукратный рост

заболеваемости в период между 1975 и 2010 годами (от 11,07 на 100 тыс. до 20,98 на 100 тыс. человек) [20]. В 2018 году в США зарегистрировано более 74 тыс. впервые выявленных случаев НХЛ и около 20 тыс. смертей от этого заболевания [21]. В Европе количество новых случаев достигло 115 тыс., зарегистрированных смертей от НХЛ — около 50 тыс. случаев [5].

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) —

самая распространенная НХЛ, которая составляет 30–58% случаев [24]. ДВККЛ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. При применении стандартных методов терапии длительная ремиссия заболевания может быть достигнута только в 50% случаев [18]. ДВККЛ — крайне гетерогенная группа заболеваний с различными патоморфологическими подтипами, профилем экспрессии генов, ответом на терапию и прогнозом [15, 17].



Е. В. Харченко



А. С. Артемьева



И. Л. Поляцкин



Т. Ю. Семиглазова

Современные молекулярно-генетические характеристики ДВККЛ (ВОЗ-2016)

Современная классификация лимфопрлиферативных заболеваний ВОЗ включает новую категорию лимфом высокой степени злокачественности с транслокациями в генах *MYC*, *BCL-2* и (или) *BCL-6*. Данная лимфома, возникающая менее чем в 10% случаев всех ДВККЛ, получила название Double-hit (ДН) лимфомы, а при наличии перестройки всех трех генов — Triple-hit (ТН) лимфомы [22]. Молекулярная гетерогенность опухолей также обусловлена различным происхождением опухолевых клеток.

С учетом профиля экспрессии генов, в классификации ВОЗ-2016 неклассифицируемую (not-otherwise specified) ДВККЛ подразделяют на две подгруппы:

- лимфому с фенотипом клеток герминального центра (Germinal B-cell like-GCB);
- лимфому с фенотипом активированных В-клеток (activated B-cell-ABC).

GCB- и ABC-подтипы различаются хромосомными aberrациями, активацией сигнальных путей и клиническим течением заболевания.

Кроме того, полное геномное секвенирование позволило выделить четыре дополнительных группы ДВККЛ:

- MCD (наличие мутаций *MYD88L265P* и *CD79B*);
- BN2 (мутации *BCL6* и *NOTCH2*);
- N1 (мутации *NOTCH1*);
- EZB (мутации *EZH2* и транслокации *BCL2*) [19].

Разделение ДВККЛ на подтипы GCB и ABC показало гетерогенность не только в биологии ДВККЛ, но и в клиническом течении. Пациенты ABC-подтипа обладают худшим прогнозом при применении стандартного режима химиотерапии по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, преднизолон, винкристин, доксорубин) в сравнении с GCB-подтипом [23]. В настоящее время использование профиля экспрессии генов, к сожалению, редко используется в рутинной постановке диагноза.

Иммуногистохимический Hans-алгоритм, включающий *CD10*, *MUM-1*, и *BCL-6*, является суррогатной, но достаточно эффективной методикой определения подтипов ДВККЛ [7]. При использовании Hans-алгоритма 42% случаев ДВККЛ классифицируются как GCB и 58% — как подтип non-GCB. Последний включает в себя неклассифицируемые случаи, в том числе ABC-подтип, определяемый профилем экспрессии генов и не являющийся синонимом non-GCB. Результаты использования профиля экспрессии генов сопоставимы в 71% случаев при GCB-подтипе и в 88% при определении подтипа non-GCB [25].

Определение ДН- и ДЕ- лимфом

Ген *MYC* является протоонкогеном, расположенным на 8q24 локусе хромосомы, кодирующим транскрипционный фактор, отвечающий за метаболизм, синтез белков, дифференцировку клеток при ДВККЛ. Перестройка гена *MYC* встречается в 5–17% случаев. В контексте лимфомы высокая экспрессия белка c-myc, которая может быть обусловлена множеством механизмов, такими как транслокация хромосом, амплификация гена *MYC*, мутацией в гене и повторяющимися перестройками, ведет к нестабильности генома и клеточной пролиферации [12–13].

BCL-2 — это онкоген, расположенный на 18q21 локусе хромосомы. *BCL-2* кодирует белок, поддерживающий жизнеспособность клеток посредством ингибирования апоптоза. В случае малигнизации клональная экспрессия генов *BCL-2*, *MYC* и других онкогенов является причиной прогрессирования лимфомы и резистентности к химиотерапии [3].

BCL-6 — онкоген, расположенный на 3q27 хромосоме. Белок bcl-6 функционирует как транскрипционный ингибитор и участвует в нескольких клеточных процессах, таких как активация, дифференцировка, клеточный апоптоз. В нормальных В-клетках bcl-6 является ключевым регулятором реакций в герминальном центре [2].

В общей когорте больных ДН лимфомой транслокация генов *MYC*

и *BCL-2* могут быть зарегистрированы в 65% случаев, *MYC* и *BCL-6* — в 14% случаев, в 21% — все три перестройки (ТН-лимфомы) [11]. Примечательно, что до 20% пациентов с ДН- и ТН-лимфомами не демонстрируют гиперэкспрессию белков c-myc и bcl-2, что может говорить о лучшем прогнозе заболевания в сравнении с теми больными, у кого данная экспрессия присутствует [8]. Хотя у большинства ДН- и ТН-лимфом и наблюдается коэкспрессия соответствующих белков, в случае наличия экспрессии белка не всегда наблюдаются вышеупомянутые перестройки.

Необходимо учитывать, что положительной экспрессией белков считается $\geq 40\%$ для c-myc и $> 50\%$ для bcl-2. В этом случае при отсутствии перестроек данный подтип лимфомы будет называться Double-expressor лимфома (ДЕ). Важно заметить, что данная лимфома (ДЕ) не является отдельным подтипом ДВККЛ, но характеризуется неблагоприятным прогнозом [9].

Клинические особенности ДН- и ДЕ- лимфом

ДН-лимфома отличается агрессивным течением. В ретроспективном анализе клиники MD Anderson [14] пациенты с ДН лимфомой в 84% случаев имели распространенную стадию заболевания (III, IV) и повышение ЛДГ в 69% случаев. В одном из самых крупных ретроспективных анализов, инициированных Petrich и соавт., были включены 311 пациентов. Результаты были схожими с данными MD Anderson: 81% пациентов имели распространенную стадию заболевания, и высокий уровень ЛДГ был отмечен у 76% [16].

ДЕ-лимфомы также являются отдельным клиническим фенотипом. Ретроспективный анализ Green и соавт. продемонстрировал у пациентов с ДЕ-лимфомами плохой общий соматический статус, распространенную стадию заболевания, высокий индекс пролиферативной активности Ki-67%, средний или высокий международный прогностический индекс, множественное экстранодальное поражение и худший ответ на лечение стандартной химиотерапией по схеме R-CHOP [6].

Оптимальное лечение для ДН- и ДЕ- лимфом

Разработка оптимальной терапии первой линии для ДН-лимфомы является сложной задачей в связи с отсутствием проспективных исследований. К тому же из-за низкой частоты встречаемости данного подтипа среди ДВККЛ, количество публикаций по данной тематике крайне ограничено, что делает в настоящее время невозможным разработку единых стандартных протоколов лечения.

В анализе Petrich и соавт. 311 пациентов с ДН-лимфомами получили лечение как стандартным режимом химиотерапии по схеме R-СНОР, так и более интенсивным R-ЕРОСН (ритуксимаб, этопозид, преднизон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин). Исследователи выявили достоверно худшие показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе R-СНОР (7,8 против 21,6 месяца; $P = 0,001$) в сравнении с группой, получившей интенсивный режим. Похожие результаты были получены в ретроспективном анализе клиники MD Anderson с включением 129 пациентов с ДН-лимфомами [25]. В данном анализе режим R-ЕРОСН продемонстрировал значительное улучшение показателей БРВ ($P = 0,004$) и общей выживаемости (ОВ) ($P = 0,057$) в сравнении с R-СНОР. В мета-анализе 11 исследований R-ЕРОСН также показал достоверное снижение риска прогрессирования в сравнении с R-СНОР (снижение относительного риска на 34%; $P = 0,032$) [10].

На основании полученных данных более интенсивный индукционный подход с R-ЕРОСН стал терапией выбора, а в некоторых центрах — стандартом терапии у пациентов с высокоагрессивной ДВККЛ, несмотря на отсутствие проспективных исследований. В настоящее время проходят несколько проспективных клинических исследований у пациентов как с ДН- и ДЕ- лимфомами с использованием режима «R-ЕРОСН в сочетании с ингибитором *BCL-2* (венетоклакс)» (NCT03036904), а также режима «R-ЕРОСН с иммуномодулирующим агентом (леналидомид)» (NCT02213913).

Заключение

Таким образом, современные подходы в диагностике и лечении больных ДВККЛ должны учитывать молекулярно-генетические и иммуногистохимические особенности опухоли. Принимая во внимание классификацию ВОЗ-2016, необходимо разделение ДВККЛ на GCB- и non-GCB- подтипы. Для этого в рутинной практике рекомендовано применение Hans-алгоритма. Для более детального разделения на GCB- и ABC- подтипы целесообразно генное профилирование. Также иммуногистохимический анализ позволил выделить ДЕ-лимфому, характеризующуюся гиперэкспрессией маркеров *c-myc* и *bcl-2*, а метод FISH, в свою очередь, позволил идентифицировать ДН- и ТН- лимфомы с перестройками в генах *MYC*, *BCL-2* и (или) *BCL-6*. Это позволяет определить прогноз заболевания и применить персонализированный подход в терапии. Данные подгруппы высокоагрессивных лимфом имеют неблагоприятный прогноз, который может быть нивелирован ранней интенсификации лечения. В мире по-прежнему нет единого стандарта лечения высокоагрессивных лимфом, что диктует необходимость дальнейшей инициации проспективных клинических исследований с использованием новых лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2018. — ил. — 250 с.
2. Basso K, Dalla-Favera R. Roles of *BCL6* in normal and transformed germinal center B cells. // *Immunol Rev.* — 2012—Vol. 247. — P. 172–183.
3. Cabanillas F, Shah B. Advances in Diagnosis and Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma. // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* — 2017. — Vol. 12. — P. 783–796.
4. Cohen JB. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas // J.B. Cohen // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* — 2018 Nov 30; 2018 (1): 75–82. Изд. American Society of Hematology.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. // *Eur J Cancer.* — 2018. — Vol. 103. — P. 356–387.
6. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of

outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. // *J Clin Oncol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 3460–3467.

7. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Chan WC, Aoun P, Cochran GT, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. // *Blood.* — 2004. — Vol. 103 (1). — P. 275–282.
8. Herrera AF, Mei M, Low L, et al. Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation. // *J Clin Oncol.* — 2017. — Vol. 35. — P. 24–31.
9. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. *MYC* status in concert with *BCL2* and *BCL6* expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. // *Blood.* — 2013. — Vol. 121-P. 2253–2263.
10. Howlett CF, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. // *Br J Haematol.* — 2015. — Vol. 170. — P. 504–514.
11. Landsburg DJ, Petrich AM, Abramson JS, et al. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcomes in patients with double-hit non-Hodgkin lymphoma. // *Cancer.* — 2016. — Vol. 122. — P. 559–564.
12. Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with *MYC*. // *Nat Rev Cancer.* — 2008. — Vol. 8. — P. 976–990.
13. Nguyen L, Papenhausen P, Shao H. The role of *c-MYC* in B-cell lymphomas: diagnostic and molecular aspects. // *Genes (Basel).* — 2017. — Vol. 8 — E116.
14. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. // *Br J Haematol.* — 2014. — Vol. 166. — P. 891–901.
15. Pasqualucci L, R. Dalla-Favera. Genetics of Diffuse Large B Cell Lymphoma // *Blood* 2018. — vol. 131 (21). — P. 2307–2319.
16. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. // *Blood.* — 2014. — Vol. 124. — P. 2354–2361.
17. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. // *Cancer.* — 2018. — Vol 9.
18. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. // *Nat Rev Clin Oncol.* — 2014. — Vol. 11 (1). — P. 12–23.
19. Schmitz R, Wright GW, Huang DW и др. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. // *N Engl J Med.* — 2018. Vol. 378 (15). — P. 1396–1407.
20. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. // *Cancer statistics.* — 2014 // *CA Cancer J Clin.* — 2014. — Vol. 64. — P. 9–29.
21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018.* // *CA Cancer J Clin.* — 2018. — Vol. 68. — P. 7–30.
22. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
23. Thieblemont C, Bernard S, Meignan M., et al. Optimizing initial therapy in DLBCL/Best Pract Res Clin Haematol. — 2018. — Vol. 31 (3). — P. 199–208.
24. Tilly H., M. Gomes da Silva, U. Vitolo. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol.* — 2015. — Vol. 26 (suppl 5). — P. 116–125.
25. Veldman-Jones MH, Lai Z, Wappett M, et al. Reproducible, quantitative, and flexible molecular subtyping of clinical DLBCL samples using the NanoString Counter system. // *Clin Cancer Res.* — 2015. — Vol. 21. (10). — P. 2367–78.

Для цитирования. Харченко Е.В., Артемьева А.С., Поляшкин И.Л., Семглазова Т.Ю. Прогностическое значение иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 2. — № 17 (392). — С. 5–7.



Применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е в профилактике и лечении радиоиндуцированного фиброза мягких тканей: обзор литературы

С. И. Ткачев, д.м.н., проф.; А. В. Назаренко, к.м.н.; Е. В. Тимошкина;
О. П. Трофимова, д.м.н., проф.; В. В. Глебовская, к.м.н.; С. М. Иванов, к.м.н.;
Т. Н. Борисова, к.м.н.; С. Б. Алиева, д.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Use of a Combination of Pentoxifylline and Vitamin E in Prevention and Treatment of Radioinduced Soft Tissue Fibrosis: a Literature Survey

S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko, E. V. Timoshkina, O. P. Trofimova, V. V. Glebovskaya, S. M. Ivanov, T. N. Borisova, S. B. Aliyeva
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Поздние лучевые повреждения, возникающие спустя значительный срок от момента завершения лучевого лечения, могут затрагивать любую анатомическую структуру в пределах облучаемой области и тем самым значительно ухудшать качество жизни онкологических больных. Современные технологии лучевой терапии и научно обоснованные режимы фракционирования дозы лучевого воздействия способствовали значительному снижению частоты возникновения поздних лучевых повреждений, однако риск их появления по-прежнему сохраняется. В обзоре представлены данные литературы, посвященные как лечению, так и возможностям медикаментозной профилактики такого позднего лучевого повреждения, как радиоиндуцированный фиброз мягких тканей.

Ключевые слова: радиоиндуцированный фиброз, витамин Е, пентоксифиллин.

Summary

Late radiation injuries that occur after a significant period from the moment of completion of the radiation treatment can affect any anatomical structure within the irradiated area and thereby significantly impair the quality of life of cancer patients. Modern technologies of radiation therapy and scientifically based dose fractionation modes of radiation exposure have contributed to a significant reduction in the incidence of late radiation damage, but the risk of their appearance remains. The review presents literature data on both the treatment and the possibilities of drug prevention of late radiation damage, such as radio-induced soft tissue fibrosis.

Key words: radio induced fibrosis, vitamin E, pentoxifylline.

Патогенетические механизмы развития радиоиндуцированного фиброза (РИФ) до сих пор не до конца ясны. Ранние теории основывались на прямом повреждении микроциркуляторного русла, что приводит к развитию тканевой гипоксии и нутритивной недостаточности. Более современные теории рассматривают развитие РИФ как координированную клеточную реакцию, включающую в себя взаимодействие цитокинов и факторов роста с соответствующими рецепторами и экстрацеллюлярным матриксом. Биохимические каскады приводят к энзимной деградации матрикса. Действие цитокинов может быть как позитивным, так и негативным в зависимости от задействованных сигнальных путей. При развитии РИФ происходит патологическая аккумуляция матрикса. Трансформирующий фактор роста В (TGF-В) может играть значительную роль в патогенезе РИФ из-за того, что стимулирует деление и пролиферацию фибробластов, что включает в себя синтез этими клетками экстрацеллюлярных матриксных белков (например, коллагена) и снижает распад матрикса [1, 2].

Патогенетически процесс появления РИФ начинается с интерстициального экссудата, богатого фибрином. Таким образом, капилляры и мелкие синусы оказываются «вмурованы» в строму, что приводит к их сдавлению

и локальной дилатации. Клинически РИФ проявляется в начале процесса потерей эластичности тканей и умеренной их индурацией; кроме того, могут отмечаться гиперпигментация, эпиляция, гипер- и гипоплазия эпидермиса, сухость, атрофия. В отдельных случаях могут развиваться изъязвление или некроз поврежденной области из-за экстравазации фиброзного экссудата [1].

Развитие радиоиндуцированного фиброза начинается в срок от 4–6 месяцев до 1–2 лет после проведения лучевого лечения. По данным современной литературы, частота развития РИФ достигает 13% [13]. Факторами риска развития РИФ традиционно считаются комбинация лучевого лечения с другими методиками лечения, особенно с химиотерапией, большой объем облучаемой области, 2D-технологии лучевой терапии, высокая СОД (более 63 Гр), высокая РОД (более 1,8 Гр), возникновение инфекции или послеоперационных осложнений (например, серома, гематома), применение болюса, неомогенное дозное распределение, включая ошибки при стыковке полей, а также заболевания соединительной ткани, кожи и генетические факторы (например, генетически обусловленные нарушения репарации ДНК) у пациента [1, 6] (см. рис. 1).

В качестве терапевтических агентов РИФ предлагалась липосомальная супероксиддисмутаза, содержащая медь

и цинк (СОДМ) [3]. В человеческом организме СОДМ с марганцем является митохондриальной изоформой, а СОДМ с медью и цинком содержится в цитозоле и во внутриклеточных структурах, включая ядро. СОДМ способен захватывать бескислородные радикалы, преобразуя их в перекись водорода. Исследование Delanian *et al.* на 34 пациентах показало клиническую регрессию РИФ на $41 \pm 30\%$ по линейным размерам и на $57 \pm 26\%$ по площади после введения СОДМ внутримышечно два раза в неделю в течение 3 недель в дозе 5 мг (суммарно 30 мг) [4].

Пентоксифиллин

Другой лекарственный препарат, пентоксифиллин, привлек к себе внимание благодаря таким эффектам, как дозозависимые геморреологические эффекты, снижение вязкости крови, улучшение эластичности эритроцитов, повышение уровня кислорода в ткани и содействие деагрегации тромбоцитов. Пентоксифиллин является производным пурина, относится к группам антиагрегантов, ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции, аденозинергическим средствам. Механизм действия основан на непосредственном взаимодействии с аденозиновыми (пуриновыми) рецепторами, ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации и снижении концентрации внутриклеточного цАМФ, снижении концентрации внутриклеточного кальция. Кроме того, пентоксифиллин активирует протеинкиназу А, ингибирует TNF, активацию нейтрофилов цитокинами, синтез лейкотриенов и снижает экспрессию TGF [5]. Так как TNF, интерлейкины -6 и -1 являются воспалительными агентами, а TGF активирует фибробласты и активирует синтез белков внеклеточного матрикса, то прием пентоксифиллина может привести к разрешению воспалительной реакции и снижению активности фибробластов [2].

Описан клинический случай лечения РИФ пентоксифиллином в дозе 400 мг в течение 6 месяцев, что привело к объективному улучшению; позднее было проведено наблюдение восьми пациентов, принимавших пентоксифиллин в дозе 400 мг в течение 8 недель, и также был отмечен умеренный положительный эффект [6]. Для усиления воздействия пентоксифиллина было предложено добавить другой антиоксидант — альфа-токоферол (витамин Е) [1].

Витамин Е

Эффективность применения антиоксидантов для профилактики и лечения РИФ объясняется возможностью снизить оксидативный стресс, возникающий в результате продукции активных форм кислорода во время развития воспалительной реакции. Витамин Е является наиболее многообещающим антиоксидантом в связи с защитным воздействием на фосфолипиды, содержащиеся в клеточной мембране [2].

Prasad *et al.* [7] в опубликованном исследовании, посвященном изучению антиоксидантов, отмечают, что существует два диаметрально противоположных взгляда на прием их во время проведения лучевого лечения. Согласно одному прием таких антиоксидантов, как витамины С, Е и каротиноиды, может увеличить эффективность лучевой терапии путем снижения токсического эффекта



Рисунок 1. Радиоиндуцированный фиброз мягких тканей передней грудной стенки в области послеоперационного шва у больной после комбинированного лечения экстраабдоминального фиброматоза (десмоида), возникший в срок около 20 лет после завершения лучевой терапии.

на здоровые клетки и оказания дополнительного воздействия на опухолевые клетки. Согласно другой точке зрения не надо назначать антиоксиданты во время лучевого лечения, так как они могут оказывать протективный эффект и на опухолевые клетки. Оба тезиса подкреплены результатами, полученными благодаря экспериментальным работам. Авторы отмечают, что в нескольких исследованиях, включая их собственные, высокие дозы таких антиоксидантов, как витамины А, С, Е и каротиноиды, включая β -каротин, вызывают апоптоз опухолевых клеток в клеточных линиях, не затрагивая здоровые клетки (в частности, фибробласты). Вероятно, такой эффект может быть связан с большим накоплением указанных микроэлементов опухолевыми клетками по сравнению с здоровыми. Витамин Е и β -каротин, как показывают последние исследования, могут воздействовать на активацию сигнальных систем и экспрессию генов, приводящих к снижению пролиферативной активности клеток, их дифференцировке и (или) апоптозу, таких как c-мус, N-мус, H-ras, TNF и прочих. Кроме того, витамин Е снижает экспрессию VEGF, то есть становится антиангиогенным фактором, не затрагивающим нормальные клетки.

В работе Baillet была проанализирована роль витамина Е в лечении РИФ после брахитерапии, проведенной у больных раком молочной железы [15]. В ней 53 пациентки, включенные в исследование, получали в среднем 700 мг витамина Е в день (диапазон 500–1500 мг) в течение 3,5 месяцев. Среднее сокращение площади фиброза составило 20% (с 6,8 до 5,4 см) у 34 (64%) пациенток, и у 4 (8%) фибротические явления разрешились полностью. Важно отметить, что из этих 38 пациенток у 47% в дальнейшем вновь наблюдалось прогрессивное увеличение фиброзно-индуративных изменений.

В рамках исследования Delanian и соавт. была выделена подгруппа из шести пациенток с девятью участками РИФ, развившегося после комплексного лечения по поводу рака молочной железы, которые получали витамин Е в дозе 1000 МЕ + плацебо. Уменьшение в среднем площади фиброза спустя 6 месяцев составило 39,1%, объема его — 48,6% [8].

Авторы полагают, что одновременное применение нескольких антиоксидантов приводит к взаимному потенцированию их действия. Для полной реализации эффекта антиоксиданты должны применяться весь срок лучевого лечения.

Одновременное применение пентоксифиллина и витамина Е

Комбинация витамина Е и пентоксифиллина, способная оказывать выраженный антифибротический эффект, впервые описана в литературе в 1998 году при лечении РИФ, возникшего после проведения химиолучевой терапии по поводу мелкоклеточного рака щитовидной железы. Лечение продолжительностью 18 месяцев привело к полному разрешению как поверхностного, так и глубокого фиброза [5]. Некоторые последующие работы также указывали, что применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е приводит к успеху в лечении свершившегося фиброза мягких тканей различных анатомических областей.

Одно из первых клинических исследований роли приема пентоксифиллина и витамина Е в лечении РИФ после лучевого лечения рака молочной железы было проведено Delanian и соавт. Были отобраны 24 женщины с 29 явлениями РИФ, которые получали лучевую терапию по поводу рака молочной железы. Пациенток распределили по четырем группам: 1) 800 мг в день пентоксифиллина и 1 000 МЕ в день витамина Е; 2) пентоксифиллин и плацебо; 3) плацебо и витамин Е, 4) плацебо и плацебо. Спустя 6 месяцев были проанализированы результаты лечения 22 пациенток с 27 явлениями РИФ. Было показано, что средняя регрессия размеров РИФ была в два раза выше в группе пентоксифиллин + витамин Е, нежели в группе плацебо + плацебо ($60 \pm 10\%$ и $43 \pm 17\%$ соответственно) [8].

Далее в статье Haddad *et al.* 29 человек с 34 элементами поверхностного фиброза получали пентоксифиллин в дозе 800 мг в день и витамин Е в дозе 1000 МЕ в день в течение 3 месяцев. Данной группе пациентов проводилась лучевая терапия в суммарной дозе 30–66 Гр, средняя суммарная доза 57 ± 7 Гр, разовая доза 1,5–2,5 Гр. 18 элементов фиброза располагались на шее, 7 — на молочной железе, 5 — на нижней конечности, 2 — на передней брюшной стенке, 1 — в области таза и 1 — на нижнем веке. Симптоматика была следующей: в 100% отмечалась индурация, зуд и боль — в 74%, гиперпигментация — в 53%, алопеция в 50% и телеангиоэктазия в 47%.

Во всех случаях, кроме двух, наблюдалось значительное уменьшение площади поражения. Средняя площадь поверхности фиброза из всех 34 элементов составила 112 ± 81 см² на момент включения в исследование, 93 ± 76 см² спустя 1 месяц и 65 ± 48 см² спустя 3 месяца.

В подгруппе из 18 пациентов с 21 элементом фиброза лечение продолжалось 6 месяцев. Средняя площадь поверхности фиброза уменьшилась с 80 ± 53 до 27 ± 23 см², то есть уменьшение площади составило $72 \pm 15\%$ за 6 месяцев [9].

В последнее время в литературе стали появляться работы, посвященные возможной профилактической роли приема пентоксифиллина и витамина Е. Так, в статье

Magnusson *et al.* описывалось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, касающееся профилактики РИФ. Спустя 1–3 месяца после завершения курса лучевого лечения 83 больные раком молочной железы были рандомизированы на две группы, в которых пациентки принимали ежедневно 400 мг пентоксифиллина или плацебо в комбинации с 100 мг витамина Е в течение 12 месяцев. Применялась эскалация дозы — так, первые 2 недели прием препаратов был единожды в сутки, последующие 2 недели — дважды в сутки, и наконец при хорошей переносимости назначался прием препаратов три раза в сутки. Изучались степень пассивного отведения плеча и объем ипсилатеральной верхней конечности. К концу исследования возможность пассивного отведения плеча по сравнению с состоянием на момент включения в исследование увеличилась на 3,7 градуса в группе приема пентоксифиллина и на 9,4 градуса в группе приема плацебо, но разница оказалась недостоверной ($p = 0,20$). Объем ипсилатеральной верхней конечности увеличился в группе приема плацебо (1,04%) в отличие от группы приема пентоксифиллина (0,5%), разница достоверна ($p = 0,0172$) [10].

В 2013 году была опубликована статья Jacobson *et al.* [11], касающаяся профилактической роли комбинации пентоксифиллина и витамина Е в предотвращении развития фиброза мягких тканей у больных раком молочной железы. В исследование были включены 53 больные, которые получали лучевую терапию в составе комплексного лечения. Планирование и проведение лучевой терапии осуществлялось по методике 3D CRT, разовая очаговая доза на оставшуюся часть молочной железы или переднюю грудную стенку составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза — 46,8–50,4 Гр. По клиническим показаниям применяли буст на ложе удаленной опухоли (разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная очаговая доза — 10 Гр). Разовая очаговая доза на зоны регионарного лимфооттока составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза — 45 Гр. Пациентки были рандомизированы на две равные группы; в одной был предписан прием пентоксифиллина в дозе 400 мг три раза в сутки и витамин Е в дозе 400 МЕ в сутки в течение 6 месяцев после завершения лучевого лечения, в другой группе пациентки попадали под стандартное наблюдение. Спустя 18 месяцев проводилось контрольное обследование с помощью измерения комплаентности ткани (tissue compliance meter). Авторы отмечают, что средняя разница в эластичности тканей между двумя группами составила 0,88 мм (медиана 1 мм) в группе, получавшей медикаментозную профилактику, и 2,1 мм (медиана 2,4 мм) в группе, находившейся под динамическим наблюдением. Разница достоверна ($p = 0,0478$). Авторы особо отмечают, что общая выживаемость и выживаемость без признаков заболевания в двух группах достоверно не различалась.

