

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 8 / 2020

DIAGNOSTICS
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА 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

ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходного-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. Эффективность и безопасность винфлунина не изучались у пациентов с функциональным статусом ≥ 2



Созвучно Вашим потребностям


Pierre Fabre
Médicament

Жавлор
винфлунин

Доказательства играют решающую роль

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

ОВ - Общая выживаемость

1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779. 5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 6. Witjes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.

Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721.

За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

За более подробной информацией о препарате, а также для приема претензий обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre-russia.ru

Медицинский алфавит № 8 / 2020

Серии журналов для специалистов № 8 (422)

Серия «Диагностика и онкотерапия» (1)

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед», тел. +7 (495) 616-48-00
e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синецкая

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»
А.С. Ермолов

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Алхадова Малан 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.
Крихели 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.
Шишова 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, medalfavit1@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 стили-
стической 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 печа-
ти теле-, радиовещания 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, ответствен-
ность несет автор.

Подписан в печать 31 марта 2020 года.

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 6 Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метронимная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами
Е.В. Артамонова
- 12 МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы
Д.А. Рябчиков, И.К. Воронников, О.А. Талипов, С.В. Чулкова, В.И. Логинов, А.В. Снеговой, М.С. Винокуров, А.М. Казаков, М.Н. Хагажеева, Ф.К. Бердова
- 16 Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»
- 19 Значение биохимических маркеров в рутинной онкологической практике (по материалам клинических рекомендаций)
А.А. Маркович, Н.В. Любимова, Е.И. Коваленко, С.Г. Багрова, Н.С. Бесова, Г.С. Емельянова, В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова
- 26 Хромогранин А и хромогранин В при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы
Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев, А.В. Лебедева, Н.Е. Кушлинский
- 29 Многолетняя динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями трахей, бронхов, легкого населения Западной Сибири (ретроспективное описательное исследование за 2006–2017 гг.)
В.Л. Стасенко, Н.Г. Ширлина, В.А. Ширинский, Н.В. Ширинская, В.Г. Демченко, Т.М. Обухова
- 32 Сердечно-сосудистые осложнения радиотерапии
Е.К. Шаварова, Е.Э. Школьников, И.А. Хомова, В.С. Черноморец, Е.А. Баздырева
- 40 Лучевая терапия в лечении больных менингеальной гемангиоперицитомой (солитарной фиброзной) опухолью твердой мозговой оболочки
А.В. Назаренко, Т.Н. Борисова, Д.С. Романов, С.В. Медведев, С.И. Ткачев, Ю.А. Герасимов, А.Х. Бекяшев, А.А. Митрофанов, В.А. Болдырева, Д.И. Федосеев
- 47 Нейроэндокринные новообразования почки
Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, А.А. Маркович, В.Ю. Кирсанов, Н.А. Козлов
- 54 Подписка

Contents

- 6 Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs
E. V. Artamonova
- 12 MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer
D. A. Ryabchikov, I. K. Voronnikov, O. A. Talipov, S. V. Chulkova, V. I. Loginov, A. V. Snegovoy, M. S. Vinokurov, A. M. Kazakov, M. N. Khagazheeva, F. K. Berdova
- 19 Importance of biochemical markers in routine oncological practice (according to materials of clinical recommendations)
A. A. Markovich, N. V. Lyubimova, E. I. Kovalenko, S. G. Bagrova, N. S. Besova, G. S. Emelyanova, V. A. Gorbunova, E. V. Artamonova
- 26 Chromogranin A and chromogranin B in pancreatic neuroendocrine tumors
N. V. Lyubimova, Yu. S. Timofeev, A. V. Lebedeva, N. E. Kushlinsky
- 29 Long-term dynamics of population morbidity with malignant neoplasms of trachea, bronchi, lung in Western Siberia (retrospective descriptive study for years 2006–2017)
V. L. Stasenko, N. G. Shirlina, V. A. Shirinsky, N. V. Shirinskaya, V. G. Demchenko, T. M. Obukhova
- 32 Cardiovascular complications of radiotherapy
E. K. Shavarova, I. A. Khomova, V. S. Chernomorets, E. A. Bazdyreva, E. E. Shkolnikova
- 40 Radiation therapy in treatment of patients with meningeal hemangiopericytoma (solitary fibrous) tumor of dura mater
A. V. Nazarenko, T. N. Borisova, D. S. Romanov, S. V. Medvedev, S. I. Tkachyov, Yu. A. Gerasimov, A. Kh. Bekyashev, A. A. Mitrofanov, A. V. Boldyreva, D. I. Fedoseenko
- 47 Neuroendocrine neoplasms of kidney
D. V. Abbassova, S. B. Polikarpova, A. A. Markovich, V. Yu. Kirsanov, N. A. Kozlov
- 54 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., в.н.с. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOOP

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РДН», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГБ № 40»

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

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГБ им. С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. 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 им. 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»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, 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»

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

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

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

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

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

Манзюк Людмила Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», 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», проф. кафедры пластической хирургии РДН, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

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

Семиглазова Татьяна Юрьевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. 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 МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ткачев Сергей Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вице-президент ПАТРО, 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»

Тюрин Игорь Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО», 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 Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Artamonova 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

Sinityn 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

Cheremisin V. M., MD, DMSci, professor

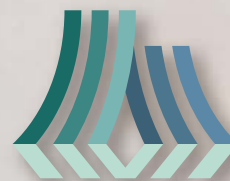
Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Артамонова Е. В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метромомная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. *Медицинский алфавит*. 2020;(8):6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

For citation: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020;(8):6–11 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



**БЕЛЫЕ
НОЧИ**

Петербургский международный
онкологический форум

**25-28 ИЮНЯ 2020
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**



Я по-настоящему поражена организацией конференции «Белые ночи», я восхищена качеством докладов, которые представлены на конференции, а также количеством участников. Особенно приятно видеть молодых онкологов, которые активно вовлечены в работу форума. Крайне важно, что молодые специалисты заинтересованы в профессиональном росте.

Элизабет Вайдерпасс, директор Международного агентства по изучению рака ВОЗ, один из иностранных спикеров форума.

VI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2020»

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ...

Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER 2-препаратами



Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением химиотерапии¹, проф. кафедры²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs

E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Основной целью лечения мРМЖ является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и улучшение ее качества, поэтому особое значение приобретает поиск режимов ХТ с наилучшим соотношением эффективности и переносимости. С этих позиций особое внимание клиницистов привлекают пероральные цитостатики, в частности винорелбин в капсулах, который характеризуется высокой эффективностью, благоприятным профилем токсичности, позволяет избежать внутривенных введений и может комфортно использоваться в амбулаторной практике у пациенток различных возрастных категорий. По мнению экспертов, винорелбин является возможным и эффективным вариантом выбора первой линии терапии мРМЖ наряду с антрациклинами и таксанами и предпочтительной опцией у больных, которые имеют сопутствующую патологию или желают избежать алопеции. Так как пролонгированная ХТ первой линии достоверно увеличивает ВВП и ОВ у больных мРМЖ, пероральные цитостатики, в том числе винорелбин в капсулах, приобретают значительные преимущества, потому что их прием может быть продолжен в течение значительно большего периода времени, чем введение антрациклинов или таксанов. Комбинация перорального винорелбина с трастузумабом является высокоактивным вариантом лечения HER2-позитивного подтипа заболевания. Кроме того, винорелбин является одним из вариантов выбора для антрациклин-таксан-резистентного мРМЖ. Новые метрономные режимы дозирования винорелбина в капсулах представляют серьезную альтернативу традиционной ХТ, предусматривающей назначение максимально переносимых доз цитостатиков. Таким образом, результаты применения перорального винорелбина как в монотерапии, так и в различных комбинациях (в зависимости от клинической ситуации), благоприятный профиль безопасности, а также возможность гибкого дозирования, включая и метрономные режимы, ставят препарат в ряд важнейших опций лечения мРМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, пероральный винорелбин.

Summary

The purpose of the treatment of metastatic breast cancer is overall survival improvement, thus the search for new effective regimes of chemotherapy with low toxicity is especially important. Therefore chemotherapy is one of the options for the treatment of metastatic breast cancer, for instance oral vinorelbine has shown consistent efficacy with a low toxicity profile. In this framework, an active and well tolerated oral CT option provides additional benefits for patients such as the possibility of intake of the treatment at home and allows avoiding an intravenous infusion and alopecia if that is a priority for the patients. According to experts' opinions vinorelbine is an efficient choice for first line of chemotherapy of metastatic breast cancer along with anthracyclines and taxanes. A meta-analysis of published trials concluded that longer first-line CT duration is associated with a marginally longer OS and a substantially longer PFS. In this context oral vinorelbine may be chosen as a preferable treatment since treatment with oral vinorelbine can go on substantially longer than treatment with many other drugs. Vinorelbine yielded equal or superior results to both paclitaxel and docetaxel, when combined with trastuzumab in the HER-2-positive ABC in the HERNATA and TRAVIOTA trials. And finally oral vinorelbine can be used in new metronomic regimens in which drugs are administered frequently or continuously. This kind of treatment maintains low, prolonged and pharmacologically active plasma concentrations of drugs to avoid toxicity associated with traditional chemotherapy regimens, while achieving tumor response. Thus vinorelbine can be used as one of the options of metastatic breast cancer treatment.

Key words: metastatic breast cancer, chemotherapy, oral vinorelbine.

Введение

За последние несколько лет основными направлениями исследований в области системной терапии мРМЖ были совершенствование подходов в области гормонотерапии HER2-негативного эстроген-рецептор-позитивного (ЭР+) подтипа заболевания, а также поиск новых видов терапии при HER2-позитивном и тройном негативном мРМЖ. Так, в арсенале клиницистов появились ингибиторы циклин-зависимых киназ (иCDK4/6), новая стратегия лечения

мРМЖ с мутациями PI3K, двойная блокада и конъюгат антитело-цитостатик при HER2+ мРМЖ, а также первое показание для иммунотерапии ТН мРМЖ.

На этом фоне значительно реже обсуждались и анализировались исследования в области именно химиотерапии (ХТ) мРМЖ. Однако на самом деле значение ХТ продолжает оставаться неизменным, и она представляет собой неотъемлемую часть системного лечения не только трой-

ного негативного и HER2-позитивного, но и ЭР+ HER2-подтипа болезни. Показаниями для назначения ХТ при ЭР+ мРМЖ традиционно считаются висцеральный криз, а также отсутствие эффекта от трех последовательных линий ГТ (то есть исчерпанность ГТ). Кроме того, в последние годы поводом для более раннего применения ХТ ряд экспертов считают и так называемый наступающий или ожидаемый висцеральный криз, то есть пограничное состояние, при котором висцеральный криз может развиться в ближайшее время; в этой ситуации необходимо достижение быстрого объективного ответа, так как если лечение окажется неэффективным, проведение следующей линии терапии будет вряд ли возможным. Таким образом, раньше или позже, но все пациентки с мРМЖ должны получить несколько линий химиотерапии.

И моно-, и полихимиотерапия являются возможными вариантами выбора при мРМЖ. Полихимиотерапия превосходит монокимиотерапию по частоте полных и частичных регрессий, однако сопровождается большей токсичностью и ухудшением качества жизни, не увеличивая ее продолжительность [1–5]. В целом эксперты рекомендуют последовательное назначение цитостатиков в монорежимах [6, 7].

Вопрос об оптимальной продолжительности лечения был решен по результатам мета-анализа A. Gennari, которая показала, что пролонгированная ХТ первой линии ассоциируется с достоверным увеличением ВБП и ОВ у больных мРМЖ [8]. Очевидно, что длительность проведения ХТ зависит и от самого препарата, так как прием некоторых лекарств, таких как капецитабин или пероральный винорелбин, может быть продолжен в течение значительно большего периода времени, чем введение, например, антрациклинов или таксанов.