Позднее появилась работа Cook *et al.* [12], также посвященная профилактическому приему указанных препаратов с целью предотвращения развития такого часто встречающегося негативного проявления РИФ, как капсулярная контрактура, у больных раком молочной железы после реконструктивно-пластических операций. В исследовании наблюдались 26 женщин с одномоментной реконструкцией экспандером или имплантом после радикальной мастэкто-

мии. У трех пациенток была унилатеральная реконструкция, у остальных — билатеральная (всего 49 реконструированных молочных желез). Прием пентоксифиллина (400 мг трижды в день) и витамина Е (400 МЕ дважды в день) был начат в течение 4 недель после завершения лучевой терапии, в среднем спустя 17 ± 11 дней после ее окончания и длился 6 месяцев. Наблюдение продолжалось 12 месяцев. В короткий срок по окончании лучевой терапии во всех случаях, когда проводилось лучевое воздействие на реконструированную молочную железу, была диагностирована капсулярная контрактура I–II степени по Бекеру. На 18-й месяц у пяти пациенток, которым проводилась лучевая терапия, была отмечена капсулярная контрактура III степени. В 29 из 49 (59%) случаев степени контрактуры сохранилась прежней спустя 18 месяцев после завершения лучевого лечения. В 6 из 49 (12%) случаев степень увеличилась, и пациентке с IV степенью контрактуры была выполнена операция по замене экспандера. Таким образом, из 26 прослеженных все 18 месяцев пациенток только трем потребовалась повторная операция, причем в одном случае из-за мальпозиции импланта молочной железы, которая не была облучена, и в двух из-за капсулярной контрактуры II и IV степени (7,7%).

В 2018 году был опубликован мета-анализ данных пяти исследований, из которых два были посвящены лечению уже свершившегося фиброза, а три — его профилактике [13]. Авторы отмечают, что, даже несмотря на ограниченное количество опубликованных исследований с небольшим числом включенных в них больных касемо применения пентоксифиллина и витамина Е, можно сделать вывод о возможности снижения частоты и выраженности лучевых повреждений путем назначения данной комбинации лекарственных препаратов для профилактики и лечения постлучевых фиброзов мягких тканей. Кроме того, данная комбинация препаратов обладает хорошей переносимостью и небольшой частотой побочных эффектов.

Побочные эффекты пентоксифиллина описаны в двух исследованиях. Были отмечены следующие негативные моменты: тошнота средней и высокой степени выраженности, диарея, приливы жара, астения, головная боль, боль в эпигастрии, головокружение, нервозность, бессонница [7, 10, 14].

Изучая возможность использования этих препаратов, нельзя не отметить, что до сих пор не определены оптимальная длительность приема и суммарные дозы пентоксифиллина и витамина Е. Отмечено, что лечение сроком меньше 1 года приводит к частичному ребаунд-эффекту (обратному росту) после изначально хорошего ответа на лечение. Лечение дольше 2–3 лет, вероятно, необходимо для получения длительной ремиссии при выраженных фиброзах или фибронекрозах [1]. Профилактический прием препаратов видится рядом авторов достаточным в течение 6 месяцев [11, 12].

Аналогично в разных исследованиях применяется различная дозировка данных препаратов, что затрудняет окончательно сделать выводы о длительности и суммарных дозах. Согласно большинству опубликованных на теку-

щий момент исследований разовая доза пентоксифиллина должна составлять 400 мг 2 или 3 раза в день, а витамина Е — 800–1000 МЕ как при профилактике, так и при лечении фиброзов кожи и мягких тканей [1, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Заключение

Накопленный в изученной литературе опыт показывает, что комбинация пентоксифиллина и витамина Е может длительно и безопасно применяться не только для лечения уже свершившихся фибротических осложнений, но и для их профилактики. Она обладает устойчивой выраженной эффективностью и хорошо переносится. Однако на данный момент требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на определение оптимальной длительности приема и дозирования пентоксифиллина и витамина Е при их комбинировании как с профилактической, так и лечебной целью для введения в стандарты лечения и рутинную клиническую практику.

Список литературы

1. Teresa B Chiao and Audrey J Lee. Role of Pentoxifylline and Vitamin E in Attenuation of Radiation-Induced Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2005;39:516–22.
2. Brian O'Sullivan and Wilfred Levin. Late Radiation-Related Fibrosis: Pathogenesis, Manifestations, and Current Management. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 13, No 3 (July), 2003; pp 274–289.
3. Sylvie Delanian, Jean-Louis Lefaix. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology* 73 (2004) 119–131.
4. Delanian S, Baillet F, Huart J, Lefaix J-L, Maulard C, Housset M. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial. *Radiother Oncol* 1994; 32:12–20.
5. Delanian S. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. *Br J Radiol*. 1998 Aug;71(848):892–4.
6. Mateusz Spatek. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2016;9473–482
7. K.N. Prasad, W.C. Cole, B. Kumar, and K. Che Prasad. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 00: 1–13.
8. Sylvie Delanian, Raphael Porcher, Saida Balla-Mekias, and Jean-Louis Lefaix. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Combined Pentoxifylline and Tocopherol for Regression of Superficial Radiation-Induced Fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 13 (July 1), 2003; pp 2545–2550
9. Peiman Haddad, Bita Kalaghchi, Farnaz Amouzegar-Hashemi. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation-induced fibrosis: A phase II clinical trial. *Radiotherapy and Oncology* 77 (2005) 324–326
10. Marie Magnusson, Peter Ho"glunda, Karin Johansson, Charlotta Jo"nsson, Fredrika Killander, Per Malmstro"m, Anna Weddig, Elisabeth Kjelle "nd. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: A phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (Ptx-5). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 2488–2495
11. Jacobson, G., Bhatia, S., Smith, B. J., Button, A. M., Bodeker, K., Buatti, J.. Randomized Trial of Pentoxifylline and Vitamin E vs Standard Follow-up After Breast Irradiation to Prevent Breast Fibrosis, Evaluated by Tissue Compliance Meter. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 85(3), 2013, 604–608.
12. Madeline Cook, Nathalie Johnson, Henry Daniel Zegzula, Mark Schray, Margaret Glissmeyer, Leslie Sorenson. Prophylactic use of pentoxifylline (Trental) and vitamin E to prevent capsular contracture after implant reconstruction in patients requiring adjuvant radiation. *Am J Surg*. 2016 Feb 22
13. Kaidar-Person, O., Marks, L. B., & Jones, E. L. (2018). Pentoxifylline and vitamin E for treatment or prevention of radiation-induced fibrosis in patients with breast cancer. *The Breast Journal*. Volume 24, Issue 5, 2018, 709–860
14. Okunieff, P., Augustine, E., Hicks, J. E., Cornelison, T. L., Altemus, R. M., Naydich, B. G., Gerber, L. H. Pentoxifylline in the Treatment of Radiation-Induced Fibrosis. *Journal of Clinical Oncology*, 22(11), 2004, 2207–2213.
15. Baillet F. Alpha-tocopherol treatment of radiofibrosis post-brachytherapy for breast cancer (abstract 9). *Radiother Oncol* 1997;97(suppl 43): S3.

Для цитирования. Ткачев С.И., Назаренко А.В., Тимошкина Е.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Иванов С.М., Борисова Т.Н., Алиева С.Б. Применение комбинации пентоксифиллина и витамина Е в профилактике и лечении радиоиндуцированного фиброза мягких тканей: обзор литературы // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 8–11.

Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы



Е. И. Коваленко

Е. В. Артамонова

Е. И. Коваленко, к. м. н., с. н. с. отделения химиотерапии
Е. В. Артамонова, д. м. н., зав. отделением химиотерапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Nab-paclitaxel in Treatment of Metastatic Breast Cancer

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Несмотря на развитие новых направлений системного лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ), химиотерапия (ХТ) остается неотъемлемым и значимым этапом лечения при любом молекулярном подтипе опухоли. В соответствии с современными представлениями, оптимальной стратегией терапии в подавляющем большинстве случаев мРМЖ является последовательное назначение цитостатиков в монорежимах. Такой подход позволяет длительно контролировать рост опухоли, переводя патологию в разряд хронических и сохраняя высокое качество жизни. Появление новых препаратов или инновационных лекарственных форм уже имеющихся цитостатиков расширяет возможности терапии этого хронического заболевания и позволяет осуществлять длительный контроль над болезнью. Одной из таких новых опций стал наб-паклитаксел — нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином. Такая лекарственная форма обеспечивает активный транспорт препарата через сосудистый эндотелий с созданием его высокой концентрации в ткани опухоли. Клинические исследования по сравнению наб-паклитаксела с традиционными таксанами (паклитакселом и доцетакселом) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата как в широкой популяции пациентов, так и в отдельных подгруппах, включая антрациклин-таксан предлеченных больных, случаи с агрессивным течением заболевания, поражением висцеральных органов, пациенток пожилого возраста и др. Кроме того, благодаря своей уникальной формуле препарат не вызывает реакций гиперчувствительности, отличаясь от традиционных таксанов удобством применения и безопасностью. Отсутствие необходимости в премедикации дексаметазоном позволяет назначать его при таких сопутствующих заболеваниях, как тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, язва желудка и 12-ти перстной кишки и т.д., а также успешно комбинировать его с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что уверенно выводит препарат на арену иммуноонкологии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, таксаны, наб-паклитаксел.

Summary

Despite the development of new systems for the treatment of metastatic breast cancer (mBC), chemotherapy remains an integral and significant stage of treatment for any molecular tumor subtype. In accordance with modern concepts, the optimal strategy of therapy in the vast majority of cases of mBC is the sequential administration of cytostatics in mono modes. This approach allows long-term control of tumor growth, translating pathology into a chronic discharge and maintaining a high quality of life. The emergence of new drugs or innovative dosage forms of existing cytostatics expands the possibilities of treatment of this chronic disease and allows long-term control over the disease. One of such new options was nab-paclitaxel, nano-dispersed paclitaxel stabilized with albumin. This dosage form provides active transport of the drug through the vascular endothelium with the creation of its high concentration in the tumor tissue. Clinical studies comparing nab-paclitaxel with traditional taxanes (paclitaxel and docetaxel) demonstrated high efficacy and safety of the drug both in a wide population of patients and in individual subgroups, including patients previously treated with anthracycline taxane, cases with aggressive disease, lesions of visceral organs, elderly patients and others. In addition, due to its unique formula, the drug does not cause hypersensitivity reactions, differing from traditional These taxanes are easy to use and safe. The lack of need for premedication with dexamethasone allows it to be prescribed for such comorbidities as severe hypertension, diabetes mellitus, stomach ulcer and duodenal ulcer, etc., and also successfully combine it with inhibitors of control points of the immune response, which confidently removes the drug on arena of immuno-oncology.

Key words: metastatic breast cancer, taxanes, nab-paclitaxel.

Основной целью лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ) является увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества. Выбор системной терапии прежде всего определяется молекулярно-биологическим подтипом РМЖ, а также клиническими особенностями течения самого заболевания. Окончательное же решение о назначении того или иного вида терапии основывается на оценке целого комплекса факторов, включая статус гормональных рецепторов и HER2, результаты предшествующей терапии (эффективность и токсичность),

безрецидивный интервал, объем опухоли (количество и локализацию опухолевых очагов), возраст, общее состояние, сопутствующую патологию (включая дисфункцию внутренних органов), менопаузальный статус (для ЭР+), необходимость в контроле быстрой прогрессии или уменьшении симптомов заболевания (в этом случае важной целью лечения является достижение объективного ответа), а также такие немедицинские показатели, как социоэкономические и психологические факторы, доступность терапии в стране и предпочтения пациентки [1].

Несмотря на бурное развитие иммуноонкологии, появление таргетных препаратов, направленных на преодоление резистентности к гормонотерапии, новых анти-HER2 препаратов, химиотерапия (ХТ) остается неотъемлемым и значимым этапом лечения при любом молекулярном подтипе РМЖ. Показанием к назначению ХТ служит прежде всего гормоннезависимый или гормонорефрактерный мРМЖ, поэтому подавляющее большинство пациенток будет получать ее на том или ином этапе развития заболевания. Кроме того, благодаря высокой частоте объективного от-

вета ХТ является вариантом выбора при быстрой прогрессии, массивном поражении или симптомном течении опухолевого процесса. В соответствии с современными представлениями оптимальной стратегией, подходящей для большинства пациентов, является последовательное назначение монорежимов [2]. При этом ни одними клиническими рекомендациями не указывается, в какой именно последовательности следует применять различные препараты. Согласно мнению экспертов, преимущество в первой линии лечения имеют антрациклины и таксаны (если они не использовались на нео- или адъювантном этапе), кроме того, могут применяться и другие препараты. В последующих линиях цитостатики могут использоваться в любой последовательности в зависимости от клинической ситуации, так как объем доказательных данных, позволяющий ответить на вопрос о выборе оптимального препарата после терапии антрациклинами и таксанами, крайне ограничен. Очевидно, что расширение арсенала лекарственных агентов за счет появления новых цитостатиков или инновационных лекарственных форм уже известных ранее препаратов дает врачу дополнительные возможности и увеличивает шансы пациенток на длительный контроль заболевания. Одним из таких препаратов является наб-паклитаксел (Абраксан), который представляет собой уникальную молекулу, состоящую из наночастиц паклитаксела, стабилизированных альбумином. Такая инновационная формула позволила значительно повысить эффективность и улучшить переносимость препарата, сделав его одним из важных вариантов выбора химиотерапии мРМЖ.

Таксаны являются наиболее активными агентами для лечения раннего и распространенного РМЖ. Являясь гидрофобными веществами, таксаны нуждаются в растворителе. Так, в качестве растворителя для паклитаксела используется производное касторового масла кремофор, а для доцетаксела — полисорбат-80. Однако растворители являются биологически и фармакологически

активными веществами [3]. Кремофор вызывает экстракцию пластификатора из мешков и систем для вливания, изготовленных из поливинилхлорида, что может вызывать гепатотоксичность [4]. Оба растворителя нарушают процесс доставки цитостатиков к опухолевой клетке, что может снижать их эффективность [5]. Кроме того, использование растворителей приводит к развитию реакций гиперчувствительности и усугублению других побочных явлений, таких как периферическая полинейропатия, за счет усиления отека и демиелинизации нервных волокон [6]. Проблемы, связанные с использованием растворителей, диктуют необходимость применения премедикации глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами для снижения риска развития реакций гиперчувствительности, а также, в случае паклитаксела, применения специальных систем для введения, не содержащих поливинилхлорид. Технологии, использующие связанные с альбумином наночастицы, позволяют создавать противоопухолевые препараты без применения растворителей. Наб-паклитаксел стал первым примером комбинации человеческого альбумина с активным противоопухолевым агентом (паклитаксел) в виде наночастиц. Наб-паклитаксел (Абраксан) представляет собой коллоидный раствор наночастиц, состоящих из молекул альбумина, каждая из которых связывает 6–7 молекул паклитаксела. После внутривенного введения наночастицы быстро диссоциируют с образованием растворимых комплексов паклитаксела, связанного с альбумином. Альбумин является естественным переносчиком нерастворимых молекул в кровеносном русле, а также регулирует процессы трансэндотелиального переноса компонентов плазмы, обеспечивая активный транспорт паклитаксела через слой клеток эндотелия в основном путем взаимодействия комплекса альбумин-цитостатик с гликопротеиновым рецептором, расположенным на эндотелиальной клеточной мембране. Это приводит к повышенной аккумуляции препа-

рата в межклеточном пространстве, включая интерстиций опухоли [7]. Необходимо отметить, что обычный паклитаксел поступает в опухолевые клетки в основном за счет пассивной диффузии, что приводит к более длительному нахождению препарата в плазме и замедленному распределению в тканях [8]. В результате при одинаковой дозе и за одинаковый промежуток времени накопление паклитаксела в опухоли при применении препарата наб-паклитаксел на 33 % выше, чем при введении обычного паклитаксела [9, 10]. Кроме того, наб-паклитаксел не содержит кремофор или другой растворитель и соответственно не требует премедикации, которая является обязательной при использовании традиционных таксанов паклитаксела и доцетаксела. Дополнительные преимущества наб-паклитаксела, такие как короткая продолжительность инфузии (30 минут) и отсутствие специальных требований к инфузионным системам, делают препарат чрезвычайно удобным для клинического применения.

Наб-паклитаксел в сравнении с таксанами в первой и более поздних линиях ХТ

Эффективность наб-паклитаксела в дозе 260 мг/м² раз в 3 недели в сравнении с обычным паклитакселем в дозе 175 мг/м² раз в 3 недели оценена в международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы (CA012) у 454 больных местнораспространенным или метастатическим РМЖ [11]. Пациентки не должны были получать таксаны по поводу метастатической формы болезни, допускалось использование их в адъюванте со временем до прогрессирования более 12 месяцев, разрешалась предшествующая гормонотерапия или химиотерапия мРМЖ с использованием препаратов другого класса. Конечными точками исследования были время до прогрессирования болезни (ВДП) и частота объективного ответа (ЧОО). Наб-паклитаксел превосходил стандартный паклитаксел по всем первичным конечным точкам: так, медиана ВДП во всей популяции составила

23,0 vs 16,9 недели соответственно ($OR = 0,75$; $p = 0,006$). Выигрыш в ВБП от назначения наб-паклитаксела отмечен как в первой линии, хотя различия не достигли статистической значимости (медианы ВДП 24,0 vs 19,7 недели; $p > 0,05$), так и во второй и более поздних линиях лечения, где выигрыш был статистически достоверен (медианы ВДП 20,9 vs 16,1 недели, $OR = 0,73$; $p = 0,020$). ЧОО во всей популяции при назначении наб-паклитаксела была выше и достигла 33 % vs 19 % для паклитаксела ($p = 0,001$), в первой линии ЧОО составила 42 и 27 % соответственно ($p = 0,029$), во второй и более линиях — ЧОО 27 % vs 13 % ($p = 0,006$). В подгруппе больных с преимущественно висцеральными метастазами (таких в исследовании было 79 %) ЧОО на наб-паклитакселе была в два раза выше, чем на паклитакселе (34 % против 19%; $p = 0,002$). При оценке общей выживаемости (ОВ) отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ в группе наб-паклитаксела по сравнению с обычным паклитакселом, различия недостоверны (медианы ОВ 65,0 vs 55,7 недели, $OR = 0,90$; $p = 0,374$). В подгруппе предлеченных пациенток, ранее получивших ≥ 1 линии лечения, выигрыш от назначения наб-паклитаксела в отношении увеличения продолжительности жизни был статистически достоверным: медианы ОВ составили 56,4 и 46,7 недели соответственно ($OR = 0,73$; $p = 0,024$). Частота нейтропении IV степени была достоверно ниже в группе наб-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом (9 % vs 22%; $p < 0,001$). В группе наб-паклитаксела чаще наблюдалась сенсорная нейропатия III степени (10 % vs 2%; $p < 0,001$), однако улучшение до I–II степени наступало в среднем через 22 дня на фоне отмены препарата по сравнению с 79 днями в группе стандартного паклитаксела. Несмотря на отсутствие премедикации и короткое (30 мин) время введения наб-паклитаксела, реакций гиперчувствительности отмечено не было.

Позднее было проведено исследование II фазы (CA024), в котором наб-паклитаксел в различных дозовых режимах сравнивался с доцетакселом

в терапии первой линии мРМЖ [12]. В исследование включено 302 пациентки мРМЖ, которые получали наб-паклитаксел в различных вариантах: 300 мг/м² каждые 3 недели или еженедельно: 100 или 150 мг/м² 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели (3/4 недели) либо доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 недели. Результаты в отношении контроля над заболеванием (полный или частичный ответ, стабилизация 16 недель и более) были выше в группах еженедельного наб-паклитаксела по сравнению с доцетакселом (150 мг/м²: 80 %, $p = 0,017$; 100 мг/м²: 75 %; $p = 0,009$; доцетаксел: 58 %). Наб-паклитаксел в еженедельной дозе 150 мг/м² продемонстрировал достоверно лучшее время до прогрессирования по сравнению с доцетакселом как по оценке исследователей (14,6 vs 7,8 месяца; $p = 0,012$), так и по независимой радиологической оценке (12,9 vs 7,5 месяца; $p = 0,006$). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 27,7 месяца при назначении наб-паклитаксела в дозе 300 мг/м²; 22,2 месяца — в дозе 100 мг/м²; 33,8 месяца — в дозе 150 мг/м² и 26,6 месяца — в группе доцетаксела. Медиана ОВ в 33,8 месяца при применении наб-паклитаксела в режиме 150 мг/м² 3/4 недели на 7,2 месяца превосходит медиану ОВ в группе доцетаксела и является наилучшим показателем для всех таксанов при мРМЖ. Что касается нежелательных явлений, то слабость III–IV-й степени, нейтропения и фебрильная нейтропения реже встречались во всех группах с наб-паклитакселом. Частота и степень выраженности периферической нейропатии не отличалась между группами, однако время до разрешения до I степени и менее составило 22 дня в группах с наб-паклитакселом и 41 день в группе доцетаксела.

Исследование III фазы CALGB40502/NCCTG N063H, включившее 799 больных, посвящено сравнению эффективности в первой линии наб-паклитаксела в еженедельном режиме 150 мг/м² 3/4 недели в сравнении с паклитакселом 90 мг/м² 3/4 недели и иксабепилоном 16 мг/м² 3/4 недели, все три рукава в сочетании с бевацизумабом [13]. Так как иксабепилон показал наи-

меньшую эффективность, эта группа лечения была прекращена досрочно. Хотя в исследовании не было запланировано прямое сравнение между группами стандартного паклитаксела с бевацизумабом и наб-паклитаксела с бевацизумабом, различий между группами в плане эффективности обнаружено не было. Медиана времени до прогрессирования составила 11 месяцев для стандартного паклитаксела и 9,3 месяца для наб-паклитаксела ($OR = 1,20$; 95 % ДИ: 1,00–1,45). Объяснением этому может служить неоптимальная доза наб-паклитаксела в сочетании с бевацизумабом ввиду недостаточной изученности фармакокинетики данной комбинации — редукция дозы и перерывы в лечении проводились гораздо чаще в группе наб-паклитаксела по сравнению со стандартным паклитакселом. Так, редукция дозы к третьему циклу терапии была проведена у 45 % больных из группы наб-паклитаксела и только у 15 % больных из группы стандартного паклитаксела. Частота развития сенсорной нейропатии II степени составила 48 % для наб-паклитаксела и 37 % — для стандартного паклитаксела, гематологические осложнения III степени отмечались у 49 % больных в группе наб-паклитаксела и у 12 % — в группе стандартного паклитаксела.

Представляется целесообразным проведение исследований, сравнивающих паклитаксел с наб-паклитакселом в еженедельном режиме в монотерапии. Такой дизайн позволит судить о преимуществе одного препарата над другим в плане эффективности и токсичности.

Наб-паклитаксел у предлеченных антрациклинами или таксанами пациенток.

Известно, что антрациклины и таксаны являются основой химиотерапии РМЖ и широко используются в нео/адювантных программах, а также при метастатической форме болезни, поэтому эффективность различных препаратов таксанового ряда при прогрессировании РМЖ после антрациклин- и таксаносодержащих схем является предметом особого

интереса. В исследовании III фазы по сравнению эффективности наб-паклитаксела и паклитаксела в режиме раз в 3 недели антрациклин-предлеченными (в адьюванте и [или] при мРМЖ) были 77% пациенток группы наб-паклитаксела и 78% группы обычного паклитаксела, только по поводу метастатической формы заболевания ранее получали антрациклины 50 и 58% соответственно. Ретроспективный анализ показал, что наб-паклитаксел превосходил стандартный паклитаксел по всем показателям эффективности и достоверно увеличивал частоту объективного ответа, время до прогрессирования и продолжительность жизни больных мРМЖ с антрациклинами в анамнезе [14]. Так, ЧОО, ВБП в группе наб-паклитаксела составила 27% и 21,0 недели соответственно против 14% и 15,7 недели в группе обычного паклитаксела, различия достоверны. Медиана ОВ составила 56,4 против 46,7 недели в группе паклитаксела ($p = 0,022$).

Что же касается применения таксанов поле таксанов, доклинические исследования показали существование только частичной перекрестной резистентности между двумя таксанами (паклитакселом и доцетакселом), следовательно, их последовательное использование через несколько месяцев представляется вполне возможным, особенно у пациентов, у которых ранее регистрировались ответы и (или) стабилизации на лечении. В исследовании II фазы изучалась эффективность наб-паклитаксела в дозах 100 мг/м² (106 больных) и 125 мг/м² (75 больных) еженедельно 3/4 недели у больных, получивших в среднем три линии химиотерапии по поводу метастатического РМЖ, в том числе и таксаны [15]. У 89% больных прогрессирование болезни развилось на фоне терапии стандартными таксанами. Эффективность не отличалась между группами: частота объективных ответов составила 14% в группе наб-паклитаксела 100 мг/м² и 16% — в группе 125 мг/м². Медиана времени до прогрессирования составила 3,0 и 3,5 месяца, медиана ОВ — 9,2 и 9,1 месяца соответственно. Несмотря на то что в ис-

следовании получали лечение сильно предлеченные больные, нейтропения IV степени развилась менее чем у 5% больных. Частота полинейропатии III степени составила 19% в группе наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² и 8% — в дозе 100 мг/м². Таким образом, наб-паклитаксел продемонстрировал эффективность, превосходящую, по литературным данным, эффективность традиционных таксанов у этой категории больных [16], а также хорошую переносимость, включая низкую частоту периферической полинейропатии III степени, у больных мРМЖ с прогрессированием после обычных таксанов.

Наб-паклитаксел при агрессивном течении мРМЖ

Несмотря на то что понятие «агрессивного» мРМЖ четко не определено, эта форма характеризуется наличием различных факторов неблагоприятного прогноза, таких как раннее прогрессирование после окончания адьювантной химиотерапии, короткие интервалы без прогрессирования, массивное поражение висцеральных органов, тройной негативный фенотип. Для этих пациенток особенно важно назначить наиболее эффективный режим ХТ первой линии. Именно поэтому был проведен объединенный анализ эффективности различных таксанов в группах неблагоприятного прогноза, сформированных из пациентов, которые были включены в рандомизированные исследования CA012 и CA024 [17]. Наиболее интересные данные получены для больных с висцеральными метастазами: ЧОО достигла 42%, что было достоверно выше, чем при назначении обычного паклитаксела (ЧОО = 23%; $p = 0,022$). В этой группе отмечена также тенденция к более высокой эффективности наб-паклитаксела по сравнению с обычным паклитакселом по ВДП (медианы 5,6 vs 3,8 месяца; $p = 0,094$) и ОВ (15,1 vs 14,2 месяца; $p = 0,268$). Кроме того, в первой линии ХТ больных с висцеральными метастазами оба еженедельных режима применения наб-паклитаксела (100 мг/м² 3/4 недели и 150 мг/м² 3/4 недели) достоверно превосходили обычный доце-

таксел по ЧОО, которая достигла 63, 76 и 37% соответственно ($p = 0,002$ и $p < 0,001$); схема с большей плотностью дозы наб-паклитаксела (150 мг/м² 3/4 недели) продемонстрировала также значимые преимущества перед доцетакселом по ВДП (медианы 13,1 vs 7,8 месяца, ОР = 0,6; $p = 0,019$) с тенденцией к увеличению ОВ (медианы 32,1 vs 21,4 месяца). Таким образом, высокая частота объективного ответа на лечение по сравнению с традиционными таксанами, быстрое его достижение делают наб-паклитаксел препаратом выбора при мРМЖ с неблагоприятными прогностическими факторами.

Наб-паклитаксел у больных пожилого возраста

С целью оценки переносимости препарата у пациенток пожилого возраста был проведен дополнительный анализ двух исследований по эффективности и безопасности различных режимов наб-паклитаксела (100 мг/м², 150 мг/м² еженедельно 3/4 недели, 260 мг/м² и 300 мг/м² каждые 3 недели) в сравнении со стандартным паклитакселом (175 мг/м² каждые 3 недели) и доцетакселом (100 мг/м² каждые 3 недели) у больных 65 лет и старше [18]. В исследовании II фазы ($n = 52$) частота объективных ответов для еженедельного наб-паклитаксела была максимальной и составила 60–64%, для наб-паклитаксела каждые 3 недели — 22%, для доцетаксела — 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 18,9 месяца для наб-паклитаксела в дозе 150 мг/м², 9,2 месяца — для дозы 100 мг/м², 13,8 месяца — для наб-паклитаксела в дозе 300 мг/м² каждые 3 недели и 8,5 месяца — для доцетаксела. В исследовании III фазы были проанализированы 62 больных пожилого возраста, частота объективных ответов была выше в группе наб-паклитаксела — 27% по сравнению со стандартным паклитакселом — 19%, оба препарата назначались каждые 3 недели. Медиана времени до прогрессирования составила 5,6 месяца в группе наб-паклитаксела по сравнению с 3,5 месяца в группе стандартного паклитаксела. Лечение в целом переносилось

удовлетворительно. Частота сенсорной нейропатии III степени в исследовании II фазы не отличалась при назначении еженедельных режимов наб-паклитаксела (20–21 %) и доцетаксела (16 %), но была ниже в группе наб-паклитаксела каждые 3 недели (11 %). В исследовании III фазы данное осложнение встречалось в 17 % случаев в группе наб-паклитаксела и отсутствовало в группе стандартного паклитаксела. Нейтропения IV степени реже наблюдалась у больных, получавших наб-паклитаксел (7–22 %), в сравнении со стандартным паклитакселом (34 %) и доцетакселом (74 %). В целом частота побочных явлений III и IV степени не отличалась у больных старше 65 лет по сравнению со всей популяцией. Таким образом, наб-паклитаксел хорошо переносится больными пожилого возраста и может уверенно назначаться у этой категории больных.

Наб-паклитаксел в режимах комбинированной терапии мРМЖ

Наб-паклитаксел в комбинации с анти-HER2-терапией

Эффективность и переносимость наб-паклитаксела изучена при HER2+ мРМЖ в комбинации с трастузумабом качестве первой линии лечения. В исследовании II фазы включено 72 пациентки с мРМЖ, у 22 был HER2+-подвариант опухоли. Пациентки получали наб-паклитаксел в дозе 125 мг/м² еженедельно, при HER2+-подварианте дополнительно вводили трастузумаб. В группе с HER2+ мРМЖ ЧОО составила 52,4 %, медиана ВБП — 18,7 месяца, медиана ОВ — 35,8 месяца. Профиль токсичности соответствовал полученным ранее данным [19].

В другом многоцентровом исследовании II фазы 33 пациентки с HER2+ мРМЖ получали еженедельно трастузумаб + наб-паклитаксел 100 мг/м² + карбоплатин АUC 2 в 1-й, 8-й и 15-й дни (или АUC 6 1-й день) каждые 28 дней. Режим продемонстрировал очень высокую непосредственную эффективность (ЧОО — 62,5 %, клиническая польза — 81 %)

с медианой ВБП 16,6 месяца. Лечение в целом переносилось удовлетворительно: IV степень нейтропении отмечена у 9 %, однако случай фебрильной нейтропении был единственным, частота периферической нейропатии III и IV степени составила 13 и 3 % соответственно [20]. Таким образом, наб-паклитаксел является одним из высокоэффективных комбинаторных партнеров для трастузумаба в лечении HER2+ мРМЖ.

Наб-паклитаксел в комбинации с другими цитостатиками

Основой лечения мРМЖ, как уже говорилось выше, является последовательная смена монорежимов. Комбинированные режимы ХТ, демонстрирующие большую частоту объективного ответа, но и большую токсичность, используются при массивном опухолевом поражении, таком как висцеральный криз, когда шанс достичь эффекта рассматривается как единственный и крайне высок риск упустить его при назначении терапии с более низкой ожидаемой частотой ответа на лечение. Комбинация наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² с гемцитабином 1000 мг/м² 1-й, 8-й дни каждые 3 недели изучена на 50 больных в первой линии терапии. ЧОО составила 50 %, медиана ВБП — 7,9 месяца, частота полинейропатии III–IV степени составила 54 % [21]. В другом исследовании оценивалась комбинация наб-паклитаксела в дозе 125 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни с цисплатином 75 мг/м² в 1-й день каждые 4 недели в 1–2-й линиях лечения. ЧОО достигла 67,1 % в общей группе, 80,6 % в первой линии, медиана ВБП составила 9,8 месяца, ОВ — 26,9 месяца. Частота полинейропатии III–IV степени — 26,6 % [22]. Таким образом, благоприятный терапевтический профиль наб-паклитаксела предоставляет возможность при необходимости комбинировать его с другими цитостатиками.

Наб-паклитаксел в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Высокая эффективность наб-паклитаксела в режимах первой и более линий терапии, отсутствие

необходимости в пре- и постмедикации глюкокортикоидами делают этот препарат заманчивым партнером для анти-PD- и PDL-ингибиторов. Несмотря на значительные прорывы в лечении гормонозависимого и HER2-позитивного мРМЖ, результаты лечения тройного-негативного (ТН) подтипа остаются в целом неудовлетворительными. В настоящее время надежды возлагаются на исследования по иммунотерапии ТН РМЖ, а также комбинации ее с цитостатиками. В 2018 году были опубликованы результаты исследования III фазы Impassion 130 по оценке эффективности и переносимости комбинации наб-паклитаксела с PD-L1-ингибитором атезолизумабом у пациенток с нелеченым метастатическим ТН РМЖ [23]. В исследование включено 902 пациентки — по 451 в группе наб-паклитаксел + атезолизумаб или наб-паклитаксел + плацебо. В образцах опухоли определялась экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (к положительным относили случаи с $\geq 1\%$ PD-L1+-иммунных клеток). Двумя первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость. При медиане наблюдения 12,9 месяца в общей популяции пациенток, получивших хотя бы одно введение препарата (ITT-популяция), медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,2 месяца в группе атезолизумабом + наб-паклитаксел по сравнению с 5,5 месяца в контрольной группе (ОР = 0,80; 95 % ДИ: 0,69–0,92; P = 0,002). Среди пациенток с PD-L1-позитивными опухолями медианы ВБП составила 7,5 и 5,0 месяца соответственно (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,49–0,78; P < 0,001). Медиана ОВ достигла 21,3 месяца у пациенток, получивших комбинацию атезолизумаба и наб-паклитаксела, против 17,6 месяца в контрольной группе (ОР = 0,84; 95 % ДИ: 0,69–1,02; P = 0,08); у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана ОВ составила 25,0 и 15,5 месяца соответственно (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,45–0,86). Нежелательные явления, которые привели к прекращению введений какого-либо

Абраксан® —

первый и единственный цитотоксический препарат,
который в комбинации с гемцитабином обеспечивает
клинически* значимое, достоверное улучшение
общей выживаемости пациентов с метастатической
аденокарциномой поджелудочной железы^{1,2}

Абраксан + гемцитабин демонстрируют достоверное улучшение по всем показателям эффективности по сравнению с монотерапией гемцитабином¹.

Абраксан® (нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином) — первый нанопрепарат, селективно воздействующий на опухоль за счет транспортной системы альбумина³.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АБРАКСАН®.

Регистрационный номер: ЛСР-009047/10. **Торговое название:** Абраксан®. **МНН:** паклитаксел+альбумин. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий. **Показания к применению:** Терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. Препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы (мРПЖ). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к паклитакселу и альбумину человека, нейтропения менее 1500 клеток/мм³, тяжелые нарушения функции печени, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРПЖ, почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальной стадии, концентрация билирубина >5x ВГН или АСТ >10x ВГН. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **С осторожностью:** при угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРПЖ, заболеваниях сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейропатии, острых инфекционных заболеваниях, совместном применении с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. **Побочные действия.** Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. **Следующие нежелательные реакции возникали у >10% пациентов при мРМЖ.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения; **Нарушения со стороны нервной системы:** периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит; **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** артралгия, миалгия. **Прочие:** анорексия, апатия, кожная сыпь, усталость, астения, повышение температуры. **Следующие нежелательные реакции возникали у >10% пациентов при мРПЖ.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** нейтропения, анемия, тромбоцитопения; **Нарушения со стороны нервной системы:** периферическая нейропатия, дисгевзия, головная боль, головокружение; **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастриальной области; **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** боль в конечностях, артралгия, миалгия. **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение массы тела, повышение активности АЛТ. **Нарушения в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению».** При его применении необходима контрацепция у мужчин и женщин, при применении препарата возможно развитие реакций гиперчувствительности, подавление функции костного мозга (требуется регулярный контроль картины периферической крови). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Абраксан®. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-009047/10 — от 23.08.2017.

Производитель: Фрезениус Каби США, ЛЛС, США, Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США. Выпускающий контроль качества: Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США

Претензии потребителей направлять по адресу в России: Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн», Россия, 125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21. Тел: +7 (495) 777-65-55 Факс: +7 (495) 213-09-39.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан® ЛСР-009047/10 — от 23.08.2017.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

* медиана времени до прогрессирования увеличилась с 3.7 мес до 5.5 мес [ОР 0.69;95% ДИ 0.58–0.82;p<0.001]; медиана продолжительности жизни с 6.6. мес до 8.7. мес [ОР 0.72;95% ДИ 0.62–0.83;p<0.001]; снижение риска смерти на 28% в сравнении с монотерапией гемцитабином. JP — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. Goldstein D et al; J Natl Cancer Inst; 2015;107 (2):djv413

¹ Von Hoff DD, et al. N Engl J Med. 2013; 369 (18): 1691–703. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан ЛП-009047/10 — от 12.08.2016. ³ Desai N et al; Clin Cancer Res; 2006; 13:17–1324.



© 2014 Celgene Corporation
Представительство корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн»
125047, Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 21,
2-й этаж, БЦ «Four Winds Plaza».
Тел.: 8 (495) 777-65-55



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул.Тверская, д. 22. Тел.: 8 (495) 721-14-00. www.sanofi.ru

Абраксан®
паклитаксел + альбумин

препарата, отмечены у 15,9% пациентов, получавших атезолизумаб + наб-паклитаксел, и у 8,2% в группе плацебо + наб-паклитаксел. По итогам исследования комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселем рекомендована как один из вариантов выбора первой линии терапии ТН РМЖ в подгруппе с наличием $\geq 1\%$ PD-L1+иммунных клеток.

Заключение

Проведенные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость наб-паклитаксела при мРМЖ. Благодаря своей лекарственной формуле препарат не вызывает реакций гиперчувствительности, не требует специфической премедикации, а также особых систем для введения и, в отличие от традиционных таксанов, применяется в виде короткой 30-минутной инфузии. Отсутствие необходимости в премедикации дексаметазоном позволяет безопасно применять препарат при ряде сопутствующих заболеваний (тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.) и комбинировать его с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Наб-паклитаксел достоверно превосходит стандартный паклитаксел по выживаемости без прогрессирования болезни и частоте объективного ответа, выигрывает от его назначения не зависит от линии лечения и распространяется в том числе на подгруппу с поражением висцеральных органов и агрессивным течением заболевания. У больных, получавших лечение в качестве второй и более линии, а также с антрациклинами и таксанами в анамнезе, наб-паклитаксел характеризуется высокой активностью и низкой частотой нежелательных явлений, включая периферическую полинейропатию. Препарат показал высокую эффективность и лучший профиль токсичности по сравнению со стандартными таксанами, преимущества распростра-

нялись на пациенток старше 65 лет. Благоприятный профиль безопасности дает возможность комбинировать препарат с другими цитостатиками или с анти-HER2-препаратами. Кроме того, наб-паклитаксел является единственным таксаном, который не требует премедикации дексаметазоном для предотвращения реакций гиперчувствительности. Так как дексаметазон снижает эффективность анти-PD 1- и PD-L1-терапии, эта особенность наб-паклитаксела делает его вариантом выбора для использования вместе с иммунотерапией (комбинация наб-паклитаксела и анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба уже рекомендована в первой линии при PD-L1 + ТН мРМЖ).

Таким образом, наб-паклитаксел является важнейшим компонентом терапии метастатического рака молочной железы и должен широко использоваться при данном заболевании.

Список литературы

1. Cardoso F. Guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. Presented at: Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference; 5–7 November 2015; Lisbon, Portugal.
2. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E (2012) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23: viii 1–vii 19.
3. Van Zuylen I, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs* 2001; 19: 125–41.
4. Goldspear BR. Guidelines for administration. In: *Paclitaxel in Cancer Treatment*, McGuire WP and Rowinsky EK (eds). New York: Marcel Dekker Inc, 1995; p. 175–86.
5. Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 665–85.
6. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1263–68.
7. Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel *Commun Oncol* 2008; 5 (suppl 8): 7–13.
8. Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel *Commun Oncol* 2008; 5 (suppl 8): 7–13.
9. Desai N., Trieu, v., Yao, Z., et al. 2006, 'Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of Cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. / *Clinical Cancer Research* 2006, V. 12, N4, p. 1317–24.
10. Desai NP, Trieu V, Hwang LY, Wu R, Soon-Shiong P, Gradishar WJ. Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status. *Anti-cancer Drugs*. 2008;19 (9): 899–909.
11. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (31): 7794–803.
12. Gradishar W. J., Krasnojon D., Cheporov S., et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin. Breast Cancer Res.* 2012, V. 12, N5: 313–321.
13. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N 063H (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 20: 33 (21): 2361–9.
14. Davidson N, Tjulandin S, et al. Overall survival analysis of a randomized phase III trial comparing nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline. Presented at the 6th European Breast Cancer Conference. (EBCC) 15–19 April, 2008; Berlin, Germany (Abstract 569).
15. Blum JL, Savin MA, Edelman G et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 850–6.
16. Krell J. What is the evidence for rechallenging with anthracyclines or taxanes in metastatic breast cancer? A review of the data. *JCO* 2009 (ASCO 2009), abstr. 1072.
17. O'Shaughnessy J., Gradishar W. J., Bhar P., Iglesias J. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res.* 2013, 138: 829–837.
18. Aapro M, Tjulandin S, Bhar P, Gradishar W. Weekly nabpaclitaxel is safe and effective in ≥ 65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast* 2011; 20: 468–74.
19. Mirsching B., Cosgriff, T., Harker, G., Keaton, M., Chidiac, T. and Min, M. (2011) A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 11: 121–128.
20. Conlin, A., Seidman, A., Bach, A., Lake, D., Dickler, M., D'Andrea, G. et al. (2010) Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 10: 281–287.
21. Roy V, LaPlant BR, Gross GG, et al. North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol*. 2009 Mar; 20 (3): 449–53.
22. Sun S, Tang L, Zhang J, et al. Cisplatin improves antitumor activity of weekly nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2014; 9: 1443–1452.
23. Schmidt P., Adams S., Hope R. S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2018; 379: 2108–2121.

Для цитирования. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».— 2019.— Т. 2.— 17 (392).— С. 12–18.



Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей

Н. В. Любимова, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии

Ю. С. Тимофеев, к.м.н., врач лаборатории клинической биохимии

Т. К. Чурикова, врач лаборатории клинической биохимии

А. Е. Кузьминов, к.м.н., с.н.с. отделения клинических биотехнологий

Н. Е. Кушлинский, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабораторией клинической биохимии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Significance of Chromogranin A in Diagnosis and Prognosis of Neuroendocrine Tumors

N. V. Lyubimova, Yu. S. Timofeev T. K. Churikova, A. E. Kuzminov, N. E. Kushlinsky

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Представлены результаты сравнительного исследования хромогранина А (ХгА) в плазме крови 232 больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) и 66 практически здоровых мужчин и женщин при использовании стандартизованного иммуноферментного метода в плащечном формате на основе тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako). Уровни ХгА при всех локализациях НЭО достоверно превышали соответствующий показатель контроля. Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА. Продемонстрирована высокая диагностическая чувствительность ХгА, которая в целом по группе больных НЭО составила 80,6% при специфичности 98,5%. Подтверждено прогностическое значение ХгА, при этом высокие базальные уровни ХгА (более 100 Ед/л) достоверно связаны с менее благоприятным прогнозом выживаемости без прогрессирования при различных схемах лечения. Полученные данные подтверждают высокую эффективность ХгА как маркера, определение которого способствует повышению точности диагностики и прогноза НЭО.

Ключевые слова: хромогранин А, биохимический маркер, нейроэндокринная опухоль, диагностика, прогноз.

Summary

We present the comparative study of plasma chromogranin A (CgA) levels measured in 232 patients with different types of neuroendocrine tumors (NETs) and 66 healthy individuals using enzyme immunoassay Chromogranin A ELISA kit (Dako). CgA levels were significantly higher in patients with all types of NETs than in healthy subjects. CgA secretion were highly variable. The study demonstrate high diagnostic sensitivity of CgA, which was 80.6% in overall group of NETs with specificity 98.5%. We confirmed the prognostic significance of CgA, in this case the high basal levels of CgA (above 100 U/l) were significantly associated with less favorable prognosis of progression free survival after different types of treatment. The data confirms high efficiency of CgA as biomarker, which measurement enhances the accuracy of diagnosis and prognosis of NETs.

Key words: chromogranin A, biochemical marker, neuroendocrine tumors, diagnostic, prognosis.

Введение

Отличительной особенностью нейроэндокринных опухолей (НЭО) является способность продуцировать биологически активные вещества (гормоны, вазоактивные пептиды, амины), что объединяет разнородную группу неоплазий и определяет клиническое течение болезни [1, 2, 3, 4]. Верификация диагноза НЭО более чем у половины больных отстает в среднем на 7–8 лет от начала процесса, в течение которых пациент наблюдается с неясной клинической картиной, получая неспецифическое лечение. Только после развития метастазов с реализацией карциноидной симптоматики становится очевидным диагноз НЭО. При этом биохимические маркеры вносят свой позитивный вклад в диагностику НЭО при

ограниченной популяции опухолевых клеток (около 1 млн и наличии микрометастазов [5].

По мере изучения маркеров НЭО была подтверждена особая роль хромогранина А в группе универсальных маркеров, который в большинстве случаев идентифицирует опухоли нейроэндокринной природы и характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности, что делает его основным биохимическим маркером НЭО [3, 6, 7, 8, 9, 10]

Значение ХгА, как фактора прогноза при НЭО, подтверждено в ряде работ зарубежных авторов на крупных выборках пациентов. Продемонстрирована связь повышенных базальных уровней ХгА

с неблагоприятным прогнозом выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [11, 12, 13]. Кроме того, худшие показатели выживаемости без прогрессирования были характерны для больных с усилением секреции ХгА в процессе лечения [14]. Также показано, что высокие уровни ХгА более 200 Ед/л были достоверно связаны с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости [15].

Цель данного исследования: сравнительное изучение уровней ХгА в плазме крови пациентов с нейроэндокринными опухолями различных локализаций до начала лечения и практически здоровых людей с анализом его диагностического и прогностического значения.

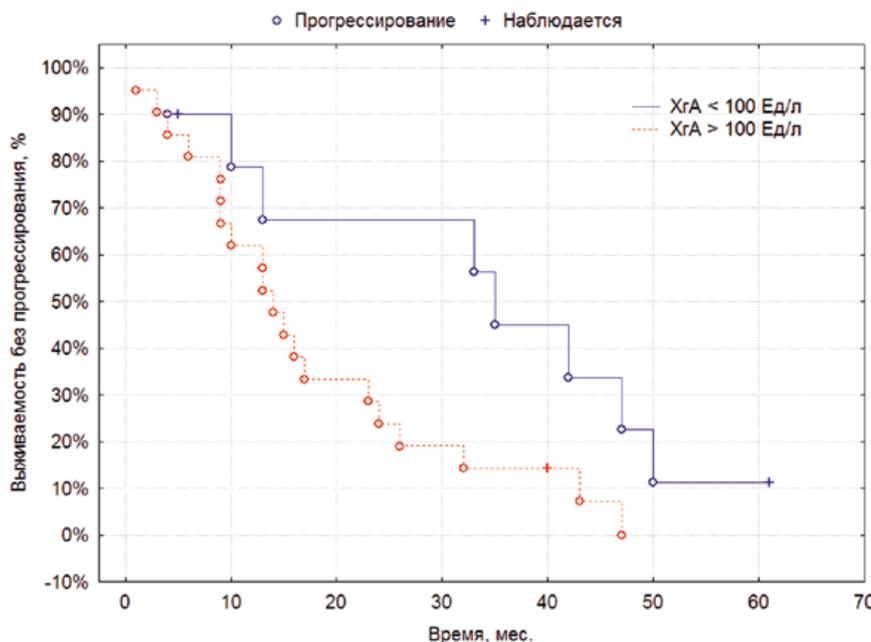


Рисунок 1. Связь уровней ХгА (Ед/л) с выживаемостью без прогрессирования больных НЭО на фоне биотерапии в сочетании с химиотерапией.

Материал и методы

Базальные уровни ХгА до начала лечения были измерены у 232 больных НЭО от 18 до 83 лет (медиана 57 лет), из них 166 женщин и 66 мужчин. По локализациям НЭО наблюдали следующее распределение: 31 — желудок, 64 — поджелудочная железа, 27 — тонкая кишка, 23 — толстая кишка, 41 — легкие. Была также включена группа пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага (НПО), которая состояла из 46 человек. При первичном обследовании больных НЭО у 150 были выявлены метастазы в печени, 119 пациентов имели клинические признаки карциноидного синдрома. В группу контроля вошли 66 практически здоровых мужчин (20) и женщин (46) от 18 до 84 лет (медиана 54 года).

Взятие крови проводилось из локтевой вены утром натощак. Определение ХгА в плазме крови проводили стандартизованным иммуноферментным методом в плащечном формате при использовании тест-системы Chromogranin A ELISA kit (Dako, Дания).

Статистический анализ проводился в программе Statistica 8 (Statsoft, США). Для сравнения количественных характеристик в группах

применяли дисперсионный анализ, достоверности различий выявляли с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney. Анализ кривых выживаемости проводили методом Kaplan-Meier с использованием критерия log-rank. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальные концентрации были зафиксированы у больных НЭО желудка (102 000 Ед/л) и легкого (29 603 Ед/л). Наиболее высокие медианы ХгА выявлены при НЭО толстой кишки (123 Ед/л) и поджелудочной железы (121 Ед/л). При всех локализациях медианы ХгА с высокой степенью достоверности ($p < 0,000001$) отличались от контроля. В группе больных НЭО с метастазами из НПО медиана маркера была максимальной (452 Ед/л) при наиболее высоких значениях квартилей (55,3–1 082,0 Ед/л), что подтверждало зависимость секреции ХгА от распространенности опухолевого процесса. В этой группе пациентов медиана ХгА достоверно ($p < 0,01$) повышена по отношению к медианам, полученным в группах

больных с верифицированной локализацией НЭО. Зависимость секреции ХгА от распространенности и активности НЭО дополнительно подтверждена при сравнительном анализе результатов определения ХгА в крови больных с наличием и отсутствием карциноидного синдрома, метастазов в печени. В группе больных с метастатическим поражением печени медиана ХгА более чем в девять раз превышала показатель у пациентов без метастазов ($p < 0,000001$). Для карциноидного синдрома, который реализуется, как правило, на фоне поражения печени, также характерна гиперсекреция ХгА относительно больных без карциноидного синдрома (более 4,5 раза; $p < 0,000001$).

Оценку диагностической значимости ХгА проводили с учетом порогового уровня маркера, составившего 33 Ед/л (специфичность по контрольной группе 98,5%). В общей группе больных НЭО диагностическая чувствительность ХгА составила 80,6%, при этом она достигала максимума при НЭО тонкой кишки (88,95%). Высокая частота значений ХгА, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (82,6%), что может быть обусловлено распространенностью процесса.

Для анализа прогностического значения ХгА на фоне химиотерапии нами прослежена связь выживаемости без прогрессирования с учетом порогового уровня (более 100 Ед/л) у 99 больных, получавших различные схемы лечения.

Нами также подтверждено значение ХгА, как фактора выживаемости, без прогрессирования у 31 больных с клиникой карциноидного синдрома, получавших биотерапию на основе аналогов соматостатина пролонгированного действия в сочетании со стандартными схемами химиотерапии. Согласно полученным данным высокие базальные уровни ХгА были достоверно ассоциированы с менее благоприятным прогнозом ($p \text{ log-rank} = 0,028$). Однолетняя выживаемость в группе с высокими уровнями ХгА (61,9%)

была ниже, чем при уровнях ХгА менее 100 Ед/л (78,9%). Наиболее выраженные различия наблюдали на более поздних сроках, при этом трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе больных с выраженной гиперсекрецией ХгА была значительно ниже 14%, тогда как при значениях маркера до 100 Ед/л она достигала 45%. У всех пациентов с высокими базальными уровнями маркера в течение пяти лет наступило прогрессирование, в то время как в группе с умеренным повышением ХгА ремиссия сохранялась в 11% наблюдений (рис. 1).

Прогностическое значение ХгА продемонстрировано также в группе из 38 пациентов, получавших комплексное лечение, включавшее хирургическое лечение (радикальные и циторедуктивные операции), лучевую терапию, биотерапию в сочетании таргетной терапией и различными режимами химиотерапии. Получена достоверная связь ($p \log\text{-rank} = 0,029$) базальных уровней маркера с выживаемостью без прогрессирования (рис. 2). Высокие базальные уровни ХгА были достоверно ассоциированы с менее благоприятным прогнозом, при этом трех- и пятилетняя выживаемость без прогрессирования в группе больных с ХгА более 100 Ед/л была значительно ниже (39,8 и 33,2%), тогда как при значениях маркера до 100 Ед/л она достигала 68,7 и 59,7% соответственно.