Винорелбин в капсулах в терапии HER2-негативного мРМЖ – стандартный режим дозирования

Монотерапия винорелбином в капсулах

Пероральные лекарственные формы цитостатиков имеют существенные преимущества в отношении удобства их применения и возможности назначения в широкой амбулаторной практике. Исследования по сравнению фармакокинетики внутривенной и пероральной форм винорелбина показали полное соответствие фармакокинетических кривых для ежедневных доз 25 мг/м² внутривенно и 60 мг/м² *per os*, а также 30 мг/м² внутривенно и 80 мг/м² *per os*. Исходя из этих данных был разработан стандартный режим назначения винорелбина в капсулах – первые три приема по 60 мг/м² внутрь раз в неделю, затем при отсутствии гематологической токсичности решается вопрос о увеличении разовой дозы препарата до 80 мг/м² внутрь раз в неделю (или терапия продолжается в первоначальной разовой дозе).

Эффективность и переносимость перорального винорелбина в первой линии монотерапии мРМЖ оценили в международном исследовании G. Freyer с соавт. Включено 64 пациентки в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст – 63 года), 75 % находились в постменопаузе, 73 % имели два и более пораженных органа, 61 % – висцеральные метастазы, треть ранее получали адъювантную или

неоадъювантную ХТ (большинство – антрациклины). Общая частота объективных ответов (ЧОО) составила 31 % при медиане продолжительности ответа 38 недель. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 17,4 недели, медиана общей выживаемости (ОВ) – 24 месяца. Основным нежелательным явлением (НЯ) была нейтропения (39 % – 3–4-й степени, 5 % – фебрильная нейтропения). Несмотря на отсутствие первичной противорвотной терапии, тошнота и рвота 3–4-й степени отмечалась менее чем в 5 % случаев. Анализ глобальных показателей качества жизни не выявил негативного влияния ХТ пероральным винорелбином, и в целом авторы исследования отметили хороший профиль переносимости препарата [9]. Другие международные исследования, проведенные в популяции пациенток с аналогичными характеристиками, дали такие же результаты [10, 11].

Высокая эффективность перорального винорелбина в первой линии ХТ после предшествующей гормонотерапии ЭР+ мРМЖ с метастазами в кости была продемонстрирована в клиническом исследовании II фазы NORBREAST-228 [12]. Включено 70 пациенток, которым проведено в среднем шесть циклов терапии (от 1 до 18). Большинство больных (73 %) продолжали лечение до прогрессирования болезни. При медиане наблюдения 43 месяца медиана ВБП составила 8,2 месяца (95 %-й доверительный интервал [ДИ]: 5,5–9,8 месяца), частота клинической пользы достигла 56 % (95 % ДИ: 43–68 %). С учетом предшествующей гормонотерапии медиана ОВ на терапии пероральным винорелбином достигла впечатляющей цифры 35,2 месяца (95 % ДИ: 26,8–47,1 месяца). Наиболее частым побочным эффектом 3–4-й степени была нейтропения (38 %), однако случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было, к нежелательным явлениям (НЯ) 1–2-й степени относились боли в костях, усталость и гастроинтестинальная токсичность, случаи алопеции были редкими.

В другие исследования винорелбина в капсулах включались смешанные популяции больных с различной степенью предпочтительности. Так, в австрийском исследовании [13], отражавшем клинический опыт Венского медицинского университета (n = 100), 42 % пациенток получали пероральный винорелбин в качестве первой линии, 36 % – в качестве второй, и 22 % – в качестве третьей или последующих линий терапии, причем все пациентки были антрациклин-резистентными. В большинстве случаев выявлена экспрессия ЭР, 24 % больных имели HER2-положительный статус и поэтому также получали трастузумаб (прицельно комбинации перорального винорелбина с анти-HER2 препаратами будут рассмотрены ниже). ЧОО на всю когорту составила 26 %, включая 4 % полных ответов, медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 7 месяцев при медиане ОВ 17 месяцев. Как и ожидалось, эффективность перорального винорелбина при использовании в первой линии была выше. Нейтропения (18 %) и тошнота или рвота (9 %) были единственными НЯ 3-й или 4-й степени тяжести. Еще в одном испанском многоцентровом исследовании [14] монотерапию пероральным винорелбином одна половина пациенток получала в качестве первой линии, а другая – в качестве второй линии лечения мРМЖ. Включено 45 пациенток, 53 %

были положительные гормональные рецепторы, более 90% получили ХТ в адьюванте. Средняя длительность лечения составила 13 недель (от 2 до 53), а средняя относительная интенсивность дозы – 82%. ЧОО соответствовала сообщенным ранее результатам (29,5%), профиль безопасности был управляемым и характеризовался низкой частотой НЯ 3–4-й степени (7% нейтропении), алоpecia практически отсутствовала. В другом исследовании II фазы пациентам, ранее получавшим адьювантно антрациклины и (или) таксаны, проводили монотерапию пероральным винорелбином в первой линии лечения мРМЖ. В этой крайне неблагоприятной популяции (77% имели три и более зоны поражения, 81% – висцеральные метастазы) винорелбин в капсулах оказался особенно активным: ЧОО составила 42%, частота клинической пользы – 69%, медиана ВДП – 5 месяцев. Токсичность терапии была незначительной, у 12% пациентов отмечена лейкопения 3–4-й степени [15].

Комбинации винорелбина в капсулах с другими цитостатиками

Как мы уже отмечали выше, иногда клиническая ситуация требует назначения комбинированной ХТ, имеющей преимущества по ЧОО. Комбинированные режимы целесообразно выбирать при наличии угрожающих жизни висцеральных метастазов или если требуется достижение быстрого контроля симптомов заболевания (международные консенсусные рекомендации ESMO [ABC4]). Кроме того, полихимиотерапия предпочтительнее при длительном безрецидивном периоде и ограниченном поражении, когда высока вероятность достижения полной ремиссии. Очевидно, что с учетом хорошей переносимости и низкой токсичности винорелбин является популярным партнером для использования в комбинации. Так, в международном исследовании II фазы [16] изучили комбинацию перорального винорелбина с капецитабином в первой линии терапии HER2-негативного мРМЖ с рецидивом в течение более 6 месяцев после завершения (нео)адьювантной ХТ. Использован следующий дозовый режим: винорелбин 80 мг/м² внутрь (первый цикл – 60 мг/м²) в 1-й и 8-й дни плюс капецитабин 1 000 мг/м² (750 мг/м² для возраста более 65 лет) дважды в день с 1-го по 14-й дни 3-недельного цикла. В исследование включено 55 пациенток, средний возраст составил 58,5 года (41% старше 65 лет); предшествующая (нео)адьювантная ХТ проводилась у 63% (из них антрациклины – 67%, антрациклин + таксан – 18%, CMF – 15%); висцеральные поражения выявлены у 78%; более двух пораженных органов и систем обнаружено у 46%. При медиане полученных циклов 7 (1–58) медиана относительной интенсивности дозы обоих препаратов составила 87%. ЧОО достигла 51%, медиана ВБП – 8,4 месяца, медиана ОВ – 29,2 месяца. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени были нейтропения (49%), рвота (9%), стоматит и астения (по 7%), а также фебрильная нейтропения, диарея и ладонно-подошвенный синдром (по 4%). Это многоцентровое исследование подтвердило полученные ранее результаты трех исследований II фазы, в каждом из которых ЧОО при применении комбинации перорального винорелбина и капецитабина превышала 50% [17, 18, 19].

Метрономные режимы дозирования винорелбина в капсулах при HER2-негативном мРМЖ

Метрономная терапия заключается в применении малых доз цитостатиков с минимальными интервалами во времени и является возможной опцией терапии мРМЖ в ситуации, когда быстрое достижение объективного ответа не требуется. Считается, что в результате метрономного дозирования объектами воздействия становятся не только непосредственно опухолевые клетки, но и сосудистый эндотелий, а также строма опухоли, в результате чего при минимальных токсических проявлениях реализуются цитостатический, антиангиогенный и иммуномодулирующий эффекты [20, 21, 22]. Показано, что метрономный винорелбин значительно снижает экспрессию проангиогенных факторов и ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [23, 24], а также элиминирует иммуносупрессивные T-reg лимфоциты [25], восстанавливая пролиферацию и функциональную активность Т-клеток – эффекторов [26]. В ходе исследования I фазы была установлена рекомендуемая для метрономного режима доза перорального винорелбина по 50 мг по три раза в неделю [27, 28].

В первую очередь малотоксичный метрономный режим назначения винорелбина в капсулах был оценен в популяции пожилых пациенток. В итальянское многоцентровое исследование включались больные с мРМЖ старше 70 лет (n = 34, средний возраст – 74 года, диапазон от 70 до 84 лет) с серьезной сопутствующей патологией (гипертония, диабет и хронические бронхолегочные заболевания). Винорелбин в капсулах назначали метрономно с приемом три раза в неделю в суммарной еженедельной дозе 70 мг/м² в качестве первой линии ХТ. ЧОО достигла 38%, включая 6% полных регрессий. Медианы ВБП и ОВ составили 7,7 месяца (95% ДИ: 6,9–9,05 месяца) и 15,9 месяца (95% ДИ: 13,1–15,91 месяца) соответственно [29, 30]. Отмечена очень хорошая переносимость лечения: случаев НЯ 4-й степени не зарегистрировано. Во второе исследование метрономного перорального винорелбина у пожилых женщин включались в том числе предлеченные антрациклинами и таксанами пациентки. Несмотря на то что таких оказалось большинство (21 из 32) и, таким образом, лечение проводилось как в первой, так и во второй-третьей линиях ХТ мРМЖ, винорелбин, который назначали по 30 мг внутрь через день, продемонстрировал впечатляющие цифры: ЧОО – 68,7%, включая 18,6% полных и 50,0% частичных регрессий с медианой длительности объективных ответов 6,9 месяца. Общая частота контроля заболевания (ЧОО + стабилизация) достигла 87,4%, медиана ВБП – 9,2 месяца [31]. Отмечена отличная переносимость метрономного режима с улучшением качества жизни через 6 месяцев терапии и отсутствием побочных явлений 3–4-й степени.

Комбинированные метрономные режимы терапии люминального HER2-негативного мРМЖ изучались в рамках исследования VICTOR-1, где использовалась комбинация винорелбина в капсулах с капецитабином. Пациенткам в постменопаузе, получившим ранее антрациклины и таксаны, назначали винорелбин в дозе 40 мг три раза в неделю и капецитабин по 500 мг три раза в сутки. Частота контроля роста опухоли (полный ответ +

частичный ответ + стабилизация более 24 недель) составила практически 60 % с медианой ВДП более 1,5 года при минимальной токсичности изученного режима. Отдельно в этом исследовании были проанализированы результаты лечения больных старшей возрастной группы с медианой возраста 76 лет. Частота клинического ответа среди них оказалась даже несколько выше и достигла 66,7 %, нежелательные явления 3–4-й степени отмечены у 6 %. К токсическим реакциям относились нейропатия, ладонно-подошвенный синдром и нейтропения [32].

Еще в одном исследовании II фазы [33] изучили сложный трехкомпонентный режим метрономной ХТ в первой или второй линии лечения мРМЖ ($n = 43$ и 65 по группам соответственно). Пероральный винорелбин назначали по 40 мг три раза в нед, циклофосфамид – по 50 мг в день и капецитабин по 500 мг два раза в день ежедневно. ЧОО составила 30,4 %, частота клинической пользы – 78,3 %. Медиана ВДП для первой линии достигла 25,1 месяца (то есть превысила 2 года!), для второй линии была 11,2 месяца. Наиболее частыми нежелательными явлениями второй степени были лейкопения и ладонно-подошвенный синдром. Авторы делают вывод о том, что пероральная метрономная комбинация циклофосфамида, капецитабина и винорелбина показала значительную активность и хорошую переносимость у больных ЭР+ мРМЖ [33].

В настоящее время исследования с метрономным режимом дозирования перорального винорелбина продолжаются. В международных консенсусных рекомендациях ESMO (ABC 4) по лечению мРМЖ метрономная терапия названа разумным вариантом выбора для пациенток, которые не нуждаются в быстром достижении объективного ответа [7].

Винорелбин в терапии HER2+ мРМЖ

Основой лечения HER2-позитивного мРМЖ, составляющего до 20–25 % всех случаев заболевания, является анти-HER2-терапия. В двух РКИ III фазы было показано, что комбинация трастузумаба с таксаном достоверно превосходит одну ХТ по всем показателям эффективности, включая ЧОО и показатели выживаемости [34–37]. По результатам этих исследований комбинация трастузумаба с таксаном долгие годы считалась предпочтительным вариантом выбора при HER2-позитивном мРМЖ. На этом фоне несколько недооцененными оказались результаты еще одного РКИ III фазы HERNATA [38], в котором сравнили комбинации трастузумаба с винорелбином и трастузумаба с доцетакселом в первой линии лечения HER2-позитивного мРМЖ. Использовались достаточно высокие дозы цитостатиков: доцетаксел по 100 мг/м² раз в три недели, винорелбин по 30–35 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла. Винорелбин (с трастузумабом) продемонстрировал преимущества по эффективности с тенденцией к увеличению показателей выживаемости по сравнению с доцетакселом – медианы ВДП для доцетаксела и винорелбина составили 12,4 и 15,3 месяца соответственно ($OR = 0,94$; 95 % ДИ: 0,71–1,25; $p = 0,6700$), медианы ОВ – 35,7 и 38,8 месяца соответственно ($OR = 1,01$; 95 % ДИ: 0,71–1,42; $p = 0,9800$), среднее время до не-

эффективности терапии в группе винорелбина составило 7,7 месяца и было достоверно больше, чем в группе доцетаксела – 5,6 месяца ($OR = 0,50$; 95 % ДИ: 0,38–0,64; $p < 0,0001$). ЧОО была одинаковой, при этом миелотоксичность комбинации с винорелбином была значительно ниже, что привело к заметному уменьшению частоты и тяжести инфекционных осложнений. В результате достоверно меньшее число пациенток прекратили лечение досрочно из-за токсических проявлений [38]. Еще в одном РКИ III фазы TRAVIOTA также сравнили комбинации винорелбина с трастузумабом и таксана с трастузумабом (доцетаксела или паклитаксела по выбору исследователя) в первой линии терапии мРМЖ с гиперэкспрессией HER2 [39]. Планировалось включение 250 больных, однако из-за медленного набора исследование было закрыто при $n = 81$. В группе винорелбина отмечена тенденция к улучшению результатов по сравнению с таксаном: ЧОО составила 51 и 40 % соответственно ($p = 0,3700$), медиана ВДП – 8,5 и 6,0 месяца ($p = 0,0900$). Винорелбин ассоциировался с анемией и нейтропенией, таксаны – с дерматологическими НЯ, миалгиями и задержкой жидкости [38].

Высокая эффективность пероральной лекарственной формы винорелбина в комбинации с трастузумабом при мРМЖ с гиперэкспрессией HER2 была подтверждена в шести однорукавных исследованиях, включающих от 18 до 50 пациенток. При назначении винорелбина в капсулах с трастузумабом в первой линии лечения ЧОО была стабильно высокой и колебалась от 61 до 85 %, во второй составила 40 %. Медиана ВДП для первой линии терапии колебалась от 12,0 до 12,8 месяца, для смешанной когорты (включалась пациентки со второй линией терапии) составила 9 месяцев. В двух из этих шести публикаций была доложена медиана ОВ, которая составила 31,0 и 35,6 месяца при применении комбинации в первой линии лечения [40–45].

A. Stravodimou и соавт. [46] провели ретроспективный анализ эффективности внутривенного или перорального винорелбина при мРМЖ в рутинной клинической практике, при HER2-позитивном подтипе заболевания препарат назначался в комбинации с трастузумабом. Авторы подтвердили, что винорелбин в монорежиме ($n = 62$) или в комбинации с трастузумабом ($n = 25$) является хорошим вариантом выбора терапии первой линии или возможной опцией терапии спасения в тех клинических ситуациях, когда предпочтительным является назначение цитостатика в монорежиме. Многофакторный анализ показал, что эффективность винорелбина не зависела от рецепторного статуса опухоли и локализации метастазов. Тем не менее, как и другие цитотоксические агенты, препарат оказался менее эффективен у предлеченных пациенток: ЧОО при назначении винорелбина в первой линии достигла 44,4 % по сравнению с 12,5 % во второй и последующих линиях; $p = 0,0010$. Интересно, что пациентки с HER2-позитивным мРМЖ, получавшие комбинацию винорелбина с трастузумабом, имели существенные преимущества в эффективности по сравнению с результатами лечения подгруппы HER2-отрицательного мРМЖ. В целом комбинация винорелбина с трастузумабом оказалась

высокоэффективной в любой линии терапии, однако цифры, полученные в первой линии, были особенно впечатляющими: получено 63,6% объективных ответов и 91,0% контроля роста опухоли [46].

Современная стратегия терапии HER2-позитивного мРМЖ предусматривает проведение двойной блокады рецептора и назначение сразу двух МКА – трастузумаба и пертузумаба в комбинации с цитостатиком (впечатляющие преимущества добавления пертузумаба к комбинации трастузумаба с доцетакселом в первой линии терапии были показаны в РКИ III фазы CLEOPATRA [47, 48]). С учетом высокой эффективности комбинации винорелбина с трастузумабом в рамках однокортного исследования протестировали идею применения триплета – пертузумаба, трастузумаба и винорелбина в терапии местнораспространенного или метастатического HER2-позитивного РМЖ [49]. В исследование включено 106 пациенток, которые получали пертузумаб, трастузумаб и винорелбин в первой линии. ЧОО для тройной комбинации во всей популяции составила 74,2% (95% ДИ: 63,8–82,9), в подгруппе с измеряемыми очагами достигла впечатляющей цифры 84,0% (89/106), медиана ВВП составила 14,3 месяца (95% ДИ: 11,2–17,5). Лечение хорошо переносилось, наиболее распространенными НЯ выше 3-й степени были нейтропения (31,1%) и лейкопения (13,2%). Авторы делают вывод о том, что винорелбин с пертузумабом и трастузумабом может рассматриваться в качестве альтернативы стандартному подходу в отношении пациенток, которые не могут получать доцетаксел. В международных консенсусных рекомендациях комбинация винорелбина с анти-HER2-антителами названа одним из вариантов выбора терапии HER2-позитивного мРМЖ [7].

В завершение обсуждения необходимо привести результаты систематического обзора 31 исследования по применению перорального винорелбина у более чем тысячи пациенток с мРМЖ [50]. Проведенный углубленный анализ показал, что винорелбин в капсулах является важной опцией лечения местнораспространенного и метастатического РМЖ, так как демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или таргетной терапией. В монорежиме пероральный винорелбин обеспечил до 85% объективных ответов (в первой линии), а полностью пероральная комбинация винорелбина и капецитабина показала сопоставимую эффективность с комбинацией на основе таксана в рандомизированном исследовании II фазы. Для HER2-позитивного подтипа заболевания пероральный винорелбин с анти-HER2 антителами является одним из наиболее активных вариантов лечения. Препарат характеризуется предсказуемым и управляемым профилем токсичности, нейтропения является наиболее распространенным побочным явлением, а алоpecia наблюдается крайне редко. В совокупности эти данные указывают на то, что пероральный винорелбин является высокоэффективным и хорошо переносимым агентом, который может быть использован в первой или последующих линиях терапии различных подтипов мРМЖ. Кроме того,

применение винорелбина в капсулах дает специфические преимущества, свойственные пероральной химиотерапии, включая более редкие и короткие визиты к врачу, отсроченное использование устройств центрального венозного доступа, возможность длительного сохранения привычного образа жизни с поддержанием социальной активности, что, несомненно, в итоге повышает качество жизни пациенток. Все эти данные являются весомым основанием для рекомендаций по широкому назначению винорелбина в капсулах в реальной клинической практике.

Список литературы

1. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. // *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3439–3460.
2. Cardoso F., Bedard Ph. L., Winer E. P. et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. // *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1174–1181.
3. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. // *J Clin Oncol* 2002; 15: 2812–2823.
4. Albain K. S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival (abstract 510). // *Proc. ASCO*. 2004; 23: 5 (abstract 510).
5. Martin M., Ruiz A., Munoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. // *Lancet Oncol*. 2007; 8 (3): 219–225.
6. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. // *Ann Oncol*. 2011; 22: 1736–1747.
7. Cardoso F. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) // *Annals of Oncology*. – 2018. – Т. 29. – № 8. – С. 1634–1657.
8. Gennari A. et al. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. // *J Clin Oncol* 2011; 29: 2144–2149.
9. Freyer G., Delozier T., Lichinister M. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. // *J Clin Oncol* 2003; 21: 35–40.
10. Amadori D., Koralewski P., Tekiel A. et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first-line metastatic breast cancer. // *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl. 6) (abstract 713).
11. Trillet Lenoir V., Sommer H., Delozier T. et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: long-term results of 2 phase II studies. // *Eur J Cancer Supplements* 2004; 2: 3 (abstract 279).
12. Steger G. G. et al. Single-agent oral vinorelbine as first-line chemotherapy for endocrine-pretreated breast cancer with bone metastases and no visceral involvement: NOBREST-228 Phase II Study // *Clinical breast cancer*. – 2018. – Т. 18. – № 1. – С. e41–e47.
13. Pluschnig U., Bartsch R., Gampenrieder S. et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 8), abstr 160.
14. Blancas I., Morales S., Diaz N. et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine as first or second-line metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (abstr 1090).
15. Mansour M., Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracycline and/or taxanes. *Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment*, 2010 (abstr 627).
16. Tubiana Mathieu N., Bougnoux P., Becquart D. et al. All-oral combination of vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 2009; 101: 232–7.
17. Nalio F., Crivellari D., Mattioli R. et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 673–80.
18. Finek J., Holubec Jr L., Svoboda T. et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 667–70.
19. Delcambre C., Veyret C., Levy C. et al. A phase I/II study of capecitabine combined with oral vinorelbine as first or second line therapy in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: S67 (abstract 1081).
20. Kerbel RS. Development and Evolution of the Concept of Metronomic Chemotherapy: A Personal Perspective. Под ред. G. Bocci и G. Francia. *Metronomic Chemotherapy: Pharmacology and Clinical Applications*. Berlin: Springer-Verlag; 2014: 3–21.
21. Kerbel RS., Kamen BA. // *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–36.
22. Cazzaniga ME, et al. // *Future Oncol* 2016; 12 (3): 373–87.
23. Biziota E, et al. // *Anticancer Drugs*. – 2016. – 27 (3). – 216–24.
24. Mavroidis L, et al. // *J Clin Oncol* 2015; 47 (2): 455–64.
25. Alizadeh D., Larmonier N. // *Cancer Res* 2014. – 74 (10). – 2663–8.