Также проанализировали показатели выживаемости без прогрессирования в группе больных НЭО ($n = 30$), получавших в качестве антипролиферативной терапии II–III линии после прогрессирования на фоне предшествовавшего лечения препарат Афинитор (в дозе 10 мг). Согласно полученным нами данным уровни ХгА более 100 Ед/л были достоверно ассоциированы с менее благоприятным прогнозом ($p \log\text{-rank} = 0,002$). В соответствии с кривыми выживаемости, отображенными на рис. 3, однолетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с высокими значениями маркера составила 13,7%, тогда как

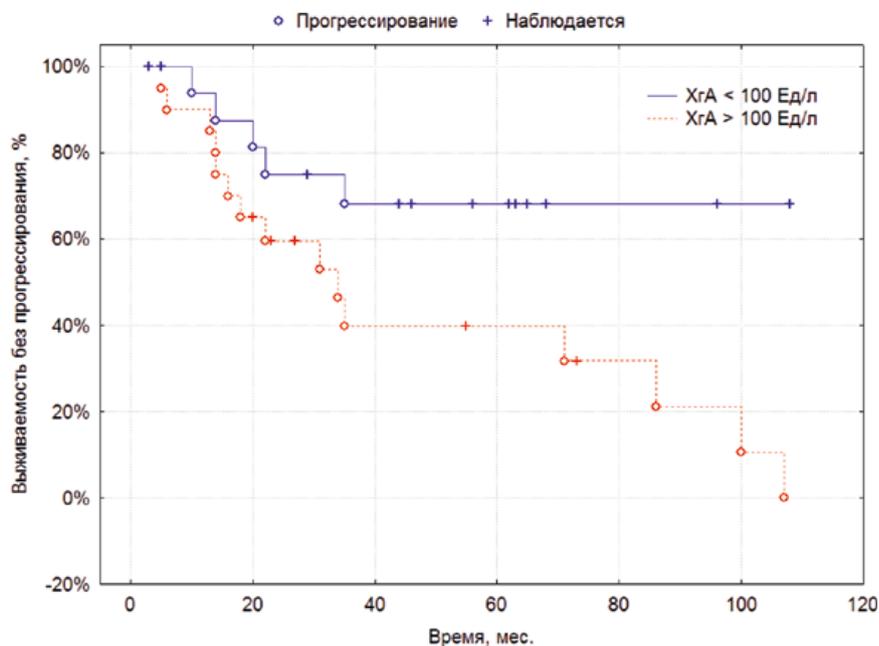


Рисунок 2. Связь уровней ХгА (Ед/л) с выживаемостью без прогрессирования больных НЭО на фоне комплексного лечения.

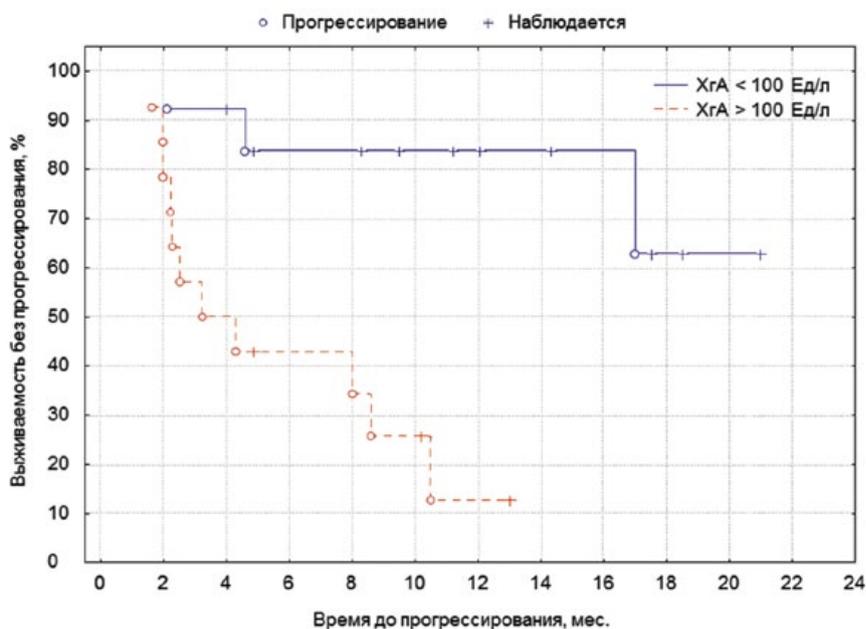


Рисунок 3. Связь уровней ХгА (Ед/л) с выживаемостью без прогрессирования больных НЭО на фоне терапии препаратом Афинитор.

при значениях до 100 Ед/л она была достоверно выше ($p = 0,002$) и достигала 65,9%.

Таким образом, выполненный нами анализ показал возможность использования базальных уровней ХгА для прогнозирования отдаленных результатов терапии, при этом высокие уровни маркера до начала лечения (более 100 Ед/л) являются неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с меньшим периодом ремиссии.

Результаты проведенного исследования подтверждают данные других авторов [8, 11, 12, 13, 14, 15], свидетельствующие о высокой чувствительности и специфичности ХгА как маркера НЭО, регулярное исследование которого способствует повышению точности диагностики и прогноза опухолей нейроэндокринной природы. Независимо от схемы лечения показана связь базальных уровней

ХгА с прогнозом выживаемости без прогрессирования, что подтверждает возможность использования биомаркера как одного из факторов определения терапевтической тактики.

Список литературы

1. Ardill J.E. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann. Clin. Biochem.* 2008. 45 (6). 539–559.
2. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011. 18 (1). 17–25.
3. Modlin I. M., Gustafsson B. I., Moss S. F., Pavel M., Tsolakis A. V., Kidd M. Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2010. 17 (9). 2427–2443.
4. Aluri V., Dillon J. S. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017. 46 (3). 669–677.
5. Vinik A. I., Silva M. P., Woltering E. A., Go V. L., Warner R., Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2009. 38 (8). 876–889.
6. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol.* 2011. 57 (5). 173–181.
7. Nikou G. C., Marinou K., Thomakos P., Papa-georgiou D., Sanzanidis V., Nikolaou P., Kosmidis C., Moulakakis A., Mallas E. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008. 8 (4–5). 510–519.
8. Jun E., Kim S. C., Song K. B., Hwang D. W., Lee J. H., Shin S. H., Hong S. M., Park K. M., Lee Y. J. Diagnostic value of chromogranin A in pancreatic neuroendocrine tumors depends on tumor size: A prospective observational study from a single institute. *Surgery.* 2017. 162 (1). 120–130.
9. Любимова Н. В., Чурикова Т. К., Кушлинский Н. Е. Хромогранин А — биохимический маркер нейроэндокринных опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. 160 (1). 657–660.
10. Любимова Н. В., Кушлинский Н. Е., Томс М. Г., Чурикова Т. К., Харитиди Т. Ю. Диагностическое значение биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016. 61 (7). 397–400.
11. Yao J. C., Pavel M., Phan A. T., Kulke M. H., Hoosen S., St Peter J., Cherfi A., Oberk K. E. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96 (12). 3741–3749.
12. Han X., Zhang C., Tang M., Xu X., Liu L., Ji Y., Pan B., Lou W. The value of serum chromogranin A as a predictor of tumor burden, therapeutic response, and nomogram-based survival in well-moderate nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. 27 (5). 527–535.
13. Welin S., Stridsberg M., Cunningham J., Granberg D., Skogseid B., Oberg K., Eriksson B., Janson E. T. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009. 89 (3). 302–307.
14. Massironi S., Rossi R. E., Casazza G., Conte D., Ciafardini C., Galeazzi M., Peracchi M. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology.* 2014. 100 (2–3). 240–249.
15. Arnold R., Wilke A., Rinke A., Mayer C., Kann P. H., Klose K. J., Scherag A., Hahmann M., Müller H. H., Barth P. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. 6 (7). 820–827.

Для цитирования. Любимова Н. В., Тимофеев Ю., Чурикова Т. К., Кузьминов А. Е., Кушлинский Н. Е. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».* — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 19–22.



**НМИЦ
ОНКОЛОГИИ**
им. Н. Н. Блохина



ПРОП
RUSSIAN CANCER SOCIETY

17-18 ИЮНЯ 2019

ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА
Г. МОСКВЫ

УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина (Москва)
- Противораковое общество России (Москва)



Мероприятие проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Первичная профилактика ассоциированных с вирусом ВПЧ злокачественных опухолей. Вакцинация против ВПЧ
- Вторичная профилактика, скрининг рака шейки матки с использованием тест-систем для выявления инфицированности ВПЧ
- Презентация и обсуждение зарубежного и отечественного опыта вакцинации против ВПЧ

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ

Регистрация и участие в мероприятии бесплатные!

www.conference.pror.ru

Медиастинальная лимфаденопатия при немелкоклеточном раке легких: прогностическая ценность ПЭТ/КТ

Н. А. Огнерубов, д.м.н., проф., заслуженный работник высшей школы России¹
Т. С. Антипова, врач-рентгенолог, радиолог²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина», г. Тамбов

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины, г. Тамбов

Mediastinal Lymphadenopathy in Non-small Cell Lung Cancer: Prognostic Value of PET/CT

N. A. Ognerubov, T. S. Antipova

Tambov State University n. a. G. R. Derzhavin, PET-Technology Co., Centre for Nuclear Medicine, Tambov; Russia



Н. А. Огнерубов



Т. С. Антипова

Резюме

Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) считается неинвазивным методом оценки рака легких. Определение SUVmax позволяет получить информацию о биологической агрессивности и степени распространения опухолевого процесса. Тем не менее на сегодняшний день стандартизированных и общепринятых критериев для определения метастатически пораженных лимфатических узлов не существует. Разработка этих критериев позволит повысить уровень диагностики опухолевого процесса. С этой целью авторы провели ПЭТ/КТ исследование у 21 пациента с гистологически подтвержденным немелкоклеточным раком легкого. При этом определяли диагностическую точность коэффициента максимального стандартизированного уровня захвата (SUVmax) для медиастинальных лимфатических узлов и первичной опухоли, после чего определяли отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли, а также SUVmaxN/SUVmaxT, умноженное на максимальный диаметр опухоли (индекс SUV). Показано, что эти коэффициенты являются хорошими предикторами злокачественного поражения медиастинальных лимфатических узлов. Они обеспечивают точность более 90 % при их значениях более 15,9 и 0,53 соответственно.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, ПЭТ/КТ, медиастинальные лимфатические узлы, метастазы, SUVmaxT, SUVmaxN, SUVmax индекс.

Summary

Positron emission tomography combined with computer tomography (PET/CT) is considered as a noninvasive method for evaluation in lung cancer. SUVmax provides information on biological aggressiveness, key pathological features and potential of tumor spread. However, standardized and generally accepted criteria for determining malignant and benign lymph nodes do not exist, which is a common problem for molecular diagnostics physicians and generates clinical demand, since the standardization of these criteria has the potential to improve diagnostic accuracy, comparability between research and a general understanding by clinicians. To this end, we tried to determine the diagnostic accuracy of the maximum standardized absorption value (SUVmax) for mediastinal lymph nodes, compare the ability to predict mediastinal malignancy: SUVmax, the ratio of SUVmax I node to SUVmax of the primary tumor (SUVmaxN/SUVmaxT), and also SUVmaxN/SUVmaxT multiplied by maximum tumor diameter (SUV index).

Key words: non-small cell lung cancer, PET/CT, mediastinal lymph nodes, metastases, SUVmaxT, SUVmaxN, SUVmax индекс.

В России рак легкого занимает 1-е место и составляет 17,6% для мужчин, а доля рака легкого среди женского населения — 3,8%. Из них в 34,2% случаев, процесс выявляется уже в IV стадии [1].

Несмотря на достижения в ранней диагностике, хирургическом лечении, химиолучевой и таргетной терапии, а также иммуноонкологии, общая 5-летняя продолжительность жизни и прогноз по-прежнему остаются низкими и составляют 14%. При этом оценка состояния медиастинальных лимфатических узлов, включая специфическое поражение, имеет важное значение в стадировании опухолевого процесса на догоспитальном этапе, поскольку стадия определяет тактику лечения с набором оптимальных опций.

До внедрения ПЭТ/КТ в клиническую практику основным методом оценки медиастинальной лимфаденопатии была КТ-визуализация, при которой критерием злокачественности выступал размер лимфоузла (более 1 см). Однако, этот критерий является ненадежным, поскольку лимфатические узлы даже при нормальных размерах

могут содержать жизнеспособные опухолевые клетки [2]. МРТ может пропустить кальцификацию в лимфатических узлах и оценить такие увеличенные лимфатические узлы, как метастатическое поражение, кроме этого, МРТ имеет низкое пространственное разрешение, в результате чего группа смежных лимфатических узлов нормального размера визуализируется в виде единой большой узловой массы, которая может быть ошибочно интерпретирована как метастатический процесс [3].

Биопсия медиастинальных лимфатических узлов с помощью медиастиноскопии обладает высокой точностью. Однако этот инвазивный метод требует хирургического вмешательства под анестезией и сопровождается серьезными осложнениями, представляющими угрозу для жизни пациента.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой — это неинвазивный метод, обеспечивающий оценку метаболической активности клеток, в результате чего она способна отражать злокачественность, в зависимости от степени поглощения

радиофармпрепарата [4, 20]. Основными показаниями для ПЭТ/КТ при раке легкого являются: оценка морфофункциональной характеристики опухоли; установление степени распространенности процесса по критериям TNM; подозрение на отдаленные метастазы, которые не могут быть обнаружены с помощью различных методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) для планирования лучевой терапии, а также оценки эффективности проводимой терапии. Кроме того, ПЭТ/КТ может дать представление о морфологическом строении исследуемого поражения. Так, предыдущие исследования, оценивающие предоперационную максимальную стандартизованную величину поглощения (SUVmax), показали, что бронхоалоальвеолярный рак и другие хорошо дифференцированные опухоли менее склонны к ФДГ, чем плоскоклеточный рак [5]. В дополнение ПЭТ/КТ способна облегчить проведение дифференциальной диагностики первичных синхронных опухолей от метастатической болезни, а также предоставлять прогностическую информацию [6].

Полезность визуализации позитронно-эмиссионной томографии в стадировании немелкоклеточного рака легкого была многократно подтверждена, при этом показано, что результаты этого исследования приводят к коррекции терапевтических опций у 10–33 % пациентов [7].

В отдельных случаях использование ПЭТ/КТ на догоспитальном этапе может уменьшить количество больных, планируемых для выполнения торакоцентеза и других хирургических вмешательств [8].

Механизм, с помощью которого происходит поглощение ФДГ в опухолевых клетках и других патологических состояниях, обусловлен увеличением количества белков транспортера глюкозы и увеличением внутриклеточных уровней гексокиназы, которые способствуют гликолизу. В нормальном гликолитическом пути ФДГ ведет себя аналогично D-глюкозе при ее переносе через клеточную мембрану и фосфорилировании гексокиназой. После того как ФДГ фосфорилируется, гексозо-фосфатные связи предотвращают катаболизацию ФДГ или транспортировку обратно во внеклеточное пространство. Этот процесс называется метаболической ловушкой, что приводит к усилению поглощения и накоплению ФДГ в аномально метаболизирующих опухолевых клетках.

Тем не менее часто встречается ложноположительное поглощение ФДГ в воспалительных лимфатических узлах. Основными доброкачественными состояниями, которые имеют потенциал для ложноположительной интерпретации в ПЭТ/КТ-исследованиях за счет высокого поглощения 18F-ФДГ, являются активные гранулематозные процессы, такие как туберкулез, грибковые инфекции и саркоидоз.

Кроме этого, фактором риска для ложных ПЭТ результатов является центральное расположение опухоли. При этом предполагается, что центрально расположенные опухоли имеют тенденцию вызывать обструктивную пневмонию и ателектаз, что приводит к накоплению ФДГ в макрофагах и лимфоцитах в лимфатических узлах. В своей работе Shiraki N. *et al.* (2004) показали, что причина высокого поглощения ФДГ в воспалительных клетках обусловлена повышенным гликолизом и гек-

созомонофосфатным шунтом, который стимулируется фагоцитозом, а ложноположительные ФДГ-результаты в средостении и легочных лимфатических узлах тесно связаны с долей макрофагов и лимфоцитов [9].

Причины ложноотрицательного поглощения ФДГ связаны с технологическими ограничениями ПЭТ/КТ и свойствами опухолевых клеток. Так, образования, которые меньше пространственного разрешения сканера, обычно оказываются менее активными из-за эффекта частичного объема. Кроме того, новообразования, содержащие мало клеток, или клетки с низкой скоростью метаболизма, такие как высокодифференцированные опухоли, также могут создавать ловушки при интерпретации ПЭТ/КТ [10].

Состояние лимфатических узлов при немелкоклеточном раке подразделяется на четыре категории: N0, N1, N2 или N3. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов имеет важное значение для определения стадии опухолевого процесса и оптимальной тактики лечения, в частности, показаний к хирургическому вмешательству. При этом пациенты с индексом N0 — N1 (без метастатических лимфатических узлов или только с поражением внутрилегочных или бронхопульмональных узлов) являются кандидатами для хирургического вмешательства. Напротив, больным с индексом N2 (метастазы в ипсилатеральные лимфатические узлы средостения) целесообразнее комбинация местного и системного лечения. Пациентам с индексом N3 (метастазами в контралатеральные лимфатические узлы средостения) оперативное вмешательство не показано [11].

Недавнее многоцентровое исследование выявило, что ФДГ ПЭТ/КТ имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность (91 %) и специфичность (83 %), но ограниченную положительную прогностическую ценность (29 %) [12]. Аналогичные результаты были также приведены в недавнем мета-анализе [13]. При оценке злокачественного поражения, связанного с размерами лимфатических узлов, показано, что чувствительность ФДГ ПЭТ/КТ при метастатическом поражении составила 32,4 % в узлах менее 10 мм и 85,3 % в узлах, равных и более 10 мм. Было высказано предположение, что двойная точечная визуализация может улучшить чувствительность ФДГ ПЭТ/КТ при оценке состояния лимфатических узлов [14].

ФДГ ПЭТ/КТ выявляет клинически неожиданные отдаленные метастазы у 28 % пациентов с немелкоклеточным раком легких, что в 53 % случаев влияет на выбор оптимальной тактики лечения [15, 16].

На сегодняшний день имеется широкий диапазон диагностических критериев при визуальной интерпретации ПЭТ. Так, SUVmax представляет определенную информацию о биологических и ключевых патологических особенностях, а также потенциале распространения опухоли. Cerfolio R.J. *et al.* (2004) показали, что чем выше SUVmax опухолей легких, тем выше стадия рака по индексу от N0 до N3 [17]. Bryant A.S. *et al.* (2006) продемонстрировали актуальность и клиническую значимость SUVmax для первичного немелкоклеточного рака легких [18]. В своей работе Nambu A. *et al.* (2009) показали, что вероятность метастазирования в лимфатические узлы повышается

с увеличением показателей SUVmax первичной опухоли, так, при SUVmax опухоли менее 2,5 occultные метастазы в лимфатических узлах отсутствовали, а при SUVmax более 12 поражение лимфатических узлов специфическим процессом было выявлено в 70% случаев [19].

Однако стандартизированных и общепринятых критериев для идентификации злокачественного и доброкачественного состояния лимфатических узлов на сегодня не существует. Это порождает клинический спрос и является общей проблемой для врачей в области молекулярной диагностики, поскольку стандартизация критериев имеет потенциал для улучшения точности диагностики, сопоставимости между исследованиями и общим пониманием клиницистами.

С этой целью нами предпринята попытка определить диагностическую точность коэффициента максимального стандартизированного уровня захвата (SUVmax) для оценки состояния медиастинальных лимфатических узлов при немелкоклеточном раке легких. Для этого мы провели сравнение двух коэффициентов, позволяющих прогнозировать злокачественный характер медиастинальных лимфатических узлов:

- отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли (SUVmax N/SUVmax T);
- отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли, умноженное на максимальный диаметр опухоли (SUV индекс).

ПЭТ/КТ-сканирование производилось на томографе Optima PET/CT 560 (GE), состоящем из одного интегрированного гентри, содержащего компьютерный томограф Brightspeed Elite с металлокерамической рентгеновской трубкой Perfomix Ultra и 16-срезовый детектор, ПЭТ детекторный 24-кольцевой блок на основе кристалла германата висмута (BGO) с размером кристалла 4,7×6,3×30 мм и размером матрицы изображения 256×256. Была применена коррекция ослабления эмиссионных изображений на основе КТ. ПЭТ-изображения были реконструированы с помощью итерационного метода максимизации ожидаемого подмножества с размером фильтра 5 мм в этом исследовании. После завершения сбора данных ПЭТ восстановленные ослабленные изображения, КТ-изображения и совмещенные изображения совпадающих пар были доступны для просмотра в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях. Откорректированные и неоткорректированные изображения отображались на мониторе. Оба изображения с коррекцией ослабления и без коррекции были визуальным образом проанализированы на предмет поглощения 18-фтордезоксиглюкозы. После реконструкции изображения интересующую область (ROI), состоящую из 9×9 мм, выставляли на последовательных 4–6 срезах ПЭТ. Из этих ROI SUVmax рассчитывали по формуле, описанной ниже:

$$\text{Средняя активность ROI (МБк / г)} \times \text{масса тела (г)} / \text{введенная доза (МБк / г)}$$

$$(\text{МВq} = \text{мега-беккерель и g} = \text{грамм}).$$

Для определения размера лимфатического узла на КТ-изображениях использовали максимальный диаметр

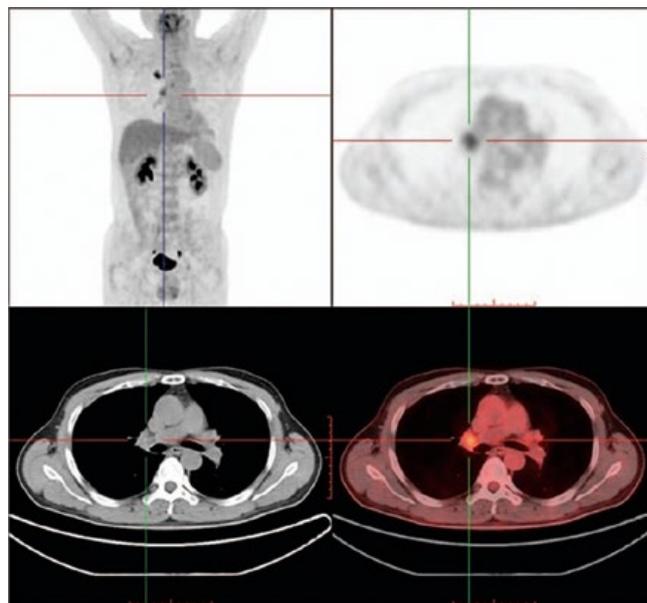


Рисунок 1. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях, а также МIP ПЭТ визуализируется метаболически активный бронхопьюмональный лимфатический узел справа.

в одной плоскости. В случае множественного поражения лимфатических узлов для оценки размера рассматривался самый большой узел.

Основными критериями включения были: гистологически доказанный немелкоклеточный рак легкого, ПЭТ/КТ до начала лечения, уровень глюкозы в крови 10 ммоль/мл и менее, ПЭТ/КТ-сканирование через 90 минут после инъекции, обнаруженный лимфатический узел при ПЭТ/КТ с SUVmax более 2,0; SUVmax для первичной опухоли более 2,5.

Нами обследован 21 пациент с гистологически подтвержденным НМРЛ, медиана возраста составила 60 лет. Из них было 7 женщин (30,43%), а мужчин — 16 (69,57%). Морфологически опухоль была представлена аденокарциномой в 12 случаях (52,17%), а в 11 наблюдениях (47,87%) — плоскоклеточным раком.

Отсутствие метастазов в лимфатических узлах выявлено у 11 (34,48%) больных. Метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов было констатировано у 21 пациента (65,62%). Значение коэффициента максимального стандартизированного уровня поглощения (SUVmax) метастатических лимфоузлов составило 7,128, а при отсутствии метастазов SUVmax — 2,004. Отношение SUVmax N / SUVmax T для метастатических лимфоузлов было равно 0,770, а для негативных — 0,282. Расчет индекса SUV для позитивных лимфатических узлов составил 8,175, а для негативных — 27,637 (рис. 1).

SUVmax первичной опухоли и каждого подозрительного лимфатического узла определяли как самое высокое поглощение 18-фтордезоксиглюкозы в интересующей области в соответствии с критериями PERCIST. В то же время измеряли первичный размер опухоли, размер лимфатического узла, SUVmax первичной опухоли и SUVmax лимфоузла, также было определено отношение SUVmax N / SUVmax T; SUVиндекс как отношение SUVmax N / SUVmax T, умноженный на первичный размер опухоли.

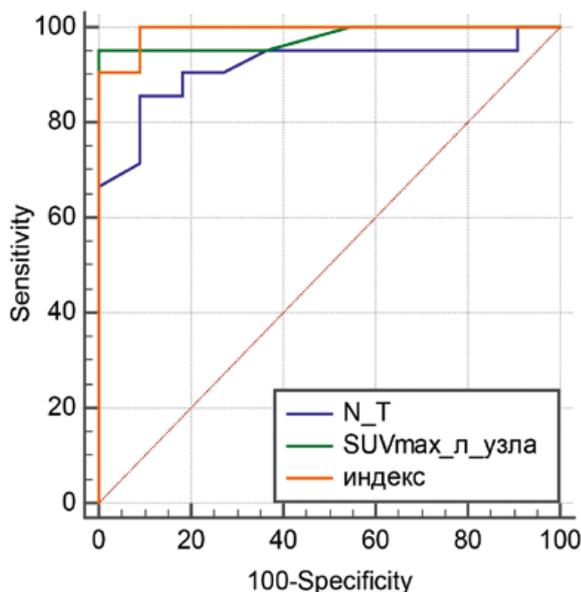


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния с линией регрессии.

Характеристики пациентов, опухолей и лимфатических узлов были представлены как описательная статистика. SUVmax, SUVmax N / SUVmax T и SUVиндекс сравнивались между положительными (наличие метастазов) и отрицательными (отсутствие метастазов) медиастинальными лимфатическими узлами. Рабочие характеристики (ROC) были рассчитаны для SUVmax, SUVmax N / SUVmax T, и SUVиндекс с целью оценки их способностей прогнозировать злокачественность лимфатических узлов с оптимальным значением отсечки для каждого параметра всех лимфоузлов. Оптимальное значение отсечки определялось как точка кривой ROC с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

В каждом случае нормальное распределение данных было проанализировано с использованием обобщенного теста Шапиро Уилка. В качестве графического представления использовалась диаграмма рассеяния с линией регрессии.

Согласно кривым ROC, SUVиндекс (AUC = 0,99; P < 0,001) был более точным при прогнозировании злокачественного поражения медиастинальных лимфатических узлов, чем SUVmax, (AUC = 0,97; P < 0,001) и SUVmax N / SUVmax T (AUC = 0,91; P = 0,09) среди всех лимфатических узлов (рис. 2). Разница между SUV индексом и SUVmax была статистически значимой (P = 0,0745).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что расчетные показатели в виде отношений SUVmax лимфоузла к SUVmax, первичной опухоли (SUVmax N / SUVmax T), а также SUVmax N / SUVmax T, умноженное на максимальный диаметр опухоли (SUVиндекс), являются хорошими предикторами злокачественного поражения медиастинальных лимфатических узлов при немелкоклеточном раке легких. Эти показатели обеспечивают точность более 90% при их значениях более 15,9 и 0,53 соответственно.