26. Ghiringhelli F, et al. // *Cancer Immunol Immunother* 2007; – 56 (5). – 641–8.
27. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, Tolls C, Fountzilas G, Dafni U, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. // *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6454–61.
28. Rajdev L, Negassa A, Dai Q, Goldberg G, Miller K, Sparano JA. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. // *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1119–24.
29. Addeo R, Faiola V, Montella L, et al. A novel metronomic schedule of oral vinorelbine for treatment of metastatic breast cancer in elderly patients: a phase II trial. // *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1085).
30. Addeo R, Faiola V, Montella L, et al. Low-dose metronomic administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. // *Clinical breast cancer*. – 2010; 10, N4. – C. 301–306.
31. De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. // *Tumori* 2015; 101: 30–5.
32. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F, Giuntini N, Riva F, Zeppellini A, et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: The phase I-II VICTOR-1 study. // *Int J Breast Cancer* 2014; 2014: 769–90.
33. Montagna E, Palazzo A, Maisonneuve P, Cancelli G, Iorfida M, Scandivasci A, Esposito A, Cardillo A, Mazza M, Munzone E, Lai A, Goldhirsch A, Colleoni M. Safety and efficacy study of metronomic vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine in metastatic breast cancer: A phase II trial. *Cancer Lett*. 2017; Jan 26. doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.027.
34. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 334: 783–792.
35. Extra J. M. et al. Trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone as first line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results of a randomised multicentre trial. *Eur J Cancer*. 2004; 2 (suppl 3): 125 (Abstract 239).
36. Gelmon K. A., Boyle F., Kaufman B. et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. ASCO 2012. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (18) (June 20 Supplement): LBA671.
37. Cortazar P., Johnson J. R., Justice R., Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc. ASCO 2008. J Clin Oncol*. 2008; 26 (15S) (abstr. 1013).
38. Andersson M. et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – T. 29. – № 3. – C. 264–271.
39. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. // *Cancer* 2007; 110: 965–72.
40. Bernardo G, Palumbo R, Bernardo A, et al. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemonaïve patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended phase II trial. // *Eur J Cancer Supplements* 2006; 6: 7 (abstract 168).
41. Bartsch R, Wenzel C, Altaraj G, et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102 (3): 375–81.
42. Heinemann V, Di Gioia D, Vehler-Kaiser U, et al. A prospective, multicenter phase II study of oral and intravenous vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq409.
43. Illarramendi J, Blancas I, Bueso P, et al. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab in metastatic breast cancer: data on efficacy, safety when administered in first or second line setting. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (abstract e11508).
44. Petruzelka L, Ganju V, Becquart D, et al. Phase II study of the combination of oral vinorelbine, capecitabine and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: recent analysis of the results with a median follow-up of 44 months. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (abstract 1077).
45. Palumbo R, Bernardo A, Strada M, et al. Triple combination of 3-weekly trastuzumab plus oral vinorelbine and capecitabine as first-line treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: an active and well-tolerated regimen that allows patient compliance. *Eur J Cancer Supplements* 2009; 7 (2) (abstract 5081).
46. Stravodimou A., Zaman K., Voutsadakis I. A. Vinorelbine with or without trastuzumab in metastatic breast cancer: A retrospective single institution series // *ISRN Oncology*. – 2014. – T. 2014: 289836.
47. Swain S., Kim S., Cortes J. et al. // *ESMO 2014, abstr 3500_PR, oral presentation 28.09.14*.
48. Swain S., Baselga J., Kim S. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. // *N Engl J Med*. 2015; 372: 724–734.
49. Perez E. A. et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results // *Breast Cancer Research*. – 2016. – T. 18. – № 1. – C. 126.
50. Aapro M., Finck J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: A review of current clinical trial results. // *Cancer Treatment Rev* 2012. – 38. – 120–6.

Для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метронимная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

For citation: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Хирурги Ростовского онкоцентра первыми в России удалили опухоль ребенку при помощи новой технологии

Врачи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (НМИЦ онкологии) применили новый подход для удаления опухоли крестцово-копчиковой области у ребенка. Для этого абдоминальные хирурги Ростовского онкоцентра использовали навигационное оборудование нейрохирургической операционной.

Пациентом НМИЦ онкологии стал маленький житель Ростовской области – мальчик в возрасте двух с половиной лет. В крестцово-копчиковой области у ребенка была обнаружена крупная герминогенная опухоль диаметром 11 × 7 см. Злокачественное новообразование исходило из копчика внутрь таза, сдвигало прямую кишку, передавливало мочеиспускательный канал и мочевой пузырь. Мальчик находился в тяжелом состоянии.

В отделении детской онкологии Ростовского онкоцентра ребенку провели восемь курсов химиотерапии, что позволило значительно сократить размер опухоли и перевести ее в резектабельное состояние.

Новообразования такого типа встречаются нечасто, они составляют 3–5% от всех онкологических заболеваний у детей. После хирургического лечения пациентов с герминогенными опухолями крестцово-копчиковой области довольно часто возникают рецидивы. Это обусловлено трудностями дифференцировки здоровых и пораженных опухолью тканей во время операции.

Ростовские онкологи приняли решение удалить злокачественное новообразование, применив технологию флуоресцентной микроскопии для контроля радикальности линии резекции опухоли. Подобную технологию регулярно используют нейрохирурги онкоцентра при операциях на головном мозге. Хирургическое вмешательство выполняла бригада абдоминальных и детских хирургов во главе с руководителем НМИЦ онкологии, онкохирургом Олегом Китом.

– За два часа до операции малышу был введен специальный препарат, окрашивающий опухолевые клетки. Для контроля линии резекции опухоли мы использовали операционный микроскоп с блоком флуоресцентной навигации. После удаления новообразования по отсутствию окрашенных клеток в операционной ране мы убедились, что опухоль удалена радикально и не грозит рецидивом. Я считаю, методика подтвердила свою эффективность, – объяснил генеральный директор НМИЦ онкологии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, онкохирург Олег Кит.

Операция прошла успешно, малыш готовится к выписке. В ближайшее время за его

состоянием будут наблюдать специалисты НМИЦ онкологии в Ростове-на-Дону.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России – один из крупнейших онкоцентров страны, главная клиническая, научная и образовательная база онкологической службы юга России. Пациентами онкоцентра являются жители Южного и Северо-Кавказского федеральных округов с населением свыше 26 миллионов человек, а также жители других регионов России. Клиническая база составляет 744 койки. Ежегодно за медицинской помощью в медцентр обращаются до 130 тысяч пациентов, свыше 20 тысяч из них получают лечение. В НМИЦ онкологии 17 клинических и 9 диагностических отделений, а также 5 научно-экспериментальных лабораторий. В онкоцентре трудятся 140 кандидатов наук, 40 докторов наук, 3 доцента, 29 профессоров, 1 профессор РАН, 1 член-корреспондент РАН и 1 академик РАН. В числе специалистов центра 22 заслуженных врача РФ, 3 заслуженных работника здравоохранения РФ, 1 заслуженный экономист РФ и 1 заслуженный деятель науки России.





Д. А. Рябчиков



С. В. Чулкова



А. В. Снеговой



А. М. Казаков

МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы

Д. А. Рябчиков, д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹
И. К. Воротников, д.м.н., проф., зав. отделением хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

О. А. Талипов, аспирант отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

С. В. Чулкова, к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопозза^{1,2}

В. И. Логинов, к.б.н., в.н.с. лаборатории патогеномики и транскриптомики^{1,3}

А. В. Снеговой, д.м.н., зав. отделением амбулаторной химиотерапии¹

М. С. Винокуров, врач консультативного отделения¹

А. М. Казаков, клинический ординатор отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

М. Н. Хагажеева, аспирант отделения амбулаторной химиотерапии¹

Ф. К. Бердова, аспирант отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer

D. A. Ryabchikov, I. K. Vorotnikov, O. A. Talipov, S. V. Chulkova, V. I. Loginov, A. V. Snegovoy, M. S. Vinokurov, A. M. Kazakov, M. N. Khagazheeva, F. K. Berdova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; Moscow, Russia

Резюме

В данной статье рассмотрены механизмы влияния микроРНК на канцерогенез при раке молочной железы (РМЖ), их потенциальная роль в качестве маркеров раннего выявления, прогноза и эффективности терапии РМЖ. Описаны эпигенетические механизмы регуляции экспрессии микроРНК и их опосредованное влияние на патогенез заболевания.

Ключевые слова: микроРНК, эпигенетика, рак молочной железы.

Summary

This article discusses the mechanisms of the influence of microRNAs on carcinogenesis in breast cancer (breast cancer), their potential role as markers for the early detection, prognosis and effectiveness of breast cancer treatment. Epigenetic mechanisms of regulation of microRNA expression and their indirect effect on the pathogenesis of the disease are described.

Key words: microRNA, epigenetics, breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкологической патологией среди женского населения во многих экономически развитых странах мира, прочно удерживая первое место. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин РМЖ составляет 21,1% [1]. По мировым данным общая ежегодная ожидаемая смертность среди женского населения в мире от РМЖ составляет 500 тысяч [1].

В настоящее время не существует достоверной и полной информации о точных механизмах возникновения РМЖ, по этой причине все результаты лечения остаются относительно удовлетворительными [2]. В данный момент не существует общепринятых маркеров

эффективности гормонотерапии и химиотерапии РМЖ, поэтому сложно предугадать случаи низкой чувствительности и устойчивости опухоли к лечению [3].

Поэтому поиск новых молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать течение РМЖ является весьма актуальным. Перспективным прогностическим маркером агрессивности РМЖ, помогающим в определении тактики лечения, включая выбор препарата и режим его дозирования, может служить метилирование микроРНК [4, 5].

Роль микроРНК в патогенезе рака

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, состоящие из 20–22 нуклеотидов и способные регулировать экспрессию гена на пост-

транскрипционном уровне. Они также играют важную роль во многих биологических процессах у многоклеточных организмов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, адгезия, ангиогенез, ответ на стресс, а также задействованы в регуляции ключевых сигнальных путей, в том числе в механизмах с обратной связью [6]. МикроРНК, связанные с болезнями человека, впервые были охарактеризованы при хронической лимфоцитарной лейкемии.

Молекулы-предшественники микроРНК (pri-miRNAs) транскрибируются в ядре с их родственных генов. Как только микроРНК транскрибируется, она подвергается дальнейшему процессингу, чтобы стать зрелой микроРНК [7]. Зре-

лая микроРНК направляет RISC (RNA-induced silencing complex) к специфическим мишеням на мРНК [8]. Следует отметить, что только зрелая микроРНК способна обеспечить распознавание в мРНК последовательности, которая была бы комплементарна ключевой последовательности (seed sequence) микроРНК (рис. 1) [7]. В зависимости от степени (полной или неполной) комплементарности последовательностей между микроРНК и мишенью на мРНК, их взаимодействие приводит либо к деградации мРНК-мишени, если она полностью комплементарна, либо к блокировке трансляции, если комплементарность частичная. В любом случае мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем деградирует. Наконец, само по себе нахождение RISC-комплекса на мРНК препятствует посадке и продвижению рибосомы. Важно отметить, что одна и та же микроРНК может воздействовать на все мРНК, имеющие в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Более того, поскольку для посадки RISC-комплекса не требуется полной комплементарности, эти сайты могут иметь слегка различающиеся последовательности. Таким образом, микроРНК обладает универсальным механизмом подавления экспрессии и, по разным оценкам, от 30 до 60 % генов человека являются мишенями микроРНК [9]. Нарушение экспрессии и регуляторной функции микроРНК может быть одним из ключевых процессов в развитии разных патологий. МикроРНК вовлечены в развитие более 300 заболеваний, включая онкологические, и претендуют на роль идеальных маркеров. МикроРНК имеют стабильный уровень в сыворотке крови, устойчивы к разрушению РНКазой и другими ферментами, обладают высокой специфичностью и чувствительностью [8]. Значение микроРНК в онкогенезе двоякое. Существуют онкогенные микроРНК, которые подавляя экспрессию генов-супрессоров опухолевого роста, способствуют опухолевой трансформации. МикроРНК, известные как супрессорные, ингибируют экспрессию онкогенов и тем самым сдерживают опухолевую трансформацию [10].

Важно отметить, что в зависимости от вида рака одна и та же микроРНК может играть роль как онкогена, в случае, если ее активность запускает про-

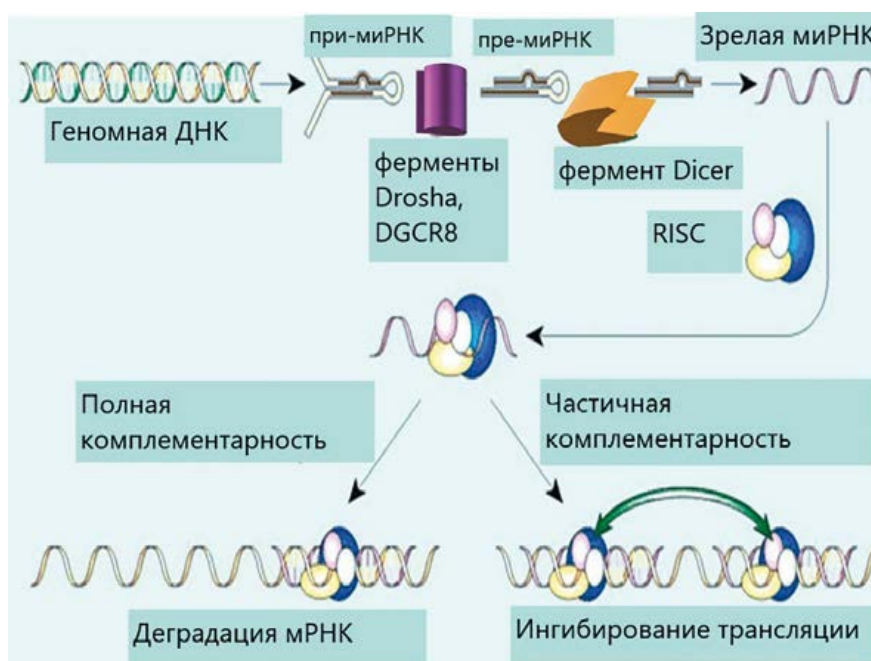


Рисунок 1. Биогенез микроРНК.

цессы, способствующие развитию опухоли, так и гена-супрессора, если микроРНК подавляет экспрессию про-онкогенов опухоли. Среди опухолей можно выделить те микроРНК, которые наиболее часто встречаются только для конкретного вида рака [11].

Понимание механизмов влияния микроРНК на процессы онкогенеза может помочь выявить дополнительные молекулярные мишени для лекарственной терапии. Поскольку одна микроРНК может потенциально воздействовать на несколько клинически значимых мишеней, метилирование определенных микроРНК несет диагностический потенциал при выявлении опухолевых заболеваний, в том числе РМЖ. Потенциальная возможность использования микроРНК в качестве инструмента диагностики обусловлено тем, что микроРНК являются тканеспецифичными и соответственно связаны с типом опухоли, они могут стабильно обнаруживаться в биологических жидкостях [12]. Например, в кровотоке микроРНК присутствуют в чрезвычайно низких концентрациях, но достаточных для обнаружения с использованием стандартной методики количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени [8].

Присутствие микроРНК в биожидкостях обусловлено их пассивным высвобождением из опухолевых клеток, таким образом, внеклеточные микроРНК поступают из апоптотных или некроти-

ческих тканей. Также существует мнение, что микроРНК активно секретируется опухолевыми клетками. Выдвинута гипотеза, что такое сложное взаимодействие микроРНК с различными клетками может являться формой межклеточной коммуникации, хотя механизмы, посредством которых определенные микроРНК секретируются и поглощаются, остаются неизвестными [8, 11].

На сегодняшний день накоплены данные о роли микроРНК в регуляции генов мишеней, развитии и прогрессии РМЖ [13]. Одним из путей регуляции экспрессии генов микроРНК является изменение метилирования CpG-островка, прилежащего или перекрывающего ген микроРНК.

Роль некоторых микроРНК в патогенезе РМЖ

В регулировании экспрессии генов, связанных с развитием онкологических заболеваний, существенную роль играет метилирование промоторных CpG-островков – эпигенетическая модификация, которое можно использовать как прогностический фактор течения РМЖ и его ответа на лекарственную терапию [14, 15]. Эпигенетические изменения затрагивают клетки опухоли и редко определяются в нормальных клетках того же органа. В литературе встречаются сообщения о том, что метилирование можно обнаружить за несколько лет до диагностики РМЖ [4, 16].

МикроРНК miR-203 локализована в области 14q32.33 и участвует в активации программы дифференцировки эпидермальных стволовых клеток. К выявленным мишеням miR-203 относят ряд онкогенов Akt2, ABL1, bcl-2, а также гены, ответственные за метастатический потенциал опухоли, – *ZEB 2*, *Bmi*, *Survivin* и *Runx2* [17]. Статус метилирования этого гена в опухолях различной локализации по результатам анализа литературы весьма противоречив. Так, показаны высокая частота метилирования и эпигенетическое подавление экспрессии в опухолях различной локализации [18, 19]. Напротив, деметилирование промоторных участков вносит вклад в повышение экспрессии miR-203 при новообразованиях яичников [17].

Ген **MIR-375** локализован в локусе 2q35. Известно, что CpG-островок гена *MIR-375* довольно крупный и включает как сам ген *MIR-375*, так и его промоторную область. На основании литературных данных, по изменению метилирования гена *MIR-375* в опухолях можно судить о неоднозначности результатов и, что важно, о его специфичности для каждого вида рака. Гиперметилирование *MIR-375* показано в опухолях разных локализаций и ассоциировано со снижением экспрессии этого гена [20, 21]. В зарубежной литературе рассматриваются разные варианты использования miR-375 в диагностике, прогнозе и лечении РМЖ. Так, в одних работах miR-375 рассматривается как новый биологический маркер для раннего выявления метастазов [22], в других – как новый прогностический маркер течения РМЖ [23], в третьих – как лекарственное средство [24].

Ген **MIR-127** расположен в локусе 14q32.2 вместе с еще четырьмя генами микроРНК (MIR-431, -432, -433 и -136). И хотя эти гены имеют общий CpG-островок, они транскрибируются отдельно [25]. Сама miR-127 действует как ген-супрессор, подавляя экспрессию генов, вовлеченных в развитие рака яичников [26]. Снижение ее экспрессии в ответ на метилирование показано при раке яичников и молочной железы [27, 28]. Следует отметить, что восстановление экспрессии miR-127 под действием деметилирующих агентов в клеточных линиях РМЖ приводило к инактивации гена-мишени miR-127 – BCL-6 (B-cell lymphoma protein-6) [29]. Эти результаты позволяют отнести *MIR-127* к онкосу-

прессорным микроРНК. За последние несколько лет в зарубежной литературе появлялись предложения об использовании miR-127 в диагностике, прогнозе и лечении РМЖ. Так, в работах miR-127 рассматривается и как новый биологический маркер для раннего выявления метастазов, и как новый прогностический маркер течения РМЖ, или же как новая молекулярная мишень для лечения этого вида опухоли [30].

МикроРНК miR-125b кодируется двумя генами *MIR-125b-1* и *MIR-125b-2*, расположенными в локусах 11q24 и 21q21 соответственно [31]. Было показано, что уровень экспрессии miR-125b может быть как повышен, так и понижен, в зависимости от типа опухоли, это говорит о том, что miR-125b является тканеспецифичной микроРНК [32]. В ряде работ было выявлено подавление экспрессии miR-125b при метастазировании РМЖ [33], что, по-видимому, связано с гиперметилированием промоторного CpG-островка *MIR-125B-1* [34]. Можно предполагать, что miR-125b является геном супрессором опухоли и, взаимодействуя со своими генами-мишенями (*ERBB 2* и *ERBB 3*), подавляет прогрессию РМЖ [35]. Следовательно, часто встречающаяся пониженная экспрессия miR-125b в совокупности с повышенным метилированием может представлять дальнейший интерес для потенциальных терапевтических стратегий в будущем, в частности для ранней диагностики РМЖ.

MiR-137. Ген *MIR-137* (1p21.3) расположен внутри некодирующего белка гена-хозяина MIR 137HG. MiR-137 подавляет пролиферацию клеток, вызывает остановку клеточного цикла в фазе G₁ и апоптоз, ингибирует миграцию и инвазию клеток, влияет на дифференцировку стволовых клеток [36]. Так, исследования, проведенные на клеточной линии MDA-MB-231 РМЖ, показали, что гиперэкспрессия miR-137 приводила к уменьшению пролиферации и миграции, воздействуя на экспрессию эстрогенового рецептора (ERRα) [37]. Это говорит о том, что miR-137 можно использовать в качестве потенциального терапевтического агента для лечения РМЖ.

Гиперметилирование промоторного района miR-137 ассоциировано с подавлением экспрессии этого гена при многих новообразованиях, в том числе при РМЖ [38]. За последние 5 лет в за-

рубежной литературе появились доклинические исследования об использовании гиперметилирования miR-137 в диагностике, прогнозе и лечении различных онкозаболеваний. Так, в одних работах гиперметилирование miR-137 рассматривается как прогностический маркер для колоректального рака [39], в других – как маркер плохого прогноза и низкой выживаемости при диффузном раке желудка [40].

Mir-124a. МикроРНК miR-124a представлена в геноме тремя локусами: *MIR-124a-1* (8p23.1), *MIR-124a-2* (8q12.3) и *MIR-124a-3* (20q13.33). По данным литературы, экспрессия всех трех генов микроРНК *MIR-124A* (*MIR-124a-1*, -2, -3) инактивируется в результате метилирования их промоторных CpG-островков в новообразованиях толстой кишки, молочной железы, желудка, печени и при лейкемии [41, 42, 43]. Исследователи показали, что низкий уровень экспрессии miR-124 был характерен для метастатических и агрессивных форм РМЖ [44]. В то же время повышенная экспрессия miR-124 приводит к подавлению экспрессии генов *STAT3*, *Bcl-2* и *Cyclin D1*, тем самым ингибируя клеточную инвазию и пролиферацию, индуцируя остановку клеточного цикла в фазе G₀/G₁ и облегчая апоптоз клетки [45]. В другом исследовании было показано, что гиперэкспрессия miR-124 ингибировала пролиферацию, метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход [46, 47]. Таким образом, miR-124 может быть потенциальной терапевтической мишенью для будущего лечения злокачественных новообразований молочной железы.

MiR-107. Ген *MIR-107* (10q23.31) расположен в интроне гена *PANK1*. В регуляции экспрессии miR-107 может участвовать как собственный CpG-островок, отстоящий на 400 п. н. от 5'-конца гена, так и CpG-остров в промоторной области хозяйского гена. MiR-107 в норме участвует в регулировании метаболизма глюкозы, в ответе на гипоксию [48], в регулировке ангиогенеза и дифференцировки клеток [49]. В зависимости от вида ткани miR-107 проявляет свойства как онкогена, так и гена-супрессора опухолевого роста. MiR-107 снижает экспрессию при гепатоцеллюлярной карциноме [50], опухолях головы и шеи [51]. При раке желудка, наоборот, наблюдается гиперэкспрессия miR-107,

ассоциированная с метастазами и репрессией *DICER1* [52]. Гиперэкспрессия miR-107 в опухолях молочной железы подавляет аутофагию, опухолевый рост и миграцию клеток через подавление экспрессии гена *HMGB1* (high mobility group protein B1).