В настоящее время использование ПЭТ/КТ-сканирования является надежным инструментом, который

существенно дополняет, а иногда заменяет традиционные методы визуализации в радиологической оценке распространенности рака легких. При этом наиболее широко используемый радиотрейсер 18-фтордезоксиглюкоза предоставляет критическую информацию о биологической агрессивности опухоли и соответствующем прогнозе. ПЭТ/КТ может улучшить диагностическую ценность в большей степени, чем обычные анатомические изображения при стадировании больных с раком легких.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.— илл.— 236 с.
2. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines
3. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small cell carcinoma of the lung: imaging methods. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:1349–59.
4. Kyoichi Kaira et al. Biological significance of 18F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer
5. Cuaron J, Dunphy M, Rimmer A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2013;2:208.
6. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):792–801
7. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin.* 2009;48(2):59–69
8. Taus Á, Aguiló R, Curull V, Suárez-Piñera M, Rodríguez-Fuster A, Rodríguez de Dios N, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(3):99–104.
9. Shiraki N, Hara M, Ogino H et al. False-positive and true-negative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET — radiological-pathological correlation. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 23–8
10. Chao F, Zhang H. PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:783739.
11. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706–14.
12. Li X, Zhang H, Xing L, Ma H, Xie P, Zhang L, et al. Mediastinal lymph nodes staging by (18) F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: A multicenter study. *Radiother Oncol.* 2012;102:246–50.
13. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: A bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1350–8.
14. Hu M, Han A, Xing L, Yang W, Fu Z, Huang C, et al. Value of dual-time-point FDG PET/CT for mediastinal nodal staging in non-small-cell lung cancer patients with lung comorbidity. *Clin Nucl Med.* 2011;36:429–33.
15. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. For staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:804–8.
16. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, Meta J, Schiepers C, Phelps ME, et al. The impact of PET on the management of lung cancer: The referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2002;43:752–6
17. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1017–23
18. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 413–22.
19. Nambu A, Kato S, Sato Y et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 269–75.
20. Клинические возможности позитронно-эмиссионной томографии: монография/Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2018. — 117 с.





С.П.Геллик
ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА

БОЛЕЕ 30 ЛЕТ КАЧЕСТВА

WWW.HELPIС.RU

**УНИКАЛЬНЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ
В РЕНТГЕНОЛОГИИ И ТОМОГРАФИИ**

ОСНОВНЫЕ АППАРАТЫ РЕАЛИЗУЕМЫЕ «С.П.ГЕЛПИК»:

- ФЛЮОРОГРАФЫ «РЕНЕКС»
- ПАЛАТНЫЕ АППАРАТЫ «РЕНЕКС»
- МРТ ДЛЯ КОНЕЧНОСТЕЙ ТМР_{ТМ} «РЕНЕКС»
- С-ДУГИ И МНОГОЕ ДРУГОЕ



«С.П.ГЕЛПИК» - ВЕДУЩИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РАЗРАБОТЧИК И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ. КОМПАНИЯ ОСНОВАНА В 1988 ГОДУ И НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОЙ ИЗ КРУПНЕЙШИХ НА РЫНКЕ. ПРОДУКЦИЯ КОМПАНИИ, ПРОИЗВОДИМАЯ ПОД ТОРГОВОЙ МАРКОЙ «РЕНЕКС», ПО ОТДЕЛЬНЫМ ПОЗИЦИЯМ ЗАНИМАЕТ ДО 70% ОБЪЕМА РЫНКА В ОБЛАСТИ РАДИОЛОГИИ.

«С.П.ГЕЛПИК» - БОЛЕЕ 30 ЛЕТ КАЧЕСТВА! ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА!

© ООО «С.П.ГЕЛПИК», 2019

АДРЕС: 117997, Г. МОСКВА, УЛ. ПРОФСОЮЗНАЯ, 86 СТР.2

СЕКРЕТАРИАТ, ТЕЛ.: 8 495 334 8269

ОТДЕЛ ПРОДАЖ, ТЕЛ.: 8 495 334 8455

S@HELPIС.RU / WWW.HELPIС.RU

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ И ОХРАНЯЮТСЯ ЗАКОНОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

С.П.Геллик
ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА



М. Д. Тер-Ованесов

Актуальные вопросы преподавания специальности «онкология» в условиях реализации концепции непрерывного медицинского образования



М. Ю. Кукош

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии и хирургии²

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент¹, врач радиологического отделения²

А. С. Габоян, д.м.н., проф.¹, зав. 2-м отделением онкологии²

А. В. Левицкий, к.м.н., доцент¹, зав. 5-м отделением онкологии²

А. Б. Макешова, д.м.н., доцент¹

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва
²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы



А. С. Габоян

Current Issues of Teaching Clinical Oncology Under Conditions of Continuous Medical Education

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, A. S. Gaboyan, A. V. Levitsky, A. B. Makeshova

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No 40; Moscow, Russia



А. Б. Макешова

Резюме

Главной задачей деятельности кафедры онкологии и гематологии ФНМО РУДН является качественное изменение уровня последилового образования по специальности «онкология», приведение его в соответствии с международными стандартами с использованием современных информационных технологий. В настоящее время на кафедре реализуется 14 учебных программ с элементами дистанционных образовательных технологий, обучение по которым прошли более 850 слушателей из 26 городов России, а также из Армении, Узбекистана и Казахстана, проведено 32 мастер-класса. В июне 2019 года слушатели программы переподготовки кафедры успешно прошли новую систему оценки знаний — первичную аккредитацию специалистов. Кафедрой организовано и проведено 11 научно-практических конференций, ее сотрудники приняли участие в 102 мероприятиях, в том числе международных, опубликовано 88 статей и тезисов в отечественных и зарубежных журналах.

Ключевые слова: клиническая онкология, непрерывное медицинское образование, первичная аккредитация специалистов, учебные программы в онкологии.

Summary

The main aim of activity Chair Oncology and Hematology RUDN University is improving of the level of postgraduate education for clinical oncologists, according to international standards using modern information technologies. Now we fulfill 14 educational programs, including elements of distant access for clinical oncologists, general practitioners and other specialists. In process of learning courses more than 850 listeners from 26 Russian Federation towns and other countries mastered a new professional oncological competences and skills. Our Chair organized and led 32 master classes, 11 conferences. We took part in 102 scientific events, published 88 scientific articles and theses. In June 2019 the first listeners passed a new examination system - primary specialists accreditation.

Key words: clinical oncology, professional oncological competences, primary specialists accreditation.

Актуальность

Общемировой тенденцией последних десятилетий является рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН). Так, по прогнозам экспертов, число впервые выявленных случаев, за исключением немеланоцитарных новообразований кожи, вырастет в период с 2018 по 2040 год с 17 до 26 млн [6]. При этом потребность в специалистах-онкологах в мире вырастет с 65 до 100 тыс. [7].

В Российской Федерации в 2018 году было зарегистрировано 3,76 млн пациентов, страдающих ЗН, а с 2008 года заболеваемость выросла на 23,7%. Борьба с онкологическими заболеваниями является одной

из ключевых составляющих нацпроекта «Здравоохранение». При этом кадровый вопрос является приоритетным. Так, по словам президента России В. В. Путина, реализация общенациональной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями невозможна без появления в специальности перспективных молодых специалистов. В то же время в онкологической отрасли имеется определенный дефицит кадров (табл. 1), так в 2016 году в России не хватало 2,3 тысячи онкологов [1].

Реорганизация службы с целью повышения доступности специализированной онкологической помощи, создание центров амбулаторной онкологической помо-

Таблица 1
Укомплектованность врачами онкологической службы РФ (2018 г.)

Уровни	Подчинение	Структурные единицы		Укомплектованность кадрами, %	Число коек (фактически развернутых и свернутых на ремонт)
I	Муниципальное	2349	Первичные онкологические кабинеты / отделения	64	1319
II	Субъект РФ	85	Онкологические диспансеры субъектов РФ	90	27 630
III	Федеральное	25	Национальные исследовательские центры, прочие ЛПУ федерального подчинения	97	8121

щи (ЦАОПов), утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2019 № 48н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», предполагающих 4 ставки врачей онкологов на 100 тыс. населения, требует значительного увеличения числа квалифицированных специалистов, прежде всего онкологов амбулаторного звена [3, 5].

Произошедшие в последние годы кардинальные изменения в высшей школе, затронувшие идеологию медицинского образования, декларация пациенториентированности как главного тренда, внедрение системы непрерывного медицинского образования отразились на подходах к разработке образовательных стандартов и учебных программ, формах и методиках преподавания, обеспечении гарантии качества образования.

Перевести профессиональную подготовку специалистов на качественно новый уровень призван «Комплекс мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами» (утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 15.04.2013 № 614-р) [2]. Главными отправными точками в этом документе являются: развитие системы целевой подготовки специалистов, развитие непрерывного медицинского образования, повышение уровня квалификации профессорско-преподавательского состава вузов, переход к аккредитации специалистов.

Реализация системы непрерывного медицинского образования по специальности «онкология», организация качественного мультидисциплинарного обучения в течение всей профессиональной жизни специалиста-онколога, омоложение кадрового состава за счет привлечения перспективных выпускников вузов и врачей других специальностей через опцию переподготовки является остро актуальной проблемой для всех профильных кафедр страны. Успешное решение поставленных задач невозможно без перезагрузки учебно-методического обеспечения преподавания в соответствии с мировыми стандартами внедрения современных технических форм обучения.

На сегодняшний день клиническая онкология представляет собой мультидисциплинарную, бурно развивающуюся область медицины, постоянно обогащающуюся новейшими достижениями в диагностике и лечении. Грандиозные достижения в нашей специальности были бы невозможны без внедрения цифровых технологий, системы телемедицины, технических



Рисунок 1. Мастер-класс проводит зав. кафедрой онкологии и гематологии ФНМО д.м.н., проф. М. Д. Тер-Ованесов.

инноваций. Знаковой особенностью является стремление к максимальной реализации высокотехнологичной помощи и персонификация специализированной онкологической помощи.

Кафедра онкологии и гематологии (зав. кафедрой — д.м.н., проф. М. Д. Тер-Ованесов), основанная в 2015 году на базе медицинского института (директор — д.м.н., проф. А. Ю. Абрамов) и факультета повышения квалификации медицинских работников (декан — д.м.н., проф. П. П. Огурцов) РУДН, главной задачей своей деятельности ставила качественное изменение уровня последипломного образования по специальности «онкология», приведение его в соответствии с международными стандартами с использованием современных информационных технологий. За четыре года работы кафедры обучение в соответствии с поставленными задачами прошли более 850 слушателей из 26 городов Российской Федерации, а также из Армении, Узбекистана и Казахстана. Кафедрой подготовлено три ординатора, к защите готовится кандидатская диссертация.

В настоящее время на кафедре реализуется 14 учебных программ (УП) общего и тематического усовершенствования, а также переподготовки. Во всех УП от 50 до 60 % тем подается слушателям с применением дистанционных технологий — видеопрезентаций в режиме вебинара офлайн с обязательным тестовым контролем. Такие программы оказались востребованными среди слушателей.

В то же время, по нашему глубокому убеждению, никакие современные информационные технологии не могут заменить врачу процесс обучения у постели больного, общения с опытным тьютором, прохождения мастер-класса у хирургов онкологов высочайшего уровня (рис. 1).



Рисунок 2. Ежегодная научно-практическая конференция кафедры онкологии и гематологии ФНМО «Ключевые достижения в онкологии».

Мастер-классы входят в УП таких циклов тематического усовершенствования, направленных на приобретение практикующими онкологами новых профессиональных компетенций, как «Современные подходы к диагностике и лечению рака легкого», «Современные подходы к диагностике и лечению рака желудка», «Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия в лечении злокачественных новообразований», «Современные подходы к диагностике и лечению колоректального рака». На момент написания статьи кафедрой проведено 32 мастер-класса по всей России.

Городская клиническая больница № 40, являющаяся клинической базой кафедры онкологии и гематологии ФНМО РУДН, представляет собой многопрофильный стационар, специализирующейся на оказании всех видов онкологической помощи (хирургической, лекарственной, радиотерапевтической), в том числе высокотехнологичной. Кооперация ГКБ № 40 и кафедры онкологии и гематологии плодотворна и взаимовыгодна: ординаторы и слушатели получают возможность активно участвовать в повседневной практической



Рисунок 3. Межрегиональный форум руководителей ЛПУ онкологического профиля.

деятельности клиники, а персонал клиники получает возможность использовать интеллектуальный потенциал профессорско-преподавательского состава кафедры, знакомиться с новейшими достижениями в онкологии, реализовывать новые технологии, пополняться молодыми специалистами-выпускниками кафедры.

Как представляется, главная цель обучения по УП общего усовершенствования — дополнение, а часто и изменение сложившегося у специалиста стереотипа новыми знаниями в диагностике и лечении злокачественных новообразований. Так, отдельные модули 144-часовой УП, сформированные с учетом рекомендаций ведущих профессиональных онкологических обществ страны — Ассоциации онкологов России и RUSSCO, дважды в год обновляются новейшими данными доказательной медицины, представляемыми на авторитетнейших мировых форумах онкологического сообщества ASCO и ESMO.

Главным событием года для всех профильных кафедр стал переход согласно действующему Приказу Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов» от 22 декабря 2017 года № 1043н на аккредитацию шести специальностей, в т. ч. онкологии [4]. Врач, решивший изменить свою профессиональную траекторию и прошедший переподготовку по специальности «онкология», для получения допуска к новой профессиональной деятельности выходит на аккредитацию. Аккредитационный экзамен представляет собой комплексное трехэтапное испытание: решение тестов и ситуационных задач с клиническими примерами, структурированный клинический экзамен с проверкой практических навыков (проведения врачебных манипуляций на симуляторах и манекенах). Выпускники кафедры успешно прошли это сложное испытание и одними из первых в Российской Федерации получили аккредитационное свидетельство по специальности «онкология».

Одной из форм образовательной активности в системе непрерывного медицинского образования является организация и проведение кафедрой научно-практических конференций, касающихся современных достижений в диагностике и лечении онкологических больных. Так, фирменным знаком стало ежегодное декабрьское мероприятие «Ключевые достижения в онкологии», традиционно проводимое в первую субботу декабря, и пользующаяся популярностью у практикующих онкологов разных специальностей (рис. 2.). В подготовке мероприятия активно участвуют ординаторы, аспиранты и слушатели кафедры. Другим знаковым мероприятием кафедры является авторитетный межрегиональный форум руководителей ЛПУ онкологического профиля, собирающий главных врачей и директоров ведущих онкологических клиник страны (рис. 3).

Большое внимание кафедрой онкологии и гематологии уделяется вопросу приобретения новых профессиональных компетенций по специальности «онкология» у врачей первичного лечебного звена. Ведь врачи общей практики, хирурги, урологи, акушеры-гинекологи, отоларингологи и стоматологи — это та первая линия обороны в диагностике ЗН и оптимальной маршрутизации пациентов, от которой во многом зависят своевременная постановка диагноза, результаты противоопухолевого лечения и прогноз. Важной задачей, стоящей перед этой когортой специалистов, является также профилактика злокачественных новообразований. В 2017 году на кафедре онкологии и гематологии была разработана и успешно реализуется УП тематического усовершенствования с применением дистанционных обучающих технологий «Актуальные вопросы онкологии в практике врача-терапевта» (36 академических часов), состоящая из теоретических модулей, охватывающих «сферы пересечения» клинической онкологии и практическую деятельность врача-терапевта (рис. 4).

В настоящее время обучение прошли 54 врача общей практики и участковые терапевты, практикующие в поликлиниках Департамента здравоохранения г. Москвы. В процессе обучения они освоили новые профессиональные компетенции и практические навыки по специальности «онкология», что подтверждалось прохождением итогового контроля: тестирование, решение ситуационных задач.

Особое внимание уделяется вопросам онкологической настороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций, оптимальной маршрутизации пациентов, разбору и анализу клинических случаев запущенности ЗН. Компактный модульный формат, возможность обучения на рабочем месте (выездной цикл), как и опция частичного дистанционного освоения материала, делают эту обучающую программу особо привлекательной и востребованной.

Результатами научно-исследовательской деятельности кафедры являются 11 научно-практических конференций, организованных кафедрой; сотрудники кафедры приняли участие в 102 мероприятиях, в том числе международных, где выступали с устными и постерными докладами или были модераторами. Опубликовано 88 статей и тезисов в отечественных и зарубежных журналах и сборниках, в том числе рецензируемых в РИНЦ и Scopus.

Заключение

Следование девизу кафедры «Соответствовать вызову сегодняшнего дня» — невозможно без постановки и скорейшего решения амбициозных задач стратегического развития:

- создания интерактивных образовательных модулей для врачей-онкологов, а также для врачей смежных специальностей и врачей первичного звена;



Рисунок 4. Врач общей практики (ВОП) и клиническая онкология: сферы пересечения.

- создания междисциплинарных образовательных программ тематического усовершенствования по актуальным вопросам онкологии (кардиотоксичность, кожная токсичность, медицинская реабилитация);
- создания мобильного приложения «Онкология для врачей общей практики»;
- внедрения информационных систем с применением технологий телемедицины, позволяющих обеспечивать профессиональной поддержкой выпускников кафедры: проведение телеконференций, электронных онкоконсилиумов и получение второго мнения ведущих опинион-лидеров;
- расширения контактов с профессорско-преподавательскими кадрами в ближнем зарубежье: реализация образовательных программ тематического усовершенствования в Армении, Казахстане, Молдове, Узбекистане.

Список литературы

1. «В первичном звене не хватает почти 10 тысяч медицинских специалистов». <https://vademec.ru/news/2019/05/29/rosstat-v-rossii-ne-khvataet-60-tysyach-vrachej/>
2. «Комплекс мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами» (утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 15.04.2013 № 614-р). <http://government.ru/docs/1425/>
3. И. С. Стилиди. «Лекция памяти Н. Н. Блохина». XXII Российский онкологический конгресс, 13 ноября 2018 г. <https://rosoncweb.ru/events/2018/11/13/archive>
4. «Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2018 г. № 898н «О внесении изменений в сроки и этапы аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.12.2017 г. № 1043н». <https://rg.ru/2018/01/23/minzdrav-prikaz1043-site-dok.html>
5. «Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2019 г. № 48н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». <https://rg.ru/2019/03/03/minzdrav-prikaz-48n-site-dok.html>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424.
7. Wilson BE, Jacob S, Mei Ling Yap, Ferlay J, Barton MB. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *Lancet Oncology.* Published: May 08, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30163-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30163-9).

Для цитирования. Тер-Ованесов М. Д., Кукош М.Ю., Габоян А.С., Левицкий А.В., Макешова А.Б. Актуальные вопросы преподавания специальности «онкология» в условиях реализации концепции непрерывного медицинского образования // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 28–31.

Интенсификация лучевой терапии с контролем объема облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала

В. В. Глебовская, д.м.н., с.н.с. радиологического отделения
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения
А. В. Назаренко, к.м.н., зав. радиологическим отделением
З. З. Мамедли, к.м.н., зав. хирургическим отделением
С. С. Гордеев, к.м.н., врач хирургического отделения
М. Ю. Федянин, д.м.н., химиотерапевтическое отделение
П. В. Булычкин, к.м.н., врач радиологического отделения
Д. С. Романов, к.м.н., врач радиологического отделения
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения
Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Intensification of Radiation Therapy with Control of the Amount of Radiation Using MRI in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal

V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko, Z. Z. Mamedli, S. S. Gordeev, M. Yu. Fedyanin, P. V. Bulychkin, D. S. Romanov, O. P. Trofimova, T. N. Borisova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Повышение увеличения числа излеченных больных плоскоклеточным раком анального канала и качества их жизни напрямую связано с совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник. Цель. Одна из основных задач совершенствования техники и технологий — сокращение длительности химиолучевого лечения, числа и продолжительности вынужденных перерывов, а также, что очень важно, более точное определение опухолевого процесса путем использования современных диагностических методов, включающих МРТ и создающих возможность максимального воздействия на опухоль и выявленные пораженные лимфоузлы с ограничением дозы на критические органы. **Материалы и методы.** За период с 2000 по 2015 год закончили лечение 301 больной ПРАК в стадии T1–4N0–3M0–1, получавших 2D-конвенциональную ЛТ, 3D-конформную ЛТ, а также современные технологии: лучевую терапию с модуляцией интенсивности IMRT в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией. **Результаты.** Применение IMRT с выбором объема облучения, по данным МРТ, в сравнении с 3D-конформной лучевой терапией привело к улучшению частоты полных ответов опухоли (при первом диагностическом контроле) до 67,5% ($p = 0,071$), сокращению частоты перерывов в курсе лечения до 48% ($p = 0,005$), достоверно увеличило 3-летние показатели общей выживаемости — 92,9% ($p = 0,050$), выживаемости без отдаленного метастазирования — 91,0% ($p = 0,049$) с тенденцией достоверности улучшения локорегионарного контроля — 89,9% ($p = 0,179$). **Выводы.** Применение лучевой терапии в ее современном исполнении с использованием современных методов визуализации опухолевого поражения и критических структур позволило сократить перерывы в курсе лечения, достичь высоких непосредственных и отдаленных онкологических результатов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Summary

Introduction. The increase in the number of cured patients with squamous cell anal carcinoma and the quality of life is directly related to the improvement of radiotherapy departments technical equipment in oncological clinics. **Purpose.** One of the main tasks of improving technics and technology is reducing duration of chemoradiation therapy, and also number and duration of interruptions, plus more accurate determination of the tumor volume by using modern diagnostic methods, such as MRI, and creating the possibility of maximum impact on the tumor and identified affected lymph nodes while limiting dose to organs at risk. **Materials and methods.** During the period from 2000 to 2015 year, 301 patients with squamous cell anal carcinoma, stage T1–4N0–3M0–1, were treated by radiation therapy with 2D-RT, 3D-CRT, or IMRT in a total dose of 50–60 Gy, in combination with chemotherapy and local hyperthermia. **Results.** The use of IMRT with MRI in comparison with 3D-CRT resulted in an increase of frequency of complete tumor response (at the time of first diagnostic control) up to 67.5% ($p = 0.071$); reduction of frequency of interruptions in the treatment course up to 48% ($p = 0.005$); significantly increased the 3-year overall survival rate to 92.9% ($p = 0.050$), distant metastases — free survival — 91.0% ($p = 0.049$), with a trend of improvement in locoregional control — 89.9% ($p = 0.179$). **Conclusions.** The use of radiation therapy in its modern version, modern methods of visualization of tumor lesions and critical structures has reduced the interruptions in the course of treatment, achieved high immediate and long-term oncological results.

Key words: squamous cell carcinoma of the anal canal, intensity modulated radiation therapy (IMRT), magnetic resonance imaging (MRI).

Введение

За последние 40 лет заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала в России, как и в США, увеличивалась примерно на 2% в год

[1, 5, 7]. Большинство пациентов имеют локализованное заболевание, отдаленные метастазы, часто вовлекающие печень, легкие, обнаруживаются толь-

ко у 5–8% пациентов на начальном этапе лечения. Текущее стандартное лечение локализованного заболевания, разработанное на основе многих

клинических испытаний, включает комбинированное химиолучевое лечение с использованием конформной лучевой терапии и препаратов 5-фторурацила (5-FU) / митомицина, капецитабина / митомицина или 5-FU / цисплатина. Эти подходы привели к увеличению 5-летней выживаемости от 60 до 80% и от 60 до 75% локального контроля с сохранением сфинктерного аппарата [2].

Очевидно, что улучшение результатов лечения в значительной степени связано с разработкой и внедрением современных технологий лучевой терапии (ЛТ), что делает необходимым изучение ее роли в лечении пациентов с недавно диагностированным плоскоклеточным раком анального канала (ПРАК) [5, 6, 7, 9].

Для выбора оптимального метода лечения больных ПРАК важно использовать полный комплекс современных исследований. Один из главных при определении распространенности опухолевого процесса в алгоритме диагностических процедур, предлучевой подготовки на современном этапе развития лучевой терапии — это метод мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), который стал золотым стандартом диагностики [6, 9, 13, 14]. Ценность МРТ в визуализации первичной опухоли и мезоректальной фасции неоспорима. Несмотря на это, существует всеобщее убеждение, что оконтуривание по данным МРТ не входит в стандарты, а исследований, демонстрирующих ее преимущества, нет, за исключением оконтуривания GTV низкорасположенных опухолей. Сопоставляя публикации наших иностранных коллег с собственным опытом, можно заключить, что в большом проценте случаев могут возникнуть трудности при наличии серьезных анатомических различий в границах распространения опухолевого процесса по данным КТ и МРТ. Это порождает множество вопросов, а именно: на данные какого исследования ориентироваться, совмещать ли контуры разных модальностей?

Таким образом возникла необходимость в разработке новой эффективной методики консервативного лечения больных плоскоклеточным ра-

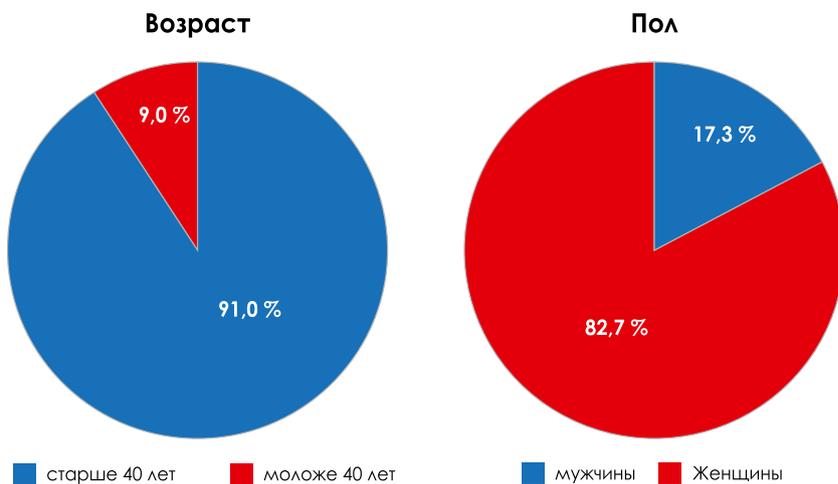


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

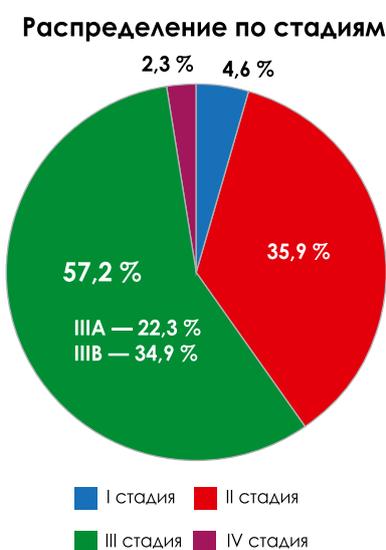


Рисунок 2. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса.

ком анального канала, включающей применение современных диагностических методов визуализации — МРТ, современных технологий лучевой терапии в комбинации с эффективной лекарственной терапией, а также основного онкологического принципа зональности — включение в облучаемый объем первичной опухоли, метастатически пораженных лимфоузлов при профилактическом воздействии на все зоны регионарного лимфооттока.

Материалы и методы

Клинической базой для изучения непосредственных, ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения послужили данные историй болезни, амбулаторных и лучевых

карт 301 больного с локализованным и местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала, получавших лечение в отделении радиологическом НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России в период с 2000 по 2015 годы. У всех больных опухоли по морфологическому строению представлены плоскоклеточным раком. Распределение пациентов по полу и возрасту было одинаковым во всех изучаемых группах с преобладанием лиц старше 40 лет и соотношением женщин и мужчин 5:1 (рис. 1).

Превалирующую группу составили больные с местнораспространенным процессом — III–IV стадии — 59,5%, что значительно усложняет подбор методик и возможности лечения, в том числе III стадия зафиксирована в 57,2% случаев, из них IIIB стадия составила 34,9%, II стадия наблюдалась в 35,9% и I стадия — в 4,6% случаев (рис. 2).