Эпигенетическая регуляция гена *MIR-107* исследована на клеточных линиях рака поджелудочной железы MiaPACA-2 и PANC-1, где была показана роль изменений хроматина и метилирования ДНК. Причем при восстановлении экспрессии miR-107. Отмечено подавление клеточного роста уровня экспрессии гена *CDK6* [52]. Метилирование локуса *MIR-107* показано и при хронической лимфоцитарной лейкемии [53].

Заключение

Понимание молекулярных особенностей механизма развития онкологических заболеваний делает диагностику онкологических заболеваний более информативной, а также позволит создать методы персонализированной терапии и оценки безрецидивного периода. Разработка методов ранней диагностики онкологических заболеваний является общей проблемой для опухолей различной локализации. Вместе с тем перед клиническим онкологом, с момента обнаружения неоплазии, существует потребность в ее дополнительной детальной характеристике для оптимального выбора дальнейшей тактики лечения. Таким образом, несмотря на многообразие существующих подходов в диагностике РМЖ, необходим дальнейший поиск новых диагностических биологических маркеров, а также маркеров эффективности терапии РМЖ, одним из которых могут стать микроРНК.

Список литературы

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Tjensvoll K, Olffedal S, Farnen RK, Shammis FV, Heikkilä R, Kvaloy JT, Gilje B, Smaaland R, Nordgård O. Disseminated tumor cells in bone marrow assessed by TWIST1, cytokeratin 19, and mamoglobin A mRNA predict clinical outcome in operable breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10 (5): 378–84. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.050.
- Hussain S, Singh A, Nazir SU, Tulsyan S, Khan A, Kumar R, Bashir N, Tanwar P, Mehrotra R. Cancer drug resistance: A fleet to conquer. *J Cell Biochem*. 2019. DOI: 10.1002/jcb.28782.
- Бурденный А. М., Челышева Д. С., Ходырев Д. С. и др. Роль гиперметилирования промоторных регионов генов *RASSF1A* и *MGMT* в развитии рака молочной железы и яичников. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2015. Т. 26, № 2. С. 39–44.
- Aure MR, Vitelli V, Jernström S, Kumar S, Krohn M, Due EU, Haukaas TH, Leivonen SK, Vollen H, Ljunders T, Redland E, Vaske CJ, Zhao W, Møller EK, Nord S, Giskegørd GF, Bøghen TF, Caudas C, Tramm T,

- Altnier J, Overgaard J, Geisler J, Bukholm IR, Naume B, Schlichting E, Sauer T, Mills GB, Kåresen R, Mølandsmo GM, Lingjaerde OC, Frigessi A, Kristensen VN, Børresen-Dale AL, Sahlgren KK: OSBREAC. Integrative clustering reveals a novel split in the luminal A subtype of breast cancer with impact on outcome. *Breast Cancer Res*. 2017; 19 (1): 44. DOI: 10.1186/s13058-017-0812-y.
- Kim KC, Yun J, Son DJ, Kim JY, Jung JK, Choi JS, Kim YR, Song JK, Kim SY, Kang SK, Shin DH, Roh YS, Han SB, Hong JT. Suppression of breast cancer progression by inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1. *Theranostics*. 2018; 8 (16): 4409–4428. DOI: 10.7150/tno.26467.
- Рябчиков Д. А., Абдуллаева Э. И., Дудина И. А. и др. Роль микроРНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России*. 2018; 18(2): 1–20. Доступно по: <http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v18/docs/ryabchikov.pdf>.
- Чулкова С. В., Рябчиков Д. А., Дудина И. А. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019; 18(4): 51–56. DOI: 10.17650/1726-7804-2019-18-4-51-56.
- Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 556–565. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- McAnena P, Lowery A, Kerin MJ. Role of micro-RNAs in breast cancer surgery. *Br J Surg*. 2018; 105 (2): e19–e30. DOI: 10.1002/bjs.10790.
- Benatti M, Montagnana M, Danese E, Paviati E, Giudici S, Franchi M, Lippi G. Evaluation of miR-203 Expression Levels and DNA Promoter Methylation Status in Serum of Patients with Endometrial Cancer. *Clin Lab*. 2017; 63 (10): 1675–1681. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170421.
- Gaetano Santulli. Editor microRNA: Basic Science From Molecular Biology to Clinical Practice 2015. 267p Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 556–565. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- Khoradadmehr M, Shahbazi R, Ezzati H, Jigari-Asl F, Sadreddini S, Baradaran B. Key microRNAs in the biology of breast cancer: emerging evidence in the last decade. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (6): 8316–8326. DOI: 10.1002/jcp.27716.
- Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics*. 2015; 5 (10): 1122–43. DOI: 10.7150/tno.11543.
- Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler SH, Kokolus SH, Longacre M. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 14(10): 21087–21113. DOI: 10.3390/ijms141021087.
- Логинов В. И., Рыков С. В., Фридман М. В., Брага Э. А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез (обзор). *Биохимия*. 2015. Т. 80, № 2. С. 184–203.
- Zhao G, Guo Y, Chen Z, Wang Y, Yang C, Dudas A, Du Z, Liu W, Zou Y, Zabo E, Lee SC, Sims M, Gu W, Tillmanns T, Pfeffer LM, Tigyi G, Yue J. miR-203 Functions as a Tumor Suppressor by Inhibiting Epithelial to Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2015; 7 (2): 34–43.
- Obayashi M, Yoshida M, Tsunematsu T, Ogawa I, Sasahira T, Kuniyasu H, Imoto I, Abiko Y, Xu D, Fukunaga S, Tahara H, Kudo Y, Nagao T, Takata T. microRNA-203 suppresses invasion and epithelial-mesenchymal transition induction by targeting NAK1 in head and neck cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (7): 8223–39. DOI: 10.18632/oncotarget.6972.
- Benatti M, Montagnana M, Danese E, Paviati E, Giudici S, Franchi M, Lippi G. Evaluation of miR-203 Expression Levels and DNA Promoter Methylation Status in Serum of Patients with Endometrial Cancer. *Clin Lab*. 2017; 63 (10): 1675–1681. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170421.
- Yan JW, Lin JS, He XX. The emerging role of miR-375 in cancer. *Int J Cancer*. 2014; 135 (5): 1011–8. DOI: 10.1002/ijc.28563.
- Pronina IV, Loginov VI, Burdenniy AM, Fridman MV, Senchenko VN, Kazubskaya TP, Kuzhinskii NE, Dmitriev AA, Braga EA. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene*. 2017; 604: 1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018.
- Madhavan D, Peng C, Wallwiener M, Zucknick M, Nees J, Schott S, Rudolph A, Riethdorf S, Trump A, Pantel K, Sohn C, Chang-Claude J, Schneeweiss A, Burwinkel B. Circulating miRNAs with prognostic value in metastatic breast cancer and for early detection of metastasis. *Carcinogenesis*. 2016; 37 (5): 461–70. DOI: 10.1093/carcin/bgw008.
- Manzanarez-Ozuna E, Flores LD, Gutiérrez-López E, Cervantes D, Juárez P. Model based on GA and DNN for prediction of miR-Smad7 expression regulated by miRNAs in breast cancer. *Theor Biol Model*. 2018; 15 (1): 24. DOI: 10.1186/s12976-018-0095-8.
- Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arai S, Imoto I, Inazawa J. MiR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010; 31, 766–776.
- Song G, Wang L. A conserved gene structure and expression regulation of miR-433 and miR-127 in mammals. *PLoS One*. 2009; 4 (11): e7829. DOI: 10.1371/journal.pone.0007829.
- Ferguson NL, Bell J, Heide R, Lee S, Vanmeter S, Duncan L, Munsey B, Panella T, Orucovic A. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J*. 2013; 19 (1): 22–30. DOI: 10.1111/tbj.12059.
- Loginov VI, Pronina IV, Burdenniy AM, Filippova EA, Kazubskaya TP, Kuzhinskii NE, Utkin DO, Khodyrev DS, Kuzhinskii NE, Dmitriev AA, Braga EA. Novel miRNA genes deregulated by aberrant methylation in ovarian carcinoma are involved in metastasis. *Gene*. 2018 Jul 1; 662: 28–36. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.005.
- Pronina IV, Loginov VI, Burdenniy AM, Fridman MV, Senchenko VN, Kazubskaya TP, Kuzhinskii NE, Dmitriev AA, Braga EA. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene*. 2017; 604: 1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018.
- Zhao X, Duan Z, Liu X, Wang B, Wang X, He J, Yao Z, Yang J. MicroRNA-127 is downregulated by Tudor-SN protein and contributes to metastasis and proliferation in breast cancer cell line MDA-MB-231. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013; 296 (12): 1842–9. DOI: 10.1002/ar.22823.
- Sareyeldin RM, Gupta I, Al-Hoshimi I, Al-Thawadi HA, Al-Farsi HF, Vranic S, Al-Moustafa AE. Gene Expression and miRNAs Profiling: Function and Regulation in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (5). pii: E646. DOI: 10.3390/cancers11050646.
- Kim KC, Yun J, Son DJ, Kim JY, Jung JK, Choi JS, Kim YR, Song JK, Kim SY, Kang SK, Shin DH, Roh YS, Han SB, Hong JT. Suppression of metastasis through inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1. *Theranostics*. 2018; 8 (16): 4409–4428. DOI: 10.7150/tno.26467.
- Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tsuyada A, Ninuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Oct; 7 (10): 1002–10.
- Nie J, Jiang HC, Zhou YC, Jiang B, He WJ, Wang YF, Dong J. MiR-125b regulates the proliferation and metastasis of triple negative breast cancer cells via the Wnt/β-catenin pathway and EMT. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019; 83 (6): 1062–1071. DOI: 10.1080/09186451.2019.1584521.
- Filippova EA, Loginov VI, Pronina IV, Khodyrev DS, Burdenniy AM, Kazubskaya TP, Braga EA. A Group of Hypermethylated miRNA Genes in Breast Cancer and Their Diagnostic Potential. *Mol Biol (Mosk)*. 2019; 53 (3): 421–429. DOI: 10.1134/S0026898419030054.
- Wang S, Huang J, Lyu H, Lee CK, Tan J, Wang J, Liu B. Functional cooperation of miR-125a, miR-125b, and miR-205 in enflorin-induced downregulation of erbB2/erbB3 and apoptosis in breast cancer cells. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e556. DOI: 10.1038/cddis.2013.79.
- Zhang W, Chen JH, Shan T, Aguilera-Barrantes I, Wang LS, Huang TH, Rader JS, Sheng X, Huang YW. miR-137 is a tumor suppressor in endometrial cancer and is repressed by DNA hypermethylation. *Lab Invest*. 2018 Nov; 98 (11): 1397–1407. DOI: 10.1038/s41374-018-0092-x.
- Zhao Y, Li Y, Lou G, Zhao L, Xu Z, Zhang Y, He F. MiR-137 targets estrogen-related receptor alpha and impairs the proliferative and migratory capacity of breast cancer cells. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e39102.
- Virba L, Muñoz-Rodríguez JL, Stämpfer M, R. Futscher B. W. miRNA Gene Promoters Are Frequent Targets of Aberrant DNA Methylation in Human Breast Cancer. *PLoS One*. 2013; 8, e54398.
- Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tsuyada A, Ninuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Oct; 7 (10): 1002–10.
- Stepanovskiy R, Kupcinskis J, Langner C, et al. Epigenetic silencing of miR-137 is a frequent event in gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2016; 55: 376–386.
- Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, Fraga M, F., Cerrato C., Setién F., Casado S., Suarez-Gauthier A., Sanchez-Cespedes M., Gil A., Spiteri I., Das P. P., Caldas C., Miska E., Esteller M. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. *Cancer Res*. 2007; 67, 1424–1429.
- Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arai S, Imoto I, Inazawa J. MiR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010; 31, 766–776.
- Peixoto A, Relvas-Santos M, Azevedo R, Santos LS, Ferreira JA. Protein Glycosylation and Tumor Microenvironment Alterations Driving Cancer Hallmarks. *Front Oncol*. 2019; 9: e380. DOI: 10.3389/fonc.2019.00380.
- Li W, Zang W, Liu P, et al. (2014) MicroRNA-124 inhibits cellular proliferation and invasion by targeting Ets1 in breast cancer. *Tumour Biol*. 35 (11): 10897–10904.
- Wu Z, Huang W, Chen B, et al. (2017) Up-regulation of miR-124 inhibits invasion and proliferation of prostate cancer cells through mediating JAK-STAT3 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 21 (10): 2338–2345.
- Ji H, Song M, Liu F, Ai N, Geng C. miR-124 regulates EMT based on ZEB2 target to inhibit invasion and metastasis in triple-negative breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2019 Apr; 215 (4): 697–704. DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.039.
- Yuan L, Li S, Zhou Q, Wang D, Zou D, Shu J, Huang Y. MiR-124 inhibits invasion and induces apoptosis of ovarian cancer cells by targeting programmed cell death 6. *Oncol Lett*. 2017 Dec; 14 (6): 7311–7317. DOI: 10.3892/ol.2017.17157.
- Tang X, Muniapalan L, Tang G, Özcan S. Identification of glucose-regulated miRNAs from pancreatic [beta] cells reveals a role for miR-30d in insulin transcription. *RNA*. 2009; 15, 287–293.
- Finnerty J. R., Wang W. X., Hébert S. S., Wilfred B. R., Mao G., Nelson P. T. The miR-15/107 group of microRNAs: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases. *J. Mol. Biol*. 2010; 402, 491–509.
- Ladeiro Y., Couchy G., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Pelletier L., Rebouissou S., Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology*. 2008; 47, 1955–1963.
- Datta J., Smith A., Lang J. C., Islam M., Dutt D., Teknos T. N., Pan Q. microRNA-107 functions as a candidate tumor-suppressor gene in head and neck squamous cell carcinoma by downregulation of protein kinase C. *Oncogene*. 2012; 31, 4045–4053.
- Inoue T., Iinuma H., Ogawa E., Inaba T., Fukushima R. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer. *Oncol. Rep.*. 2012; 27, 1759–1764.
- Pallasch C. P., Patz M., Park Y. J., Hagist S., Eggle D., Claus R., Debey-Pascher S., Schulz A., Frenzel L. P., Claassen J., Kutsch N., Krause G., Mayr C., Rosenwald A., Plass C., Schulte J. L., Hallek M., Wendtner C. M. miRNA deregulation by epigenetic silencing disrupts suppression of the oncogene *PLAG1* in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114, 3255–3264.