Все больные, включенные в исследование, разделены на три основные группы по вариантам лечения с изучением эффективности применения различных технологий лучевой терапии от конвенциональной 2D до усовершенствованных технологий: 3D-конформной ЛТ (conformal radiotherapy) и ее современного исполнения — радиотерапии с модуляцией интенсивности — IMRT (intensity-modulated radiation therapy), в комбинации с химиотерапией и модификатором лучевого и лекарственного лечения. Первая группа — 2D-конвенциональная лучевая

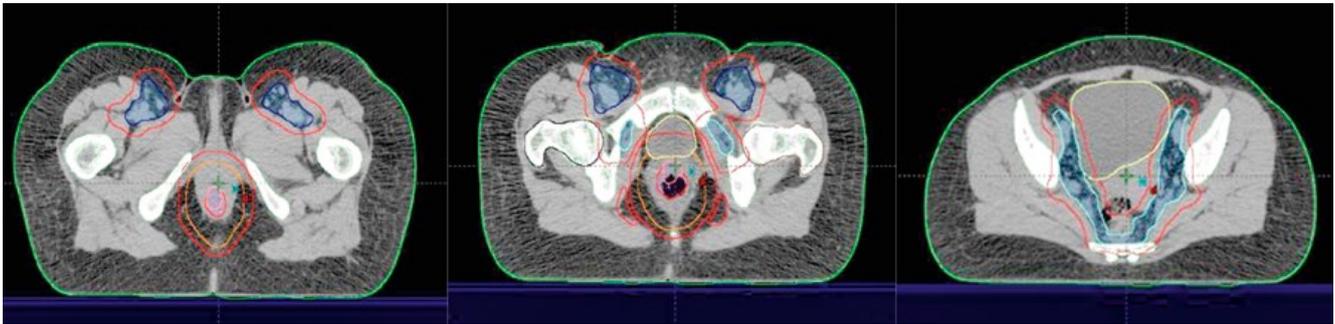


Рисунок 3. Сагиттальный срез — поэтапное оконтуривание: первичная опухоль; паховые, тазовые лимфоузлы; критические структуры.

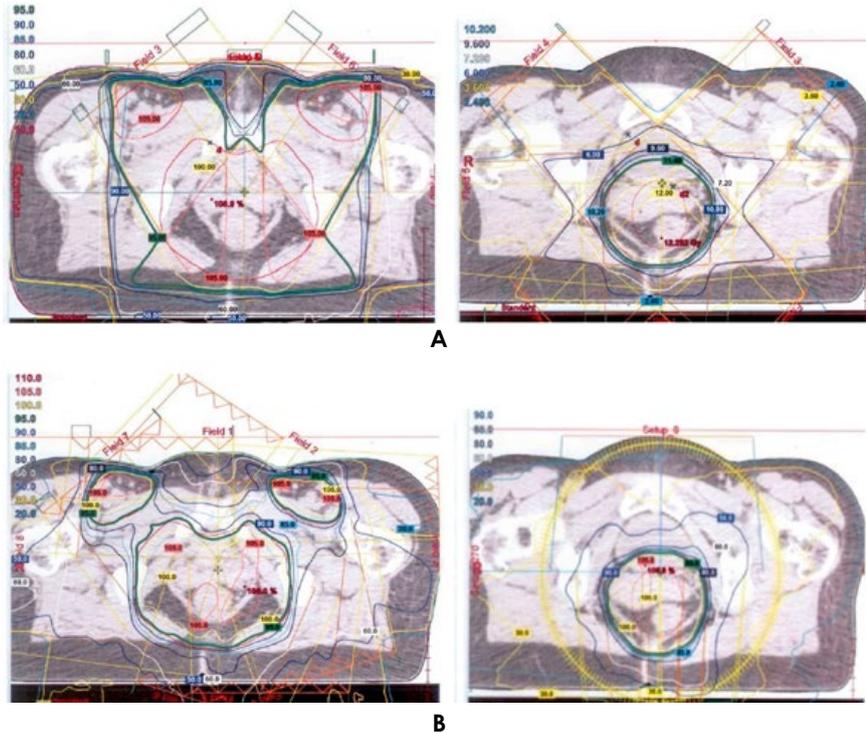


Рисунок 4 (А, В). Изодозное распределение в аксиальной плоскости при лучевом воздействии на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования: А) 3D-конформная лучевая терапия (7-польная методика) + локальный объем облучения (7-польная методика); В) IMRT-статическое облучение (8-польная методика); VMAT (Rapid Arc) — ротационная методика — локальный объем облучения.

терапия включала 62 (20,6%) больных. Вторая группа — 3D-конформная лучевая терапия — 110 (36,5%) больных. Третья группа — интенсивно-модулированная ЛТ (IMRT) или объемно-модулированная лучевая терапия арками VMAT — 129 (42,9%) больных.

Вариант конформной ЛТ в режиме классического фракционирования дозы подразумевает последовательную редукцию объема облучения и подведение профилактической дозы на регионарные лимфатические узлы таза — СОД 44 Гр, более высокой дозы на первичную опухоль до СОД 60–70 Гр. Длительность курса составляет 6,5–7 недель с уменьшением сплит-курсов.

Знание особенностей лимфооттока из зоны анального канала имеет большое значение для определения зон регионарного метастазирования, объема и доз подводимой лучевой терапии. Лимфатическая система указанной зоны изучена в ряде отечественных и зарубежных работ. Лимфатический отток осуществляется по трем направлениям: к паховым лимфатическим узлам, тазовым лимфоузлам (обтураторные, внутренние и наружные подвздошные), а также к лимфоузлам параректальной клетчатки и лимфоузлам, расположенным вдоль нижней брыжеечной артерии. Лимфатическая система анального канала тесно связана с лимфатиче-

ской системой прямой кишки, а также других соседних органов — влагалища, предстательной железы, мочевого пузыря и др. [10, 11, 12, 13, 14, 17].

При классическом фракционировании дозы с применением современных IMRT-технологий и оконтуриванием на основе современной визуализации МРТ на первом этапе проводится предлучевая топометрическая подготовка. Она осуществляется в положении больного лежа на спине с использованием фиксирующих приспособлений под ноги, в режиме свободного дыхания. Далее в программе планирования лучевой терапии с применением данных диагностической мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной не ранее месяца до начала лечения, производятся выбор объемов облучения и оконтуривание критических органов, предписываются дозы, которые планируется подвести к данным структурам (рис. 3).

Затем формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными на объем облучения и критические структуры дозами. На столе линейного ускорителя электронов производится верификация положения объема облучения с применением компьютерной томографии в конечном пучке. Лучевая терапия проводится фотонами энергией 6 и (или) 18 МэВ с применением статических и (или) ротационных методик с применением дозо-объемного моделирования (рис. 4).

В объем облучения на I этапе входили зона регионарного метастазирования, первичная опухоль, пораженные лимфоузлы. При этом РОД составляла 2 Гр ежедневно пять раз в неделю. После подведения СОД 44 Гр производилась редукция объема

облучения, и лучевое воздействие продолжалось только на первичную опухоль до СОД 50–60 Гр и метастатически пораженные лимфоузлы до СОД 50–56 Гр (в зависимости от исходной распространенности заболевания) посредством последовательного дистанционного буста. Перерыв в лучевом лечении не планировали, и продолжительность всего курса ХЛТ составляла 28–35 фракций. Планирование объема облучения осуществлялось с учетом данных компьютерно-томографических исследований и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, выполненных не ранее месяца до начала лечения. Ограничения на критические структуры предписаны в соответствии с рекомендациями QUANTEC.

Знание топографических данных анального канала имеет большое значение для определения местного распространения опухолевого процесса и для планирования проведения современной лучевой терапии.

Результаты

Данные проведенного анализа позволили определить показатели общей выживаемости, локорегионарного контроля, отдаленного метастазирования у больных ПРАК после проведения комплексного консервативного лечения. На основании корреляционного анализа удалось построить прогностическую модель, позволяющую индивидуализировать и оценить показатели выживаемости у каждого конкретного пациента. Медиана наблюдения составила 61 месяц (13–183 месяца). При изучении сроков выживаемости мы ориентировались на срок до 5 лет, исключая группу IMRT, в которой 5-летний срок прослеженности еще не наступил, в данной группе мы ориентировались на 3-летний период наблюдения.

Прослеживается четкая взаимосвязь при переходе от конвенциональной к конформной ЛТ с улучшением переносимости курса лечения, уменьшением сплит-курсов, числа вынужденных перерывов. Стандартный объем ЛТ включает: СОД на регионарные лимфоузлы 44 Гр, на первичную опухоль СОД варьирует в пределах 60–70 Гр, а длительность курса со-

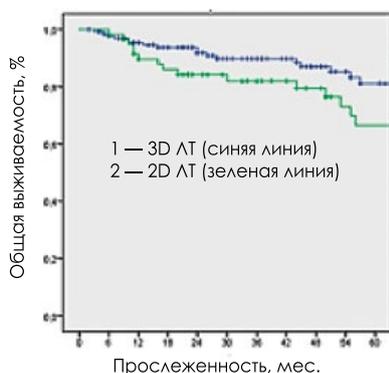


Рисунок 5. Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от технологий ЛТ (3D-CRT vs 2D-RT).

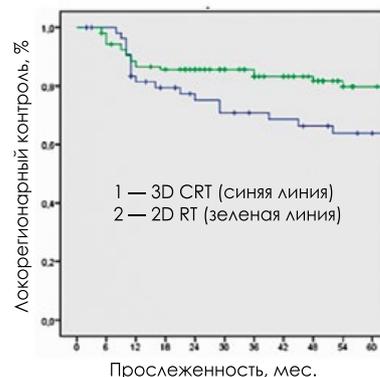


Рисунок 6. Результаты 5-летнего локорегионарного контроля в зависимости от технологий ЛТ (3D-CRT vs 2D-RT).

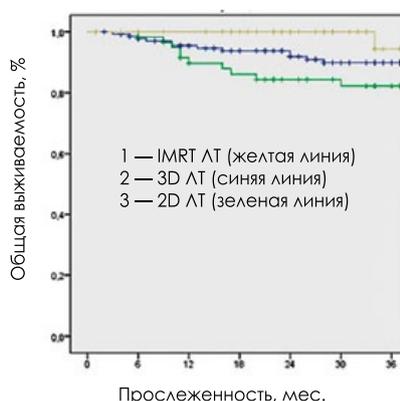


Рисунок 7. Общая 3-летняя выживаемость в зависимости от технологий ЛТ.

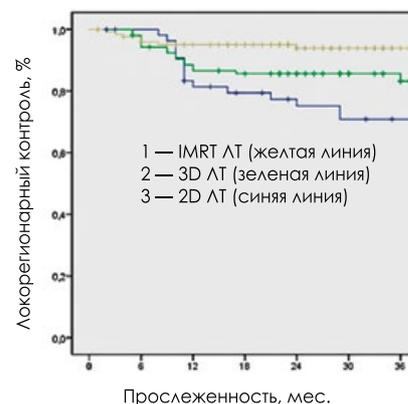


Рисунок 8. Результаты 3-летнего локорегионарного контроля в зависимости от технологий ЛТ.

ставляет 6,5–7 недель. Применение нами лучевой терапии в конформном 3D-режиме позволило, в сравнении с конвенциональной ЛТ, учитывать геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зоны поражения, и привело к достоверному увеличению 5-летних показателей эффективности лечения: общей выживаемости — 80 vs 67,2% ($p = 0,030$) (рис. 5), локорегионарного контроля — 79,6 vs 67,3% ($p = 0,047$) (рис. 6).

Передовые диагностические методы МРТ позволили выявить более четко границы первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлов, а современные технологии конформной ЛТ — IMRT, вследствие значительного уменьшения лучевого воздействия на нормальные ткани в сравнении с конвенциональным лучевым воздействием, позволили избирательно увеличить дозу на пораженные ткани и сохранив онкологический принцип зональности

включить, помимо первичной опухоли, зону регионарного лимфогенного метастазирования и метастатически пораженные лимфоузлы. А комбинация применения современных методов визуализации и современных вариантов конформной лучевой терапии позволила в сравнении с 3D-CRT сократить вынужденные перерывы в курсе химиолучевого лечения до 48 vs 89,9% ($p = 0,005$), улучшить непосредственные результаты комплексного консервативного лечения, увеличивая частоту полных ответов опухоли (при первом диагностическом контроле) до 67,5 vs 55,6% ($p = 0,071$).

Это позволило достоверно увеличить трехлетние результаты в сравнении с 3D-конформной лучевой терапией: общей выживаемости — 92,9 vs 88,2% ($p = 0,050$) (рис. 7), выживаемости без отдаленного метастазирования — 91 vs 86,8% ($p = 0,049$) с тенденцией достоверности локорегионарного контроля — 89,9 vs 81,6% ($p = 0,179$) (рис. 8).

Выводы

На большом клиническом материале продемонстрировано, что использование современных диагностических методов визуализации МРТ, современных IMRT-технологий конформной лучевой терапии позволило достоверно улучшить непосредственные и отдаленные результаты комплексного консервативного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности, объем воздействия которой обоснован данными мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, в комбинации с химиотерапией является в настоящее время методом выбора у больных плоскоклеточным раком анального канала.

Преимущества высоких технологий лучевой терапии значительно возрастают при использовании при топометрической подготовке передовых методов визуализации (КТ в сочетании с МРТ), что позволяет создать четкое объемное 3D-представление облучаемой области и выявить первичную опухоль и (или) метастазы в регионарных лимфатических узлах различных размеров и конфигураций.

Топометрическая подготовка больных перед проведением радикального курса химиолучевой терапии должна основываться на данных многосрезовой компьютерной томографии с шагом 2,5 мм, а положение пациента должно быть неизменным как при подготовке, так и при проведении сеанса лучевой терапии — на спине, с иммобилизацией нижних конечностей, наполненным мочевым пузырем за 20–30 минут до проведения многосрезовой компьютерной томографии и ежедневного сеанса радиотерапии.

Радикальный курс химиолучевого лечения необходимо проводить без запланированного перерыва.

Полученные непосредственные и отдаленные результаты позволяют рекомендовать программу комплексного химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала к широкому внедрению в практическое здравоохране-

ние в радиологические клиники Российской Федерации, имеющие современное диагностическое (компьютерная томография, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография) и лечебное оборудование (современные линейные ускорители электронов с многолепестковыми коллиматорами, возможность осуществлять верификацию положения пациента, облучаемого объема на столе с помощью компьютерной томографии в коническом пучке) с возможностью применения эффективной лекарственной терапии.

Обсуждение

Ежегодная заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала во всем мире составляет 1 случай на 100 тысяч человек. За последние 5 лет заболеваемость выросла более чем в 1,5 раза. Обобщенные данные по статистике заболеваемости и смертности от ПРАК в Российской Федерации отсутствуют. В связи с четкой тенденцией роста заболеваемости вопросы лечения ПРАК являются высокозначимой медико-социальной проблемой. Современное лечение, которое включает комбинированный метод с использованием лучевой и химиотерапии, продемонстрировано в шести рандомизированных исследованиях. Однако связано с высокой степенью как острой, так и поздней токсичности ввиду высоких суммарных доз ЛТ, с длительным перерывом между этапами лечения. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составляют 75%, 5-летней БРВ достигают всего лишь 68% при ранних формах заболевания и 58% при местнораспространенных стадиях [6].

Лучевая терапия, как основа комплексного лечения больных ПРАК, в комбинации с системной химиотерапией, безусловно, играет важную роль в оптимизации ведения пациентов [3, 4, 8, 16]. До настоящего времени в Онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина принятой тактикой лечения плоскоклеточного рака анального канала являлась комплексная терапия, включающая проведение одновременной лучевой терапии в комбинации с различными

вариантами химиотерапевтического лечения и использования модификатора лучевого и лекарственного лечения. Показания к хирургическому лечению определялись низкой степенью эффекта от воздействия на опухоль проведенной терморадихимиотерапии или появлением локорегионарных рецидивов [10, 15, 16]. Проведены все эволюционные этапы в технологиях лучевой терапии. При 2D-дистанционной гамма-терапии применение широких полей с включением всех зон лимфооттока и значительной части близлежащих органов из-за визуализации границ полей облучения по анатомии костных структур на рентгеновских снимках. Это приводит к облучению значительных объемов здоровых органов и тканей. Применение 3D-конформной лучевой терапии позволяет оконтурить лечебные объемы и органы риска на каждом КТ-срезе с возможностью экранировать окружающие здоровые органы и ткани, создавать дозное распределение, соответствующее объему и форме опухоли [5, 6, 7, 17].

С 2010 года расширение и совершенствование парка оборудования радиологического отделения для проведения лучевого лечения способствовало модификации технологии облучения. Применение современных диагностических методов визуализации МРТ позволило создать четкое объемное 3D-представление облучаемой области и выявить первичную опухоль и (или) метастазы в регионарных лимфатических узлах различных размеров и конфигураций. С появлением современных IMRT-технологий конформной лучевой терапии на основе объемного 3D-планирования появилась возможность уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани с подведением максимальной дозы на первичную опухоль и выявленные метастазы в лимфоузлах, учитывать геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро и микроскопической зоны поражения [7, 9, 13, 17].

Разработка комплексного лечения больных ПРАК на основе IMRT ЛТ путем персонализации

дозы в максимально сокращенные общие сроки лечения в настоящее время, как и у нас, продолжается в Великобритании, в протоколах АСТ III и АСТ IV, ведется в США, странах Западной Европы. Технология IMRT позволяет формировать объем облучения любого размера и формы, уменьшая лучевую нагрузку на критические структуры и обеспечивая при этом равномерное и адекватное покрытие планируемой зоны облучения. Используемая на линейном ускорителе электронов технология VMAT носит название Rapid Arc и дословно переводится как «быстрая дуга». Она отражает две ключевые особенности: ротационное движение излучателя (одновременно с вращением изменяются и все параметры пучка, включая форму и интенсивность излучения) и быстроту процесса — среднее ускорение сеанса лечения по сравнению с 3D-CRT и IMRT до 80%. Это обеспечивает большую пропускную способность аппарата в день. Кроме этого, во время фракции облучения у пациента уменьшена возможность смещения опухоли и критических структур, меньше стресс и лучше защита здоровых тканей. Каждое из описанных выше достижений в лучевой терапии позволило повысить конформность РТВ и впоследствии снизить дозу облучения прилегающих здоровых тканей. Эти методы позволяют формировать индивидуальный подход для каждого пациента с наибольшей эффективностью. Однако все исследования на сегодняшний день имеют малое количество прослеженных больных и короткие сроки наблюдения.

Подводя сравнительную оценку эффективности лечения больных плоскоклеточным раком анального канала, можно отметить, что более высокие ближайшие результаты лечения явились следствием более выраженного местного противоопухолевого эффекта, обусловленного сочетанным применением современных диагностических методов (МРТ), современных технологий конформной

лучевой терапии, радиохимиомодификатора — локальной гипертермии и современных лекарственных препаратов.

Использование современных диагностических методов визуализации — компьютерной томографии и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, современных линейных ускорителей электронов и систем компьютерного дозиметрического планирования, создающих 3D-программы изодозного распределения, а также ряд других условий позволяют создать возможность более точного определения распространенности процесса, границ опухолевого поражения и подведения планируемой дозы к первичной опухоли и пораженным лимфоузлам, уменьшить поглощенные дозы на критические структуры, сократить незапланированные перерывы в курсе химиолучевой терапии с помощью современных IMRT-технологий конформной радиотерапии.

Список литературы

- Shiels M. S., Kreimer A. R., Coughlin A. E. Anal cancer incidence in the United States, 1977–2011: distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1548–1556.
- Benson A. B. III, Venook A. P., Al-Hawary M. M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Anal Carcinoma. Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16:852–871. To view the most recent version of these guidelines visit NCCN.org.
- Rao S, Sclafani F, Eng C. Inter AACT: a multicenter open label randomized phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease — an International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. Presented at the 2018 ESMO Congress; October 19–23 2018; Munich, Germany.
- Morris V. K., Salem M. E., Nimeiri H. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9763): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18:446–453.
- Ali Hosni I et al. The ongoing challenge of large anal cancers: prospective long term outcomes of intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy / Radiation Medicine Program, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada // *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 29), pp: 20439–20450.
- James R. D., Glynn-Jones R., Meadows H. M., Cunningham D., Myint A. S., Saunders M. P.,

Maughan T., McDonald A., Essapen S., Leslie M., Falk S., Wilson C., Gollins S., et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:516–24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70086-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70086-X).

- Kachnic L. A., Winter K., Myerson R. J., Goodyear M. D., Willins J., Esthappan J., Haddock M. G., Rotman M., Parikh P. J., Safran H., Willett C. G. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.09.023>.
- Garg M. K., Zhao F., Sparano J. A., Palefsky J., Whittington R., Mitchell E. P., Mulcahy M. F., Armstrong K. L., Nabbout N. H., Kalnicki S., El-Rayes B. F., Onitilo A. A., Moriarty D. J., et al. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy in Immunocompetent Patients With Anal Carcinoma: A Phase II Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group Trial (E3205). *J Clin Oncol*. 2017; 35:718–26.
- Gunderson L. L., Winter K. A., Ajani J. A., Pedersen J. E., Moughan J., Benson A. B., Thomas C. R. Jr, Mayer R. J., Haddock M. G., Rich T. A., Willett C. G. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/ mitomycin versus fluorouracil/ cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4344–51.
- Кныш В. И., Тимофеев Ю. М., Злокачественные опухоли анального канала. — М., 1997.
- Bartelink H., Roelofs F., Eschwege F., Rougier P., Bosset J. F., Gonzalez D. G., Peiffert D., van Glabbeke M., Pierart M. «Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups». *J Clin Oncol*. 1997. V. 15. № 5. — P. 2040–2049.
- Рыбаков Е. Г. Диагностика и лечение эпидермоидных новообразований ано-периаанальной области / Рыбаков Е. Г. // Дисс. докт. мед. наук. — 2008.
- Mell LK, Schomas DA, Salama JK et al (2008) Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(5):1431–1437.
- Valentini V, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy Oncology* 2008, 87:449–474.
- Малыхов А. Г. «Комбинированное и комплексное лечение больных плоскоклеточным раком анального канала». Дисс. канд. мед. наук. — М., 2003.
- Ткачев С. И. «Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований» Дисс. докт. мед. наук, 1994.
- Myerson R J et al., Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas / *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74: 824–830.

Для цитирования. Глебовская В. В., Ткачев С. И., Назаренко А. В., Мамедли З. З., Гордеев С. С., Федянин М. Ю., Бульчич П. В., Романов Д. С., Трофимова О. П., Борисова Т. Н. Интенсификация лучевой терапии с контролем объема облучения с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у больных плоскоклеточным раком анального канала // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия»*. — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 32–37.



С. Т. Адлейба

Индивидуализация режима лекарственной терапии у пациентки с диссеминированной формой ГИСО с помощью определения активных метаболитов препарата (ингибитор тирозинкиназ) в плазме крови



Л. М. Когония

С. Т. Адлейба, соискатель кафедры фармакологии¹
Л. М. Когония, д.м.н., проф. кафедры онкологии и торакальной хирургии²
Л. Е. Гуревич, д.б.н., проф., вед. научн. сотр. патологоанатомического отделения²
А. В. Сидоров, д.м.н., доцент кафедры фармакологии, зав. кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии¹

¹ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

²ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва



Л. Е. Гуревич

Individualization of Drug Therapy Mode in a Patient with Disseminated Form of GIST by Determining Active Metabolites of the Drug (Tyrosine Kinase Inhibitor) in Blood Plasma

S.T. Adleyba, L.M. Kogonia, L.E. Gurevich, A.V. Sidorov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; Moscow Regional Research Clinical Institute n. a. M. F. Vladimirovsky, Moscow; Russia



А. В. Сидоров

Резюме

Представлен собственный опыт эффективного лечения пациентки с диссеминированной формой гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО) препаратом из группы ингибиторов тирозинкиназ (иматинибом). Актуальность. Терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей до сих пор представляя собой сложную проблему современной онкологии. С 2001 г в лечении больных ГИСО произошел прорыв за счет успешного применения таргетного препарата из группы ингибиторов тирозинкиназ — иматиниба, который эффективен в первой линии неоперабельных и/или метастатических ГИСО, а также используется с целью неoadъювантной, адъювантной терапии локализованных форм ГИСО. Отсутствие же ответа на проводимую терапию и как следствие прогрессирование заболевания, могут быть связаны со снижением терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови. Определение концентрации активных метаболитов иматиниба в сыворотке крови позволяет своевременно выявить потенциальные причины недостаточного ответа на терапию и проводить индивидуальную коррекцию дозы препарата. Материалы и методы. С целью выяснить значимость корреляции между повышением/понижением дозы иматиниба и достижением терапевтического ответа мы использовали лабораторный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения концентрации иматиниба в сыворотке крови. Заключение. Определение пониженной концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода тандемной масс-спектрометрии у пациентки с диссеминированной формой ГИСО позволило провести коррекцию дозы препарата и достичь положительного эффекта.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, генетические особенности, CD 117, DOG1, химиотерапия, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ.

Summary

An own experience of effective treatment of a patient with a disseminated form of gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a preparation from the group of tyrosine kinase inhibitors (imatinib) is presented. Relevance. Therapy of gastrointestinal stromal tumors is still a complex problem of modern oncology. Since 2001, a breakthrough has occurred in the treatment of patients with GISTO due to the successful use of a targeted drug from the group of tyrosine kinase inhibitors — imatinib, which is effective in the first line of inoperable and / or metastatic GISTs, and is also used for the neoadjuvant, adjuvant therapy of localized GISTs. The lack of response to therapy and, consequently, the progression of the disease, may be associated with a decrease in the therapeutic concentration of imatinib in the blood plasma. Determining the concentration of active metabolites of imatinib in the serum allows timely identification of potential causes of insufficient response to therapy and individual correction of the dose of the drug. Materials and methods. In order to determine the significance of the correlation between increasing / decreasing the dose of imatinib and achieving a therapeutic response, we used a laboratory method of high performance liquid chromatography to determine the concentration of imatinib in serum. Conclusion. Determination of the reduced concentration of active metabolites of imatinib in the blood plasma by high performance liquid chromatography with the detection of tandem mass spectrometry in a patient with disseminated form of GIST allowed to correct the dose of the drug and achieve a positive effect.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, genetic features, CD 117, DOG1, chemotherapy, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, gastrointestinal stromal tumors, GIST) — самая распространенная группа (80%) мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В мире ГИСО ежегодно выявляется у 12–15 человек на 1 млн жителей [1, 2]

По частоте встречаемости в органах ЖКТ ГИСО распределяются следующим образом: в желудке (55,6%), в тонкой кишке (31,8), в толстой и прямой кишке (6%), других локализациях (5,5%), в пищеводе (0,7%) [3, 7]. Благодаря работам М. Mazur и Н. Clark, описавшим

в 1983 году структурные отличия ГИСО от опухолей с истинной нейрогенной (шванном) и гладкомышечной (лейомиом и лейомиосарком) дифференцировкой, ГИСО были выделены в отдельную клиническую и патоморфологическую нозологическую единицу [4].

После выделения ГИСО в отдельную нозологическую группу для подтверждения диагноза необходимым диагностическим тестом, позволяющим отличить эти опухоли от других мезенхимальных опухолей ЖКТ — лейомиом, лейомиосарком, шванном, солитарных фиброзных опухолей и др., является метод иммуногистохимического исследования. Обоснованием для диагноза ГИСО является положительная реакция клеток опухоли с тканеспецифическими маркерами CD 117 (KIT) и DOG-1, из которых наиболее специфичным является DOG-1 [5]. Экспрессия CD 117 выявляется в 95% ГИСО. Из 5% CD 117-негативных ГИСО большинство являются DOG-1-позитивными, что позволяет подтвердить диагноз.

Стромальные опухоли ЖКТ возникают из предшественников интерстициальных клеток Кахаля, регулирующих перистальтику ЖКТ, которые были открыты в 1911 году испанским патологом С. Р. Кахалем [1]. Клетки Кахаля, как и ГИСО, экспрессируют CD 117, но не экспрессируют DOG-1. В интерстициальных клетках Кахаля обнаруживают мутации KIT, что, вероятно, и является пусковым механизмом для возникновения ГИСО.

В настоящее время ГИСО рассматривают как отдельную группу опухолей, которая имеет особые клинико-морфологические, иммунофенотипические и молекулярные характеристики, что предполагает особую стратегию их лечения [2, 3, 6].

Терапия пациентов с ГИСО

Гастроинтестинальные стромальные опухоли до сих пор представляют собой сложную проблему современной онкологии. До открытия биологических особенностей ГИСО и выделения их в самостоятельную нозологическую группу оперативное удаление являлось единственным ме-

тодом лечения. Однако эффективность хирургического лечения ограничена и определяется степенью локальной распространенности болезни и радикальностью операции. [8]. Частота рецидивов при локальном поражении составляет 35%, тогда как при диссеминированном процессе приближается к 90%. По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65%. В течение двух лет рецидив возникает в 80% наблюдений. В случае возникновения рецидива заболевания или при первичном диагностировании неоперабельного или диссеминированного процесса медиана выживаемости составляет 10–20 месяцев. При этом хирургическое удаление рецидивов в целом не приводит к улучшению прогноза.

Новая эра в терапии ГИСО наступила благодаря таргетному препарату иматиниб мезилата, который в настоящее время используется для проведения неоадьювантной, адьювантной терапии и первой линии химиотерапии неоперабельных и (или) метастатических ГИСО.

Исторический опыт свидетельствует о том, что до открытия патогенеза ГИСО 5-летняя выживаемость составляла 20–50%, а после внедрения иматиниба отмечено увеличение продолжительности жизни более чем в два раза [9]. Имамтиниб является высокоселективным ингибитором, который не оказывает действия на септинреонинкиназы, не ингибирует эпидермальный фактор роста (EGF) и имеет очень низкую активность в отношении рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-R 1 и VEGF-R 2), протеинкиназ семейства Src (c-Src, c-Fgr, c-Lyn, Lck) и фактора роста фибробластов (FGFR) Tie-2 (Тек), c-Met [10, 11].

Стандартной лечебной дозой иматиниба является 400 мг в сутки. Эта доза обеспечивает высокую эффективность терапии диссеминированных форм ГИСО: частота полных регрессий составляет 1%, частичных регрессий — 54–74%, стабилизация заболевания — 17–37%. При этом если медиана времени до наступления полной или частичной ремиссии (по данным компьютерной или маг-

нитно-резонансной томографии) составляет 13 недель, то метаболический эффект может наблюдаться уже через 24–48 часа после начала терапии иматинибом. Но в ряде случаев данной суточной дозы недостаточно для достижения терапевтического эффекта. Об этом свидетельствуют последние данные кооперированных исследований, отражающих важное клиническое и прогностическое значение наличия, характера и сайта мутации при ГИСО

В майском номере JCO опубликованы 10-летние итоги исследования EORTC по изучению двух доз иматиниба у больных распространенным ГИСТ. Целью исследования было определение наиболее эффективной дозы иматиниба при этом заболевании. В исследование включались больные местнораспространенной или метастатической ГИСТ с наличием экспрессии c-Kit. Разрешалось включение пациентов с прогрессированием после ранее проведенной химиотерапии. Больные были рандомизированы в группы приема препарата в дозе 400 или 800 мг внутрь ежедневно перорально. У больных с начальной дозой иматиниба 400 мг разрешалось увеличить дозу препарата до 800 мг в случае доказанной прогрессии заболевания. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, вторичными критериями были общая выживаемость, частота объективного эффекта, токсичность и качество жизни. У больных с прогрессированием на 400 мг и переходом на дозу 800 мг рассчитывали время до прогрессирования от момента начала приема 800 мг до признаков прогрессирования на этой дозе. За период 2001–2002 годов в исследование были включены и получали лечение 946 больных (по 473 в каждой группе). Медиана наблюдения составила 10,9 года. За период наблюдения 95 больных продолжали прием препарата. Остальные больные прекратили участие в протоколе по причине прогрессии заболевания (68,0% в обеих группах), отказа от участия в исследовании (7,0% в группе 400 мг и 4,5% в группе 800 мг), токсичности (5,3% и 5,9% соответственно). В ходе исследования 175 больных были прооперированы на фоне регрессии опухоли или в случае прогрессии заболевания.

Не отмечено достоверной разницы в эффективности терапии в зависимости от дозы препарата: 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 9,5% для 400 мг и 9,2% для 800 мг (HR = 0,9; p = 0,18), 10-летняя общая выживаемость — 19,4 и 21,5% соответственно (HR = 0,93; p = 0,31), частота объективных эффектов — 51 и 57% соответственно. При проведении многофакторного анализа наибольшее влияние на увеличение времени до прогрессирования оказывали следующие факторы: общее состояние больного, ранее проведенная химиотерапия, наибольший размер опухолевого очага и наличие мутации c-Kit, которые повышают шанс ответа на иматиниб. При этом было показано, что при наличии мутации в 9-м экзоне гена c-Kit прием иматиниба в дозе 800 мг достоверно увеличивал общую продолжительность жизни по сравнению с дозой 400 мг. В группе 400 мг из 417 больных с прогрессированием переход на дозу 800 мг был осуществлен у 196. Медиана времени до прогрессирования после перехода на большую дозу иматиниба составила 3,6 месяца [12].

В ряде случаев эффективность проводимого лечения пациентов с ГИСО снижается в связи с актуальной в настоящее время проблемой развивающейся резистентности к препарату. Несмотря на то что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15% больных ГИСО, у большинства пациентов, отвечавших вначале на таргетное лечение, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности. Однако иногда причиной прогрессирования ГИСО является отнюдь не приобретенная резистентность, а факторы, препятствующие длительному непрерывному приему иматиниба, такие как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия). В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу [13, 14].

В рамках работы мы решили использовать исследование концентрации активных метаболитов препарата

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом tandemной масс-спектрометрии пациентам, получающим таргетную терапию иматинибом. Этот метод выбран для попытки оптимизировать лекарственную терапию диссеминированных форм ГИСО. Ниже приводятся особенности методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом tandemной масс-спектрометрии.

Забор венозной крови осуществлялся в объеме не менее 5 мл в вакуумные пробирки Vacuette с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). К 200 мкл полученной в результате центрифугирования плазмы крови добавляли 50 мкл раствора внутреннего стандарта (или раствора иматиниба в метаноле с необходимой концентрацией для построения калибровочного графика), 200 мкл гидроокиси натрия 0,2 N и 1 мл гексанэтилацетат (30:70). Полученную смесь встряхивали в течение 3 минут, затем центрифугировали 10 минут при 4000 об./мин. После центрифугирования 150 мкл органического слоя упаривали и добавляли раствор буфера (50% формиат аммония, 4 тМ/50% метанол).

Специфичность метода была определена качественным и количественным анализом шести различных образцов плазмы крови, содержащих либо иматиниб, либо его внутренний стандарт в различной концентрации.

Для оценки воспроизводимости метода готовились искусственные образцы (на основе донорской плазмы крови пациентов, не принимающих иматиниб) с концентрацией 500, 1000 и 3000 нг/мл. Для этого в донорскую плазму добавлялось рассчитанное количество иматиниба. Приготовленные образцы плазмы делили на 10 частей и хранили при температуре 20 °С. Для оценки воспроизводимости метода определялась концентрация иматиниба в приготовленных образцах в разное время. Воспроизводимость метода определяли как процентное отклонение полученных величин от заданных величин.

Контрольные обследования и определение концентрации активных метаболитов иматиниба в крови пациентов с диссеминированными формами

ГИСО проводились через 1, 3 и 6 месяцев с последующей коррекцией при недостижении необходимого уровня концентрации (1 100 нг/мл и выше).

В нашей работе было показано, что у пациентов с ГИСО при концентрации активных метаболитов иматиниба менее 1 100 нг/мл медиана времени до прогрессирования и частота объективного эффекта статистически ниже, чем у пациентов с более высокими показателями концентрации метаболитов.

В качестве примера индивидуализации терапии иматинибом пациентов с верифицированным диагнозом ГИСО приводим следующий клинический случай.

Клинический случай

Пациентка З. Г. А., 1941 г.р., с диагнозом «гастроинтестинальная стромальная опухоль тонкой кишки; состояние после резекции» состояла на диспансерном учете в ГУЗ «Онкологический диспансер № 2» г. Москвы с 18.07.2012 по 18.12.2018.

Из анамнеза известно: первые признаки заболевания развились остро 12.12.2011 в виде повышения температуры тела до 38,5–39,5 °С, озноба, слабости, кожной сыпи. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию (антибиотики, жаропонижающие), состояние больной прогрессивно ухудшалось: сохранялась высокая температура тела до 40 °С, появились боли в мезо- и гипогастральной областях, присоединились трофические изменения на пальцах стоп и кистей. От предложенной госпитализации пациентка отказывалась.

Через три дня, 15.12.2011 в связи с резким ухудшением состояния была госпитализирована в городскую клиническую больницу № 81 г. Москвы с направительным диагнозом «острый панкреатит». Пациентка не могла передвигаться без посторонней помощи, доставлена на каталке, в постели занимала вынужденное положение, ECOG-2. До 23.12.2011 пациентка получала симптоматическое лечение по поводу тромбеморрагического васкулита с формированием очагов некроза в области стоп и кистей, язвенной болезни желудка в стадии обострения, хронического панкреатита, железодефицитной анемии.

Несмотря на проводимое лечение, состояние больной оставалось тяжелым, в связи с чем она была переведена в ФГУ «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента РФ, где находилась с 23.12.2011 по 06.03.2012. В ходе обследования при КТ органов брюшной полости от 27.12.2011 в тонкой кишке определялось неоднородное образование диаметром до 75 мм, просвет кишки сужен; в 7-м сегменте правой доли печени было выявлено неоднородное гиподенсивное образование размером 90 × 54 мм.

18.01.2012 выполнена операция резекции тонкой кишки. На основании гистологического исследования в совокупности с ИГХ-исследованием удаленной опухоли был установлен диагноз «гастроинтестинальная стромальная опухоль тонкой кишки эпителиоидного строения; CD 117⁺⁺⁺, CD 34⁺⁺, виментин⁺, Ki-67–25%, число митозов — 8 в 50 полях зрения».

Генно-мутационный анализ пациентки не проводился.

Пациентка была выписана в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендацией проведения терапии иматинибом под наблюдением районного онколога.

Лечение иматинибом в дозе 400 мг в сутки было начато 27.03.2012 и проводилось в течение двух месяцев со значительным улучшением самочувствия и состояния, исчезли боли в эпигастральной области, прибавила в весе 3 кг. Далее пациентка, учитывая улучшившееся состояние, самостоятельно прекратила лечение и в течение 2 лет и 11 месяцев к врачам не обращалась.

02.2015 пациентка обратилась за медицинской помощью в Онкологический диспансер № 2 г. Москвы с жалобами на выраженную слабость. При контрольном обследовании с помощью УЗИ органов брюшной полости были выявлены множественные метастазы в обеих долях печени, наличие которых подтверждалось КТ органов брюшной полости от 16.03.2015: печень значительно увеличена в размерах за счет обеих долей. Структура паренхимы печени неоднородная за счет наличия множественных неоднородных гипо-

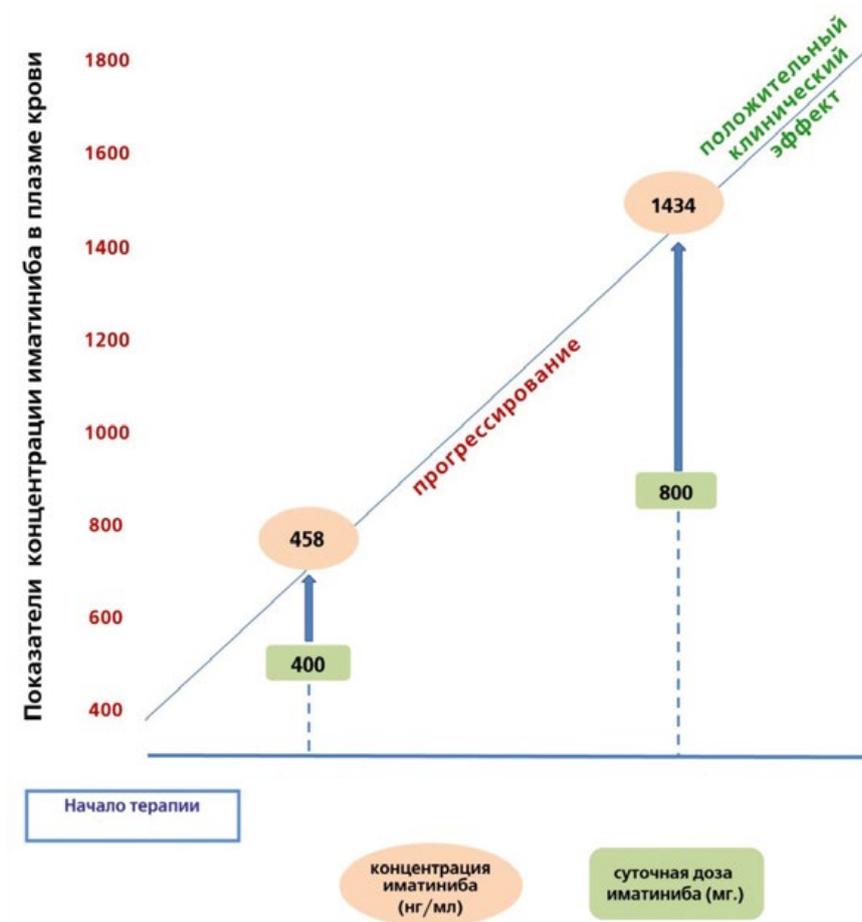


Рисунок. Определение концентрации иматиниба в плазме крови пациентки З.Г.А. с диссеминированной формой ГИСО тонкого кишечника.

денсивных образований (метастатические очаги), размеры наибольших в правой доле — 10 × 10 см, в левой — 12 × 8 см.

С 28.05.2015 по 07.09.2016 пациентка амбулаторно получала терапию иматинибом в суточной дозе 400 мг. Первоначально лечение иматинибом в дозе 400 мг в сутки проводилось до момента определения концентрации препарата в крови (07.09.2016), которая оказалась запредельно сниженной и составила 458 нг/мл. В связи с этим с 07.09.2016 доза иматиниба была скорректирована и увеличена до 800 мг в сутки. Через 5 месяцев от повышения дозы при контрольном КТ-исследовании от 22.02.2017 выявлена положительная динамика в виде исчезновения мелких очагов в левой доле печени, уменьшения очага в левой доле печени с 9 × 7 до 6 × 4 см; остеобластические очаги в позвонках и подвздошных костях таза — стабилизация. В данной су-

точной дозе пациентка принимала препарат до 03.08.2017. При контрольном КТ-исследовании от 16.08.2017 имела место стабилизация достигнутого эффекта в печени (в S 8–9,0 см, S 4–6,0 см) и костях скелета.

Повторное исследование концентрации иматиниба в плазме крови было проведено 17.08.2017, она составила 1434 нг/мл, что в полной мере соответствует терапевтическому уровню. Полученные результаты контрольной КТ органов брюшной полости от 13.11.2018: уменьшение размеров очага в S 4 с 6,0 до 4,5 см, стабилизация в отношении остальных очагов в печени и костных метастазов (рис. 1).

В результате лечения имело место субъективное улучшение общего самочувствия и состояния пациентки: больная полностью самостоятельно обслуживает себя, не нуждается в патронаже сиделки, исчезли боли в эпигастральной области не предъ-

являет активных жалоб, ECOG-0. Из нежелательных явлений пациентка отмечает умеренный преходящий отек век и слабость, не требующие коррекции.

Длительность диспансерного наблюдения за пациенткой составляет 77 месяцев, продолжительность эффекта с момента увеличения дозы — 27 месяцев.

Таким образом, определение концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода тандемной масс-спектрометрии является еще одним шагом к развитию персонализирующего подхода к терапии пациентов с ГИСО.

Список литературы

1. Iorio N., Sawaya R. A., Friedenber F. K. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 39. No. 12. pp. 1376–1386.

2. Глузман М. И. Мультидисциплинарный подход в лечении рецидивных гастроинтестинальных стромальных опухолей: обзор литературы и клиническое наблюдение / Глузман М. И., Орлова Р. В., Кашенко В. А. и др. // *Злокачественные опухоли.* — 2018. Т. 1. — № 8. — С. 12–17.
3. Soreide K, Sandvick OM, Soreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cabner Epidemiol* 2016; 40:39–46.
4. Mazur M., Clark H. Gastric stromal tumors: R=re appraisal of histogenesis. *Am J Surg. Pathol*, 1983. V 7: 507–519.
5. Taberneo J., Cervantes A., Van Halteren Henk. *Gastrointestinal tract tumours. Essential for clinicians.* 2016:1–6.
6. Копп М. В., Королева И. А. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Злокачественные опухоли.* — 2013; 1:15–27.
7. Никулин М. П., Архири П. П., Владимиров Л. Ю., Жабина А. С., Носов Д. А., Стильди И. С. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* #3s2, 2018:421–429
8. Глузман М. И. Непосредственные результаты хирургического лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей / Глузман М. И., Глушков М. В., Васюкова Е. Л. // *Клиническая больница.* — 2017. — Т. 2. — № 20. — С. 14–19.
9. Кит О. И., Колесников Е. Н., Снежко А. В., Трифанов В. С., Кательницкая ОВ., Иозефи Д. Я., Нетьвиченко Н. В. Случай успешного

лечения рецидивной гастроинтестинальной стромальной опухоли двенадцатиперстной кишки с инвазией в нижнюю полую вену. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*, 4, 2016-P.58–62.

10. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. Suppl. 3. pp. 321–326.
11. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guideline): soft tissue sarcoma.* Version 1.2017. <http://www.nccn.org>
12. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group intergroup phase III randomized trial on imatinib at two doses levels. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 1713–1720
13. Когония Л. М., А. Г., Морданов С. В., Оксенюк О. С. Адывантная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями: стратификация больных по группам риска. *Злокачественные опухоли.* 2014;(1):39–46.
14. Когония Л. М., Корнилова А. Г., Моськин В. Г., Морданов С. В., Оксенюк О. С. Стратификация больных гастроинтестинальными стромальными опухолями по группам риска: определение целесообразности проведения адывантной терапии и ее продолжительность. *Якутский медицинский журнал.* 2014. № 3(47). С. 12–16.

Для цитирования. Адлейба С. Т., Когония Л. М., Гуревич Л. Е., Сидоров А. В. Индивидуализация режима лекарственной терапии у пациентки диссеминированной формой ГИСО с помощью определения активных метаболитов препарата (ингибитор тирозинкиназ) в плазме крови // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».* — 2019. — Т. 2. — 17 (392). — С. 38–42.

X Съезд онкологов России избрал нового президента



17 апреля в Нижнем Новгороде в рамках работы X Съезда Ассоциации онкологов России состоялись выборы нового президента АОР. Им стал академик РАН, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Андрей Дмитриевич Каприн.

Съезд онкологов России — крупнейшее научное и организационное мероприятие, которое собирает на одной площадке ведущих специалистов страны в области онкологии, радиологии, лучевой и инструментальной диагностики, паллиативной помощи и других смежных отраслей. Цель встречи — обмен научными и клиническими

достижениями в диагностике и лечении злокачественных новообразований, опыт внедрения новых технологий, решение насущных вопросов деятельности ассоциации.

Торжественное открытие юбилейного съезда состоялось в большом концертном зале Нижегородской государственной академической филармонии имени Ростроповича. Делегаты съезда утвердили изменения в уставе, выбрали президента ассоциации и определили с основными направлениями стратегии развития онкологии.

Выступая перед гостями съезда, избранный президент ассоциации выразил благодарность в адрес коллег, а также надежду на совместное плодотворное сотрудничество.

«Ассоциация онкологов России — одна из самых известных и авторитетных организаций в профессиональном медицинском сообществе, которая имеет достойную историю. Ее организаторы М. И. Давыдов, В. И. Чиссов положили многие годы на формирование онкологической службы, и это не должно быть забыто. Кто-то работает в рядах ассоциации много лет, кто-то только пришел, но все вы находитесь на передовой борьбы с онкозаболеваниями», — сказал новый президент.

«Именно вы воспитываете кадры и первыми встречаете пациентов в регионах, определяете маршрут и подход к лечению заболевания. И то, какая сегодня была явка, говорит о том, что вам небезразлично все,

что делает ассоциация, ее будущее, ее реальные дела», — подчеркнул Андрей Каприн. — Нам нужны самые лучшие, самые сильные, потому что мы с вами понимаем, какие амбициозные задачи стоят перед нами».

Андрей Каприн поделился с делегатами планами развития ассоциации: «У меня есть мечта сделать ассоциацию лучшей не только в Российской Федерации, но и узнаваемой, значимой за рубежом. Мы должны показать, что отечественное здравоохранение и отечественная онкология не хуже, а по многим направлениям лучше, более обучаемы и динамичны».

Он подчеркнул, что больший упор необходимо делать на обучение специалистов: «Нам нужно растить талантливую молодежь, нам нужны лучшие люди, которые будут идти вперед». Также он отметил, что ассоциация — это открытый союз коллективов и профессионалов, где должно быть место и критике, и здоровым предложениям. «Мы должны понимать, что это открытое место для дискуссий, продвижения лучших идей. Это обязательная и важная цель, которую я ставлю перед собой».

Приветствие участникам съезда от имени министра здравоохранения России В. И. Скворцовой огласил заместитель министра здравоохранения Российской Федерации Евгений Камкин, который пожелал собравшимся плодотворной и продуктивной работы.

В церемонии открытия также принял участие Андрей Николаевич Гнеушев, заместитель губернатора, заместитель председателя правительства Нижегородской области, который отметил высокую значимость данного мероприятия: «Для нас очень почетно, что на нижегородской земле проводится такое знаковое мероприятие. Онкология — это важнейшее направление в медицине, пересмотреть ее невозможно».

По итогам съезда состоялась пресс-конференция организаторов и участников съезда в Приволжском исследовательском медицинском университете.

Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого: наиболее частые осложнения лечения и методы борьбы с ними

Н. В. Деньгина, к.м.н.¹; Т. В. Митин, к.м.н.²; М. В. Черных, к.м.н.³

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

²Отделение радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, г. Портленд, США

³Онкорadiологический центр на базе ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», г. Подольск

Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer: Most Frequent Complications of Treatment and Methods of Dealing with them

N. V. Dengina, T. V. Mitin, M. V. Chernykh

Regional Clinical Cancer Centre, Ulyanovsk, Russia; Oregon Health & Science University, Department of Radiation Medicine, Portland, USA; Oncoradiological Centre of Podolsk City Clinical Hospital, Podolsk, Russia

Резюме

Химиолучевая терапия является краеугольным камнем в лечении больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Тем не менее, по данным официальной статистики, в России подобное лечение проводится крайне редко, несмотря на то, что первичный местнораспространенный рак легкого выявляется у трети больных. Одной из наиболее частых причин, препятствующих более широкому применению метода, считается высокая токсичность химиолучевого лечения больных с опухолями внутригрудных локализаций. В данном обзоре приведены наиболее частые варианты осложнений и методы их профилактики и борьбы с ними.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, осложнения.

Summary

Chemoradiotherapy is the cornerstone in the treatment of patients with locally advanced lung cancer. However, according to official statistics in Russia, such treatment is extremely rare, despite the fact that the primary locally advanced lung cancer is detected in more than 30% of cases. One of the most frequent obstacles for the wider use of chemoradiotherapy is its high toxicity for patients with intrathoracic tumors. This review presents the most common complications and methods for their prevention, treatment and control.

Key words: non-small cell lung cancer, chemoradiotherapy, complications.

Введение

Рак легкого продолжает оставаться на лидирующих позициях по смертности среди всех злокачественных новообразований [1]. На немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) приходится около 85% всех случаев, причем у 40% больных, то есть более чем у трети, процесс диагностируется в III стадии, когда ограничиваться каким-то одним лечебным методом невозможно. Большинству этих пациентов показано проведение химиолучевого лечения, которое в настоящее время считается стандартом, позволяющим улучшить результаты как локального контроля, так и общей выживаемости [2]. Если учесть, что часть больных из другой популяции — с изначально диагностированной IV стадией процесса, а также пациенты с опухолями I–II стадии, не подлежащие радикальной операции по разным причинам, тоже могут получать консервативное лучевое или химиолучевое лечение, ста-

новится ясно, почему поиск наиболее эффективной и безопасной комбинации вот уже несколько десятилетий заботит ученые умы.

Консервативное лечение в первую очередь подразумевает химиолучевое лечение, в последовательной либо одновременной комбинации методов. В отношении эффективности одновременного химиолучевого лечения при НМРЛ современная наука предполагает не только большим количеством рандомизированных исследований по этой проблеме, но и двумя мета-анализами. Первый из них, O'Rourke *et al.* 2010 года из библиотеки Cochrane, основан на сравнительном анализе результатов лечения 2728 больных НМРЛ из 19 рандомизированных исследований [3]. Он показал, что химиолучевое лечение приводит к снижению риска смерти от НМРЛ на 14% по сравнению с одной лучевой терапией. Кроме того, авторы продемонстрировали увели-

чение общей 3-летней выживаемости на 10% по сравнению с последовательным применением химиотерапии и лучевой терапии. Без сомнения, интенсификация лечения не проходит бесследно для большего числа пациентов: число тяжелых эзофагитов, а также анемий и лейкопений регистрировалось значительно чаще при одновременном химиолучевом лечении, а количество фатальных исходов в процессе лечения было в два раза больше (4 против 2% при последовательном применении). Второй мета-анализ Auperine *et al.* 2010 года основан на результатах лечения меньшего количества больных (1295 пациентов из шести рандомизированных исследований), но тем не менее демонстрирует схожие выводы [4]. Одновременное химиолучевое лечение больных НМРЛ дает выигрыш в 5,7% в общей выживаемости за 3 года, преимущества в выживаемости без прогрессирования при увеличении частоты



Н. В. Деньгина



Т. В. Митин



М. В. Черных

острых эзофагитов III–IV степени в 4,5 раза. Таким образом, мы имеем данные I уровня доказательности, заключающиеся в следующем: одновременное химиолучевое лечение на основе препаратов платины признано стандартом лечения больных нерезектабельным НМРЛ III стадии, находящихся в удовлетворительном состоянии при минимальной потере веса. При этом ни индукционная, ни консолидирующая химиотерапия при проведении адекватного химиолучевого лечения не дает каких-либо существенных преимуществ, но добавляет токсичности [5–8].

Несмотря на вышесказанное, применение химиолучевого лечения НМРЛ в России крайне ограничено. Согласно официальным статистическим данным за 2017 год [9], из всех больных раком легкого, закончивших радикальное лечение, только 2,9% (!) получали химиолучевую терапию, при том что две трети пациентов изначально на момент диагностики имели III и IV стадии процесса. Для сравнения: по данным ASCO за 2016 год, в мире не менее 35% больных с местнораспространенным и генерализованным НМРЛ получали именно химиолучевое лечение [10]. В России же в основном хирургический метод продолжает пользоваться наибольшей популярностью, изолированно либо в комбинации с другими методами, хотя одновременное химиолучевое лечение в чистом виде не занимает много времени (всего 6 недель, за исключением последовательного варианта), и используемые препараты доступны большинству центров, и схемы не представляют большой сложности для реализации. Причин непопулярности химиолучевого лечения в России можно назвать немало:

это и отсутствие консенсуса между различными специалистами, и отсутствие опыта проведения данного вида терапии, и низкая обеспеченность современной аппаратурой для лучевой терапии и т. д. Но наиболее частой причиной, по мнению многих радиотерапевтов, является осведомленность о токсичности химиолучевой терапии рака легкого и, следовательно, боязнь выраженных осложнений лечения.