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Талипов О.А., Чулкова С.В., Логинов В.И., Снеговая А.В., Винокуров М.Г., Казakov А.М., Хагазеева М.Н., Бердова Ф.К. МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020; 8(12): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-12-15>

For citation: Ryabchikov D.A., Voronnikov I.K., Talipov O.A., Chulkova S.V., Loginov V.I., Snegovaya A.V., Vinokurov M.G., Kazakov A.M., Khagazheeva M.N., Berdova F.K. MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer. *Medical alpha-bet*. 2020; 8(12): 12–15 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-12-15>





Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

Отель «Ренессанс Москва Монарх Центр» (г. Москва, 30–31 января 2020)

30 и 31 января 2020 года состоялась большая конференция крупнейшего в России профессионального онкологического сообщества RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), посвященная раку молочной железы. На сегодняшний день рак молочной железы является вторым в мире по частоте раком (11,9%), уступая по распространенности только раку легкого (13%).

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из лидирующих причин смерти среди женщин в возрасте 40–55 лет. Согласно заявленной декларации, основной целью деятельности Российского общества клинической онкологии является объединение усилий онкологов и специалистов смежных отраслей (радиологов, патоморфологов, фармацевтов, специалистов диагностических служб, исследователей в области изучения биологических свойств новообразований и т.д.).

Абсолютную приверженность этой цели и продемонстрировала состоявшаяся конференция. На многочисленных симпозиумах были представлены новые маркеры современной морфологической диагностики рака молочной железы, подняты сложные вопросы комплексного лечения,

комбинированного применения лучевой терапии с химио- и иммунотерапией, рассмотрены различные аспекты ПЭТ-КТ-диагностики, реабилитации, хирургического лечения, в том числе и молекулярно нацеленной хирургии, вопросы скрининга РМЖ. Современная медицина позволяет диагностировать онкологические заболевания, в частности РМЖ, на ранних стадиях. Благодаря этому 5-летняя выживаемость у женщин со своевременно диагностированным РМЖ составляет более 95%. Но по-прежнему актуальной и окончательно не решенной остается проблема лечения метастатического РМЖ. Целью лечения таких пациенток является увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества за счет купирования симптомов, обусловленных опухолевым ростом. Хорошо известно, что стандартная химиотерапия зачастую сопряжена с выраженной токсичностью, поэтому особого внимания заслуживает симпозиум компании Pierre Fabre, на котором обсуждались вопросы использования метрономного режима химиотерапии.

Метрономная терапия (МТ) представляет собой регулярное, через определенные короткие промежутки времени (дни, недели), введение или прием препаратов в низких дозах на протяжении длительного периода времени. В доклинических исследованиях данный метод лечения показал многогранное действие на опухоль – прямое цитотоксическое, антиангиогенное и иммунное. При этом наибольшее распространение в клинической практике этот подход получил при лечении больных метастатическим РМЖ.

Симпозиум открыл один из ведущих отечественных специалистов в области лекарственной терапии злокачественных опухолей – заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), доктор медицинских наук, профессор Сергей Алексеевич Тюляндин.





Кандидат медицинских наук *Мона Александровна Фролова* (НМИЦ им. Н. Н. Блохина) рассказала о первых результатах отечественного многоцентрового исследования MetRONavT. Целью исследования является изучение эффективности и безопасности препарата Навельбин (капсулы) при применении в качестве первой линии терапии в метрономном режиме у пациенток с метастатическим гормонозависимым

HER2-негативным РМЖ. Необходимость такого исследования, особенно в условиях стабильной клинической ситуации, продиктована актуальностью поиска малотоксичных пероральных режимов химиотерапии. Метрономный режим терапии винорелбином предполагает пероральный прием 50 мг три раза в неделю. К преимуществам метрономного режима относят в первую очередь улучшение профиля токсичности, что позволяет проводить терапию длительное время, а также возможность назначения препарата больным с выраженной сопутствующей патологией, в том числе и лицам старших возрастных групп. Винорелбин, являясь полусинтетическим производным одного из алкалоидов барвинка розового – винбластина, подобно ему блокирует митоз клеток на стадии метафазы за счет связывания с белком тубулином. Но помимо прямого цитотоксического действия к дополнительным (а в метрономном режиме – к основным) действиям винорелбина относят подавление ангиогенеза за счет ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, что предотвращает неоваскуляризацию опухоли, а также уменьшение популяции регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных супрессоров. М. А. Фролова привела данные сравнения стандартного и метрономного режимов лечения. В первом случае (по результатам систематического обзора нескольких крупных исследований Cardoso Fatima и соавт., 2016) частота объективных ответов (ЧОО) на терапию составила от 25 до 42 %, а время до прогрессирования (ВДП) заболевания – от 4,2 до 8,2 месяца. А по данным R. Addeo и соавт. (2010), метрономный режим приема винорелбина позволил выбрать его в качестве первой линии терапии у пожилых больных, продемонстрировав ЧОО 38 % и ВДП 6,9–9,1 месяца (медиана – 7,7 месяца), продолжительность жизни составила 13,1–15,9 месяца (медиана – 15,9 месяца). При оценке токсичности у 9 % пациенток выявлена нейтропения III степени, а побочных явлений четвертой степени не отмечено ни у одной больной. М. А. Фролова рассказала также о рандомизированном исследовании II фазы TempoBreast (стартовало в 2016 году, получение результатов ожидается в 2020-м), в котором было запланировано участие 160 пациенток с распространенным и метастатическим РМЖ (HR+ HER–) с рандомизацией в две группы для стандартной терапии винорелбином (пероральный прием 80 мг/м² [первый прием – 60 мг/м²] еженедельно) и терапии в метрономном режиме [50 мг три раза в неделю]. В исследовании принимают участие более 50 исследовательских центров из 10 стран. Винорелбин был предложен в первой линии терапии, первичной конечной точкой является частота контроля заболевания.

Вторичными конечными точками исследования приняты профиль безопасности и качество жизни. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отказа пациента от участия в клиническом исследовании.

Основным содержанием научного сообщения М. А. Фроловой было представление первых результатов клинического исследования (КИ) MetRONavT. Отечественное многоцентровое проспективное нерандомизированное несравнительное исследование MetRONavT (разрешение Минздрава РФ № 608 от 05.12.2018) предполагает оценку эффективности и безопасности препарата Навельбин в первой линии химиотерапии в метрономном режиме у пациенток с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ. Монотерапия в метрономном режиме – это прием 50 мг Навельбина (в капсулах) три раза в неделю (в 1-й, 3-й и 5-й дни каждой недели) непрерывно. Среди критериев включения особо выделены ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев, не менее 12 месяцев с момента окончания предшествующей адьювантной или неоадьювантной химиотерапии, наличие признаков прогрессирования заболевания после одной или более линий гормонотерапии по поводу метастатического рака. На сегодняшний день в исследование включены семь пациенток, средний возраст – 61 год (47–74 лет), с поражением от 1 до 4 органов (медиана – 2), из них висцеральные метастазы выявлены у 57,1 %. Все больные прошли 1–3 предшествующих линий ГТ, в том числе у 42,8 % были использованы ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6. Оценка эффективности и безопасности проводилась после 2–5 курсов Навельбина (медиана – 3). Стабилизация отмечена у 2 из 7 пациенток (28,6 %). У такого же количества больных выявлено прогрессирование заболевания. Частичная регрессия – у 1 (14,2 %) пациентки, у 2 больных ответ пока не был оценен. Обращает на себя внимание отсутствие побочных явлений у большинства пациенток: только у одной больной зарегистрирована нейтропения IV степени. Исследование в настоящее время продолжается.



Выступление кандидата медицинских наук *Вячеслава Андреевича Чубенко* из Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи было посвящено вопросам изучения и преимуществ метрономного режима дозирования, обзору различных схем и комбинаций. В форме вопросов и ответов Вячеслав

Андреевич подробно рассказал о теоретических предпосылках метрономной терапии, ее клинической эффективности и перспективных направлениях. В настоящее время активно изучается применение в метрономном режиме различных групп цитостатиков. К сожалению, оптимальная биологическая доза и режим введения не установлены. Выбор лекарственных средств пока осуществляется эмпирически без каких-либо маркеров чувствительности. Перспективные направления развития МТ связаны с изучением метаболизма опухоли (ингибиторы аргинина)

и возможностей эпигенетической терапии (HDAC), а также комбинаций низких доз цитостатиков с таргетной терапией.

Почему, несмотря на достигнутые успехи, сохраняются трудности в выборе эффективной терапии? Это обусловлено исходной гетерогенностью опухоли, формированием лекарственной устойчивости и селекцией резистентных клонов, наличием генетических и эпигенетических факторов, обуславливающих резистентность. В. А. Чубенко, дав определение метрономной терапии, подчеркнул, что ее целью является увеличение общей выживаемости больных неизлечимыми диссеминированными солидными опухолями.

Докладчик коснулся истории развития метрономной терапии, которая ведет свой отсчет с 1991 года, когда впервые R. S. Kerbel в журнале *Bio Essays* дал теоретическое обоснование антиангиогенному эффекту цитотоксической химиотерапии, в основе которого лежит прямое воздействие на эндотелий сосудов. Автор предположил, что делящиеся эндотелиоциты во вновь образуемых сосудах опухоли так же должны быть чувствительны к химио-терапевтическим агентам, как и другие клетки организма, находящиеся в пролиферирующем состоянии. В 2000 году опубликованы первые два доклинических исследования, подтверждающие эффективность повторяющейся низкодозовой химиотерапии (Klement *et al.*; Browder *et al.*). А собственно термин «метрономная химиотерапия» был впервые введен в 2000 году D. Hanahan в *Journal of Clinical Investigation*. Вячеслав Андреевич подробно описал механизм действия метрономной терапии, который заключается в активации антиангиогенных и снижении экспрессии ангиогенных факторов. В частности, повышаются уровни экспрессии THBS-1 и эндостатина, и подавляется экспрессия CECs, блокируются EPC-е. Вторым механизмом является повышение цитотоксической активности иммунных эффекторных клеток и модуляция MDSC. В итоге происходит ингибирование регуляторного белка HIF-1 α и модуляция клональной эволюции, тем самым осуществляется контроль над канцерогенезом.

Ангиогенез в опухоли представляет собой сложный многофакторный процесс. Нарушение одного или нескольких звеньев этого процесса препаратами, связывающими микротрубочки, препятствует образованию и сохранению сосудов опухоли.

Для выбора оптимальной схемы лечения необходимо ответить на вопросы: сколько (доза)? когда (режим, интервал, время назначения)? как (в какой последовательности)? Если комбинация, то с чем?

Если оценивать стандартную терапию, например цитостатиками, по антиангиогенному эффекту, то видно присутствие этого эффекта только при максимальной концентрации цитостатиков в крови, а при снижении концентрации обратно пропорционально увеличивается рост сосудов. При метрономном режиме приема винорелбина работами Leveque *et al.*, Briasoulis *et al.* по оценке фармакокинетики продемонстрированы ее линейный характер и постоянство концентрации винорелбина в сыворотке крови с 14-го дня лечения без дальнейшего накопления на протяжении нескольких месяцев, поскольку его период полувыведения составляет 40 часов. В современной литературе метрономный режим дозирования является одним

из самых часто изучаемых. Мета-анализ, включающий 22 клинических исследования и 1360 пациентов (Lui *et al.*, 2017), продемонстрировал сопоставимую эффективность и менее выраженную токсичность метрономного режима в качестве монотерапии в сравнении со стандартной, в том числе комбинированной терапией. Но, как отметил Вячеслав Андреевич, клинические исследования следует оценивать критично из-за ряда их недостатков в виде неоднородности включенных пациентов, эмпирического выбора цитостатиков и режима терапии, разных конечных точек исследования. Говоря о преимуществах винорелбина, нужно отметить его высокую биодоступность при пероральном приеме, возможность приема более низких доз (40–30 мг) без снижения эффективности у пожилых пациентов, а также возможность использования в комбинированной терапии. Именно поэтому винорелбин включен в российские и международные клинические рекомендации.



В завершение симпозиума на конкретных клинических примерах, представленных доктором медицинских наук Мариной Борисовной Стениной (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина), еще раз была показана эффективность метрономного режима приема винорелбина в капсулах у пациенток с метастатическим РМЖ в виде быстрого купирования симптомов заболевания (лихорадки)

у одной больной и длительного, в течение полутора лет, контроля болезни у второй больной при отсутствии симптомов токсичности и хорошем качестве жизни. М. Б. Стенина особо подчеркнула, что обе пациентки получали винорелбин в капсулах в качестве далеко не первой линии в связи с недоступностью препарата на тот момент, однако имеющиеся данные и собственный опыт позволяют рекомендовать медицинскому сообществу назначение такого варианта лечения как можно раньше, тем более что пероральная лекарственная форма винорелбина стала более доступной.

Подводя итоги, профессор С. А. Тюляндин подчеркнул, что клинические исследования по метрономной терапии должны продолжаться, возможности помощи тяжелым пациентам есть, поэтому этот вид терапии должен изучаться в клинических исследованиях и может широко внедряться в практическую медицину после их успешного завершения.

Материал подготовлен С. В. Левченко



Значение биохимических маркеров в рутинной онкологической практике (по материалам клинических рекомендаций)



А. А. Маркович

А. А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹
Н. В. Любимова, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической биохимии¹
Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
С. Г. Багрова, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
Н. С. Бесова, к.м.н., в.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
Г. С. Емельянова, ассистент кафедры онкологии ФПДО²
В. А. Горбунова, д.м.н., проф., в.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹
Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1^{1, 3, 4}



Е. В. Артамонова

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁴Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Importance of biochemical markers in routine oncological practice (according to materials of clinical recommendations)

A. A. Markovich, N. V. Lyubimova, E. I. Kovalenko, S. G. Bagrova, N. S. Besova, G. S. Emelyanova, V. A. Gorbunova, E. V. Artamonova
 National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow State University of Medicine and Dentistry
 n.a. A. I. Evdokimov, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical
 Institute n.a. M. F. Vladimirovsky; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность. Сложность диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) обусловлена такими факторами, как гетерогенность самих опухолей, различная локализация опухолевого процесса, наличие тяжелых гормональных синдромов. В диагностическом поиске особое место отведено исследованию биохимических маркеров, которые условно подразделяются на универсальные и специфические. **Материалы и методы.** Хромогранин А (ХгА) – универсальный маркер, который в большинстве случаев идентифицирует опухоли нейроэндокринной природы и характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. Панкреатический полипептид (ПП) и нейронспецифическая енолаза (НСЕ) определяются дополнительно к ХгА при опухолях поджелудочной железы и при низкодифференцированных формах нейроэндокринного рака. Специфические маркеры серотонин в сыворотке крови и 5-гидроксининдолуксусная кислота (5-ГИУК) – его метаболит в суточной моче являются общепризнанными специфическими маркерами для диагностики карциноидного синдрома. Другие специфические маркеры, такие как гастрин, инсулин, глюкагон и другие, ассоциированы с определенными гиперфункциональными синдромами и исследуются для подтверждения наличия синдромов. В статье представлены обобщенные рекомендации по использованию биохимических маркеров с учетом имеющихся клинических признаков, синдромов и типов НЭО. Пациентам с установленным диагнозом НЭО для наблюдения за течением опухолевого процесса и оценки эффективности лечения рекомендуется определение биохимических маркеров, базальные уровни которых были повышены. При этом отмечается необходимость стандартизации сроков обследования. Для более точного мониторинга и интерпретации данных серийные исследования маркеров должны выполняться с использованием одинаковых тест-систем на базе одной специализированной лаборатории.

Ключевые слова: биохимические маркеры, диагностика, мониторинг, универсальные, специфические, синдромы, специализированная лаборатория.

Summary

Background. The diagnostics of neuroendocrine tumors (NET) is complex due to many factors such as the heterogeneity of the tumors themselves, different localization of the tumor process, and the presence of severe hormonal syndromes. A special place in the diagnostic search is given to the study of biochemical markers which are conditionally divided into universal and specific ones. **Materials and methods.** Chromogranin A (CGA) is a universal marker that in most cases identifies tumors of a neuroendocrine nature and is characterized by the best combination of diagnostic sensitivity and specificity. Pancreatic polypeptide (PP) and neuron-specific enolase (NSE) are determined in addition to CGA in pancreatic tumors and in low-grade forms of neuroendocrine cancer. Specific markers, serum serotonin and its metabolite in daily urine 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIUA), are the generally recognized specific markers for diagnosing of carcinoid syndrome. Other specific markers such as gastrin, insulin, glucagon, and others, are associated with certain hyperfunctional syndromes and are being investigated to confirm their presence. The article presents generalized recommendations for the use of biochemical markers, taking into account the existing clinical signs, syndromes, and types of NETs. To monitor the course of the tumor process and evaluate the effectiveness of treatment in patients with an established diagnosis of NET, it is recommended to determine the biochemical markers with increased basal levels. At the same time, there is a need to standardize the survey timing. For more accurate monitoring and interpretation of data, serial marker studies should be performed with the same test systems used in the same specialized laboratory.

Key words: biochemical markers, diagnostics, monitoring, universal, specific, syndromes, specialized laboratory.

Несмотря на развитие и популяризацию знаний о природе и особенностях течения нейроэндокринных опухолей (НЭО), усовершенствование технических возможностей инструментальных методов визуализации, большинство пациентов с первичными НЭО традиционно остаются в своеобразной серой зоне упущенных возможностей, где между появлением первых симптомов заболевания и выявлением опухоли имеется весьма значительный временной промежуток (в среднем 7–9 лет), в течение которого происходит генерализация опухолевого процесса, развитие тяжелых, часто необратимых, осложнений заболевания на фоне синдромов, связанных с гиперпродукцией биологически активных веществ. Собраны многочисленные данные о том, что более 50 % заболевших на момент постановки диагноза уже имеют множественные метастазы, наиболее часто локализующиеся в печени, а у трети пациентов имеются карциноидный и другие синдромы, существенно негативно влияющие на качество и продолжительность жизни.

При развитии метастатической болезни наиболее часто встречается карциноидный синдром, который сопровождает развитие примерно 20 % высокодифференцированных опухолей тощей или подвздошной кишки. Карциноидный синдром характеризуется развитием хронической диареи, абдоминальными болями, приливами, тахикардией, гиперемией лица и другими менее значимыми симптомами. Реже карциноидный синдром наблюдается при опухолях поджелудочной железы, желудка и очень редко встречается при НЭО прямой кишки. Возникновение карциноидного синдрома в большинстве случаев ассоциируется с метастазами в печень и секрецией вазоактивных соединений (серотонин, гистамин, тахикинины и др.). Однако у части больных карциноидный синдром может развиваться при отсутствии метастазов в печени, протекая годами и являясь предшественником обнаружения опухолевого процесса.

Длительное течение карциноидного синдрома имеет ряд осложнений, наибольшую опасность из которых представляют формирование карциноидного сердца или развитие карциноидного криза.

Также особенности клинического течения функционирующих опухолей могут быть связаны с наличием симптомов и синдромов, обусловленных секрецией различных пептидных гомонов в зависимости от типа опухоли: гастринома, инсулинома, ВИПома, соматостатинома, глюкагонома и др.

В клинической картине некоторых НЭО нередко наблюдается ряд паранеопластических синдромов, таких как периферическая нейропатия, проксимальная миопатия, синдром Ламберта-Итона, эктопическая секреция АКТГ, развитие Кушинг-подобного синдрома и др., которые могут сопровождать течение НЭО легких и тимуса, реже – поджелудочной железы.

В настоящее время в клинической практике используется значительный арсенал биохимических маркеров, исследование которых возможно как в первичной, так и дифференциальной диагностике при подозрении на НЭО, а также при дальнейшем мониторинге уже установленного заболевания с целью оценки эффекта лечебных мероприятий.

Биохимические маркеры в диагностике НЭО

Биохимические маркеры, используемые для ранней диагностики НЭО, в зависимости от практической значимости условно разделяются на универсальные и специфические.

При этом в группу универсальных маркеров входят соединения, гиперсекреция которых не приводит к развитию клинической симптоматики, тогда как специфические маркеры ассоциированы с определенными гиперфункциональными синдромами.

Универсальные маркеры – агенты, которые при первичном обследовании позволяют подтвердить заболевание, предположить распространенность, биологическую активность опухоли и выявить осложнения.

Универсальные маркеры

Хромогранин А (ХгА