Токсичность — один из камней преткновения для более широкого использования химиолучевого лечения при III стадии НМРЛ. В настоящее время рекомендованы следующие схемы химиотерапии для одновременного применения с ионизирующим излучением (табл. 1).

Однозначного мнения о том, какую же схему лекарственного лечения в комбинации с лучевой терапией следует считать оптимальной, не существует. Схема «этопозид и цисплатин» применяется в России наиболее часто ввиду большей доступности препаратов. В Северной Америке и Европе большую популярность приобрела комбинация карбоплатина и паклитаксела, широко практикуемая даже вне стационара на фоне амбулаторной лучевой терапии и, возможно, идентичная по эффективности цисплатинсодержащим схемам. Сравнительных проспективных исследований по данному вопросу нет, а вот три крупных ретроспективных анализа были опубликованы недавно, и выводы, сделанные авторами, практически одинаковы.

Ezer *et al.* сравнили результаты химиолучевого лечения 1878 больных НМРЛ III стадии в возрасте старше 65 лет из SEER регистров; 83% из них получали химиотерапию по схеме «карбоплатин и паклитаксел» и 17% —

«цисплатин и этопозид» [12]. Анализ показал схожие результаты как в отношении общей выживаемости (HR = 0,98; 95% CI: 0,86–1,12), так и опухолеспецифической выживаемости (HR = 0,99; 95% CI: 0,84–1,17), но при этом частота и выраженность гематологической токсичности оказались значительно ниже в группе карбоплатина и паклитаксела. Santana-Davila *et al.* [13] проанализировали данные 1842 больных из регистров VHA (Veterans Health Administration), пролеченных за 10-летний период с 2001 по 2010 год, и подтвердили равноэффективность вышеуказанных схем в плане общей выживаемости. Однако процент осложнений в группе цисплатина был достоверно выше: 47,3% инфекционных осложнений против группы карбоплатина (39,4%; P = 0,0022), почечная недостаточность у 30,5 против 21,2% (P < 0,001), эзофагиты III–IV степени у 18,6 против 14,4% (P = 0,0246). Это потребовало более частой госпитализации для их купирования (2,4 госпитализации против 1,7; P < 0,001) или большего числа амбулаторных посещений с той же целью (17,6 против 12,6; P < 0,001). Наконец, Steuer *et al.* в анализе 2017 года по результатам лечения почти 7 тысяч больных [14] присоединились к основному выводу, сделанному предыдущими группами авторов: при равной эффективности данных схем применение комбинации карбоплатина и паклитаксела сопровождается меньшей токсичностью и, следовательно, более предпочтительно для возрастных пациентов.

Любой режим является потенциально токсичным, способствуя развитию как ранних, так и поздних осложнений; о наиболее грозных из них, а также методах их предотвращения и борьбы с ними необходимо сказать особо.

Лучевой эзофагит

Вероятность развития лучевых осложнений со стороны пищевода очень высока по причине его нахождения в средостении и, следовательно, непосредственной близости органа к облучаемой зоне, а также из-за того, что пищевод выстлан активно пролиферирующими клетками много-

Таблица 1
Режимы химиотерапии НМРЛ в комбинации с лучевой терапией [11]

Этопозид 50 мг/м ² внутривенно в 1–5-й, 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 29-й, 36 дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел 50 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин AUC-2 внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни одновременно с ЛТ+ два курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175–200 мг/м ² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 внутривенно в 1-й день, интервал 3 недели)
Пеметрексед 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, четыре курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пеметрексед 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день каждые 3 недели, три курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)

Таблица 2
Основные клинические проявления лучевого эзофагита

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
RTOG [28]	Небольшая дисфагия, боль при глотании; требуется мягкая диета, поверхностные анестетики или нестероидные противовоспалительные средства	Умеренная дисфагия и боль при глотании; могут потребоваться наркотические анальгетики; диета — пюреобразная или жидкая пища	Выраженная дисфагия и боль при глотании, потеря веса > 15% или дегидратация; может потребоваться установка назогастрального зонда, парентеральное питание	Полная обструкция, изъязвление, перфорация, фистулы	Смерть от эзофагита и его осложнений
CTCAE [29]	Протекает бессимптомно, диагностируется при обследовании; не требует лечения	Нарушение проглатывания и боль; требует местного лечения	Выраженные нарушения глотания и сильная боль; требуется назогастральный зонд, парентеральное питание, госпитализация	Состояние, угрожающее жизни; требуется оперативное вмешательство	Смерть

слоя плоского эпителия, быстро реагирующего на ионизирующее излучение. Классификация стадий лучевого эзофагита согласно RTOG (Radiation Therapy and Oncology Group) и CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events), версии 4, представлена в табл. 2.

Наиболее частыми симптомами эзофагита являются нарушения глотания и боли в сочетании с проявлениями, схожими с симптомами рефлюкс-эзофагита, то есть боли в эпигастрии и загрудинная изжога. Наличие предшествующего рефлюкс-эзофагита усугубляет симптоматику при облучении. Симптомы острого лучевого эзофагита начинаются на 2–3-й неделе облучения, когда доза начинает превышать 20 Гр, и достигают максимума к концу первого месяца примерно у четверти больных, у трети — к концу второго месяца после начала лучевой терапии, при этом продолжительность его проявлений варьирует.

Химиотерапия усиливает воздействие ионизирующего излучения на эпителий пищевода, в результате частота и выраженность осложнений значительно возрастают. Если средняя частота развития лучевых эзофагитов при проведении одной лучевой терапии составляет 1,5–2,0%, то при одновременном химиолучевом лечении — 14,0–52,0%, по данным разных авторов [15, 16]. Другими предрасполагающими факторами являются: доза излучения; режим фракционирования (гиперфракционированное облучение дважды в сутки обуславливает большую частоту эзофагитов, чем традиционный режим); возраст 70 лет и старше; объ-

ем пищевода, получивший дозу 55 Гр и выше (он не должен превышать 50% при максимально допустимой дозе на пищеводе в 75 Гр).

Лечение лучевого эзофагита полностью симптоматическое.

- Для профилактики больным изначально рекомендуется диета без раздражающих компонентов (кислой, соленой или острой пищи и напитков) с достаточным количеством жидкости в течение суток; также рекомендуется избегать приема алкоголя;
- Местное лечение: при болях в горле рассасывать леденцы с анестетиками 3–4 раза в сутки, можно использовать ксилокаин или лидокаин в виде спрея или вязкого раствора, гастропротекторы (альмагель или маалокс в суспензии внутрь за 10–15 минут до еды), ингибиторы протонной помпы (омепразол) и антациды (сукральфат по 0,5–1,0 г четыре раза в сутки за 30 минут до еды);
- Обезболивающие препараты, начиная с нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен) вплоть до наркотических анальгетиков;
- Внутривенные инфузии физраствора с антигистаминными препаратами (димедрол), спазмолитиками (но-шпа) и стероидными гормонами (60–90 мг преднизолона) позволяют быстро, за 3–5 введений, уменьшить проявления острого эзофагита;
- Прерывания облучения при возникновении острого эзофагита I–II степени, как правило, не требуется и не рекомендуется, так как перерывы в курсе химиолучевого

лечения при раке легкого негативно сказываются на результатах лечения. Можно рассмотреть возможность перерыва при выраженных эзофагитах III–IV степени, но не более чем на 3 дня.

Лучевой пневмонит

Лучевой пневмонит (и его отдаленное последствие — лучевой пневмофиброз) представляет собой грозное последствие лучевой терапии грудной клетки, являясь подострым воспалением альвеол и конечных отделов бронхиол, проявляющимся обычно от 6 недель до 6 месяцев после облучения. При рентгенологическом исследовании воспалительный инфильтрат обычно включает зону, получившую большую дозу излучения, но может распространяться за пределы ее. Инфильтрат чаще всего геометрически повторяет поля облучения, но также может выглядеть размыто. Если лучевой эзофагит крайне редко приводит к гибели пациента, то частота фатальных пневмонитов составляет примерно 2%. Даже применение современных методик облучения (3D-конформной лучевой терапии, интенсивно-модулированной лучевой терапии — IMRT и др.) отнюдь не является гарантией того, что риск пневмонита будет сведен к нулю, поскольку в патогенезе этого осложнения немалую роль играет индивидуальная чувствительность легочной ткани к ионизирующему излучению. Предугадать ее изначально невозможно, а исследования по определению биологических маркеров — предикторов высокого риска лучевых осложнений, в том числе и пневмонита — только

Таблица 3
Клинические проявления острого лучевого пневмонита

	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
RTOG [28]	Небольшой сухой кашель или одышка при нагрузке	Постоянный кашель, требующий приема противокашлевых средств центрального действия; одышка при небольшой нагрузке, но не в покое	Сильный кашель, не отвечающие на противокашлевые препараты, одышка в покое; клинические и радиологические признаки пневмонита; могут потребоваться кислород и стероиды	Выраженная дыхательная недостаточность, требующая постоянного вдыхания кислорода или искусственной вентиляции легких	Смерть
CTCAE [29]	Симптомов нет; выявляется при обследовании; лечения не требует	Появляются симптомы, требующие медикаментозной поддержки; слабо сказывается на обычной активности	Выраженные симптомы, требующие лечения и вдыхания кислорода; препятствует обычной активности	Угрожающая жизни дыхательная недостаточность; требуется срочное вмешательство (интубация, искусственная вентиляция легких)	Смерть

начаты, и первые валидированные данные появятся спустя некоторое время. Клиническая классификация пневмонитов несколько варьирует, по данным различных кооперативных групп (табл. 3), с наибольшими различиями, касающимися II и III степени осложнений.

Основными факторами риска развития острого лучевого пневмонита являются: возраст (старше 65 лет), объем облученного легкого, локализация процесса в нижней доле и сопутствующая химиотерапия [17].

Чем больше объем легкого, получающий дозу 20 Гр (V20), тем выше риск пневмонита (общий риск OR = 1,03 на каждый 1%; $p = 0,008$), поэтому необходимо строго следовать ограничениям по дозе на легком: V20 при химиолучевом лечении не должен превышать 35%, это один из основных путей предотвращения развития пневмонита. Облучение опухолей, располагающихся в нижних отделах легкого, подразумевает несколько большие отступы на клинический и планируемый объемы мишени (CTV и PTV) по причине более выраженной экскурсии легких в этой зоне, что сразу увеличивает облучаемую часть легочной ткани. Если план облучения не соответствует ограничениям по дозе на легком, желательно проводить лечение на задержке дыхания или с применением систем дыхательного контроля.

Добавление химиотерапии увеличивает частоту симптомных пневмонитов в несколько раз: если риск пневмонита только после лучевой терапии составляет 16%, то после химиолучевого лечения он возрастает до 60–63% [18], особенно при приме-

нении комбинации карбоплатина и паклитаксела (HR = 3,33; $p < 0,001$ [19]), несмотря на то что эта схема признана менее токсичной для химиолучевого лечения. Паклитаксел, являясь потенциальным радиосенсибилизатором, нарушая процесс митоза и накапливая клетки в радиочувствительной фазе перехода G2/M, видимо, оказывает подобное действие не только на опухолевые клетки, но и на здоровые клетки эпителия бронхиол.

Вступление в эру иммунотерапии принесло не только явные преимущества в отдаленных результатах, но и дополнительный спектр токсичности. По данным многоцентрового проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования III фазы PACIFIC (Antonia *et al.*, 2017 [20]), у больных нерезектабельным НМКР III стадии, у которых после проведенного химиолучевого лечения зарегистрирована регрессия или стабилизация, и получавших дурвалумаб в течение 12 месяцев, отмечено статистически достоверное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Однако частота пневмонитов различной степени выраженности в группе дурвалумаба была несколько выше, чем в группе плацебо (33,9 против 24,8%), в том числе и пневмонитов III степени и выше (3,4 против 2,6%). Лечение расценено как безопасное, но тем не менее о дополнительном риске развития аутоиммунного пневмонита при проведении иммунотерапии у больных раком легкого помнить необходимо.

При первых признаках пневмонита (появление непродуктивного кашля, одышки) необходимо как можно быстрее диагностировать его радиологически и начать лечение. Основные препараты для лечения пневмонита следующие:

- нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с глюкокортикоидами в виде ингаляторов для лечения умеренно выраженных пневмонитов, например ибупрофен 600–800 мг в сутки, разделенный на 2–3 приема, и беклометазона дипропионат или триамцинолон по два вдоха четыре раза в день. Возможно применение глюкокортикоидов внутривенно в системах в комбинации с антигистаминными препаратами и НПВС; при одышке рекомендуется дышать чистым кислородом;
- лечение лучевого пневмонита пероральными глюкокортикоидами довольно длительное, занимает не менее месяца и подразумевает постепенное сокращение дозы таблетированных гормонов (преднизолон по 5 мг в таблетке) с 50–60 до 5 мг каждые 2 дня до полного ухода с препарата;
- пентоксифиллин, протестированный в ряде исследований в качестве превентивного средства, может быть применен и при развившемся пневмоните в виде внутривенной инфузии;
- роль антибактериальных препаратов при лучевых пневмонитах точно не ясна, считается, что их добавление целесообразно при присоединении оппортунистической инфекции с соответству-

ющими проявлениями (мокрота, лихорадка); для предотвращения инфекции можно ограничиться приемом бактрима в стандартных дозировках;

- рекомендовано проведение функциональных легочных тестов для определения степени утраты функциональной емкости легкого.

Миелосупрессия

Угнетение костномозгового кроветворения происходит преимущественно из-за токсического воздействия химиопрепаратов, и если лучевая терапия в изолированном варианте способствует развитию миелосупрессии не более чем в 10 % случаев, то одновременное химиолучевое лечение значительно повышает этот риск вплоть до 90 % [21]. Выраженная миелосупрессия III–IV степени чревата инфекционными осложнениями, кровотечениями, что, без сомнения, ухудшает качество жизни пациента и зачастую требует незапланированной госпитализации, перерывов в лечении и пролонгирования курса терапии с риском прогрессирования и ухудшения отдаленных результатов; кроме того, коррекция этого осложнения часто требует назначения дорогостоящих препаратов. При этом первичная профилактика колониестимулирующими факторами не показана при проведении химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии, риск осложнений и смерти [22]. Очень важно идентифицировать пациентов из группы высокого риска развития выраженной миелосупрессии, и, по данным ряда авторов, факторами риска являются ослабленное состояние больного, низкий базовый уровень лейкоцитов, повышенный уровень креатинина до начала лечения и применение схем с карбоплатином в количестве не менее трех [23]. По данным Cheng Y. *et al.* [24], основанным на результатах лечения почти 20 тысяч больных НМРЛ, именно карбоплатин чаще, чем другие химиопрепараты, вызывал развитие анемии (OR = 2,27; 95 % CI: 1,85–2,78; P = 5,04 × 10⁻¹⁵), нейтропении (OR = 2,27; 95 % CI: 1,76–2,92;

P = 2,39 × 10⁻¹⁰) и тромбоцитопении (OR = 2,38; 95 % CI: 1,84–3,08; P = 5,60 × 10⁻¹¹). У больных с высоким риском миелосупрессии крайне важен регулярный контроль показателей крови. Коррекция того или иного вида миелосупрессии проводится в соответствии с общепринятыми стандартами [25].

Другие ранние осложнения химиолучевого лечения

Симптом Лермитта — внезапная кратковременная боль, возникающая при наклоне головы вперед и распространяющаяся сверху вниз по позвоночнику, напоминая удар электрическим током; наблюдается при поражении шейного отдела спинного мозга, например при рассеянном склерозе, а также при облучении верхних отделов грудной клетки и шеи. Возможные варианты симптома Лермитта — покалывание или боль при движениях в шее, распространение неприятных ощущений в обе руки и поясничный отдел позвоночника. Раньше симптом Лермитта довольно часто наблюдался у больных лимфомами после широкопольного мантиевидного облучения, но встречается и сейчас, в том числе и у больных, получивших лучевую терапию по поводу рака легкого. Основными факторами, способствующими развитию подобной симптоматики, являются гипофракционированное облучение (в дозе свыше 2 Гр за фракцию) и превышение дозы на спинном мозге свыше 50 Гр. Именно поэтому принципиально важно при проведении химиолучевого лечения соблюдать ограничение по дозе на спинном мозге 45 Гр и не более.

Кожная токсичность (радиоэпидермит) — одно из наиболее часто встречающихся осложнений. Учитывая максимальные дозы излучения, применяемые для химиолучевого лечения НМРЛ (60 Гр), кожная токсичность, как правило, умеренная (в виде эритемы или сухого радиоэпидермита) и не требующая активного лечения. Однако примерно у 8 % больных встречается выраженная местная реакция со стороны кожи с развитием везикул, мокнутия и эрозирования (влажный радиоэпидермит). Одноре-

менная химиотерапия с этопозидом, пеметрекседом и паклитакселом и сопутствующие кожные заболевания способны повысить риск кожных осложнений [26], но поскольку развитие эпидермита происходит постепенно, регулярный осмотр кожных покровов в области полей облучения позволяет ограничить проявления токсичности. Содержание кожи в чистоте, регулярное орошение теплой водой с нейтральным мылом без ароматизаторов, временный отказ от раздражающих косметических средств, а также применение кремов с декспантенолом позволяет эффективно предотвратить развитие кожной реакции. Купировать эпидермит можно с помощью увлажняющих кремов и при необходимости нанесением гормональных мазей или кремов (с гидрокортизоном, преднизолоном и др.) коротким курсом в течение 10–14 дней.

Слабость или усталость — одна из наиболее частых проблем, сопровождающая большинство больных (более 75 %) в процессе получения лучевой или химиолучевой терапии, а также в случае наличия анемии и инфекционных осложнений; продолжительность подобных проявлений варьирует, но чаще ограничивается периодом лечения (около 1,5 месяца). К сожалению, какого-либо специфического лечения усталости не существует, но коррекция состояний, усугубляющих ее проявления (анемии и т.д.), необходима.

Отсроченные осложнения химиолучевого лечения

Маловероятно, что врач, проводящий химиолучевое лечение больному НМРЛ, в ближайшие месяцы после его окончания диагностирует такие осложнения, как кардиотоксичность, пневмофиброз, стриктуры пищевода или вторичные опухоли грудной клетки; для их развития требуются более солидные сроки. Основной путь предотвращения подобных поздних осложнений — соблюдение ограничений по дозам на критических органах, тогда высока вероятность, что их частота в будущем не превысит 10 %.

Из всех отсроченных осложнений наиболее часто встречаемым и грозным можно считать кардиоток-

сичность. Осложнения со стороны сердца могут быть как непрямыми (связанными с радиоиндуцированным пневмофиброзом, последующей легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью), так и прямыми, возникающими при непосредственном повреждении ионизирующим излучением коронарных артерий, клапанов, перикарда и миокарда. Для их развития требуются годы; риск радиоиндуцированных кардиопатий в 5- и 10-летние сроки после окончания облучения составляет примерно 10 и 30% [27]. Факторы риска для развития осложнений со стороны сердца имеют отношение как к лечению, так и к самому пациенту. К первым принято относить дозу на сердце свыше 30 Гр, гипофракционированное облучение, одновременную химиотерапию (из химиопрепаратов наиболее токсичными в этом плане являются антрациклины, которые для химиолучевого лечения рака легкого не применяются), а ко вторым — более молодой возраст на момент лечения (до 50 лет), промежуток времени с момента окончания лучевой терапии и сопутствующую кардиоваскулярную патологию. Является ли одновременная химиолучевая терапия более весомым фактором риска в сравнении с последовательной терапией, до сих пор не известно. Для минимизации риска кардиотоксичности, связанной с лечением, при проведении химиолучевой терапии необходимо соблюдать ограничения по дозе на сердечной мышце: объем сердца, получающий дозу 40 Гр (V40), не должен превышать 50%, а средняя доза на сердце (medium heart dose) — быть в пределах 35 Гр.

Далеко не всегда возможно соблюдение все ограничения в точности, особенно в случае значительной местной распространенности опухоли. Эффективные радиопротективные методы также пока не разработаны, поэтому проведение качественного химиолучевого лечения и оценка риска развития осложнений — это всегда нелегкий выбор для лечащего врача, всегда

сложная головоломка для медицинского физика, ситуация, требующая знаний и опыта, которые тем не менее позволяют в большинстве случаев найти верное и взвешенное решение.

Список литературы

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
2. Chhargani C, Soria JC, Deutsch E. Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on survival. *Annals of Oncology* 00: 1–9, 2012
3. O'Rourke N, Roqué i Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6: CD002140.
4. Aupein A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181–2190.
5. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 25:1698–1704.
6. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23:5883–5891.
7. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755–60.
8. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012;23:1730–1738
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018.
10. Miller K et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016 Jul;66(4):271–89
11. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли 2018;8(3), спецвыпуск 2.
12. Ezer N, Smith CB, Galsky MD, et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Aug;112(2):272–8.
13. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al: Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2014.56.2587
14. Steyer CE, Behera M. et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1120–1129.
15. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, et al: Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191–4198
16. Werner-Wasik M: Treatment-related esophagitis. *Semin Oncol* 2005;32: S60-S66.
17. Palma DA et al. Predicting Radiation Pneumonitis after Chemoradiotherapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 February 1; 85(2): 444–450.
18. Parashar B, Edwards A, et al. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2011 Apr;34(2):160–4.
19. Palma et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):444–50.
20. Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919–1929.
21. Yilmaz UM, Erol S, et al. Chemoradiotherapy-Associated Myelosuppression: A Retrospective Analysis of Risk Factors for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17: 49–53
22. Сакаева Д. Д., Орлова П. В., Шабеева М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, версия 2018.
23. Kishida Y, HIROSE T, et al. Myelosuppression induced by concurrent chemoradiotherapy as a prognostic factor for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Letters* 2011;2: 949–955.
24. Cheng Y, et al. Carboplatin-induced hematotoxicity among patients with non-small cell lung cancer: Analysis on clinical adverse events and drug-gene interactions. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 19), pp: 32228–32236.
25. Практические рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO, версия 2018 г.
26. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinski MA. Management of Normal Tissue Toxicity Associated With Chemoradiation (Primary Skin, Esophagus, and Lung). *Cancer J*. 2013; 19(3): 231–237.
27. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3991–4008.
28. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema URL: <https://www.rtog.org/researchassociates/adverseeventreporting/rtogeortclateradiationmorbidityscoringschema.aspx>
29. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute URL: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>



В Санкт-Петербурге начато коммерческое производство контрастного средства «Ультравист» для компьютерной томографии

«НТФ Полисан» приступила к выпуску коммерческих партий препарата Ультравист® компании Bayer. Скоро стартует производство контрастных средств Bayer для магнитно-резонансной терапии Магневист® и Гадовист®

В течение трех лет фирма Bayer совместно с «Полисаном» осуществляла трансфер технологий производства препаратов, не имеющих аналогов в России, а также проводила обучение персонала. Компания предоставит фармацевтические субстанции, производственный опыт и консультации по проекту. Производство сможет полностью покрыть потребности российского рынка в данном продукте.

В России выделяются значительные средства на обеспечение медучреждений современным оборудованием, что является неременным условием модернизации отечественного здравоохранения. Благодаря количественному и качественному росту парка томографической техники за последние годы увеличилось число проведенных КТ- и МРТ-исследований. «В 2017 году в России было проведено 6237 062 КТ-исследования, из них только 19% с контрастным усилением, а также 1932 626 МРТ-исследования, из них 14% с контрастированием. Для сравнения: в Европе этот показатель составляет 60 и 38% соответственно. Мы надеемся, что появление контрастных средств российского производства по качеству аналогичных произведенным в Германии существенно улучшит диагностику большинства заболеваний. Точная и своевременная диагностика влияет на выбор оптимального метода лечения, исход заболевания, качество жизни пациента, а также способствует оптимизации затрат на диагностику и лечение», — заявил д.м.н., проф. И. Е. Тюрин, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования.

«Использование методов лучевой диагностики с контрастным усилением — неотъемлемая часть современной высокотехнологичной медицинской помощи. Контрастные средства расширяют возможности томографических методов исследования, повышая качество изображений и объем получаемой диагностической информации. Это, в свою очередь, непосредственно влияет на тактику ведения больных с самыми разными заболеваниями. Для увеличения количества исследований с контрастным усилением медицинским организациям необходимо повышать уровень профессиональной подготовки специалистов, соблюдать зарубежные и российские рекомендации по применению контрастных средств и использовать препараты с благоприятным профилем безопасности», — отметила д.м.н., проф. Т. Н. Трофимова, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России по Северо-Западному Федеральному округу и комитета здравоохранения СПб.

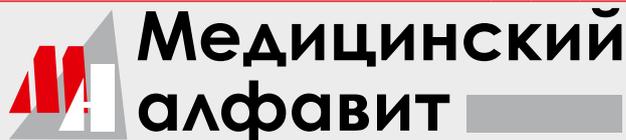


«Контрастные средства — сложные продукты с точки зрения требований к технологическому оснащению производства и ведению технологического процесса. Благодаря сотрудничеству с фирмой Bayer мы получили уникальную технологию, новые знания и производственный опыт компании с мировым именем. Со своей стороны мы предлагаем качественное производство в соответствии с международными стандартами GMP, выстроенную систему контроля качества и сильную команду специалистов. Локализация контрастного средства Ультравист® — это стабильные поставки и наличие препарата в медицинских организациях, что обеспечивает непрерывность диагностики. Реализация совместного проекта позволит сделать оригинальные лекарственные средства доступными для российских пациентов», — подчеркнул к.э.н. Д. А. Борисов, коммерческий директор ООО «НТФФ «Полисан».

«Производство Ультрависта® в России направлено на реализацию государственной политики по локализации производства оригинальных лекарственных препаратов и способствует повышению доли препаратов российского производства в перечне ЖНВЛП и в общем объеме потребления в рамках государственной программы „Фарма-2020“. Учитывая, что количество исследований с контрастным усилением в стране в несколько раз ниже, чем в Европе, мы прогнозируем высокий потенциал роста в данном сегменте. Компания Bayer последовательно реализует стратегию по локализации через трансфер технологий производства высокотехнологических лекарственных средств и готова обеспечить потребности России в контрастных средствах», — сказала Н. В. Манжосова, руководитель бизнес-подразделения «Радиология» компании Bayer.

С первого квартала нынешнего года на российском рынке доступны произведенное на нем контрастное средство Ультравист®, а также отдельные его формы.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- Спецвыпуски:** «Дерматология», «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа) 7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год</p> <p>(наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Квитанция	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа) 7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год</p> <p>(наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ – СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ

IMF-RU-5/88-27/05/2019

Только для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д,
д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca 



20-23 ИЮНЯ 2019, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Конгресс-отель «Прибалтийская Park Inn»,
ул. Кораблестроителей, 14



БЕЛЫЕ НОЧИ

Петербургский международный
онкологический форум

**...БОЛЬШЕ
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ**



FORUM-ONCO.RU

Организационный
комитет:

+7 (812) 439 95 82

При научной поддержке:



**ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ**
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России

Организатор:



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА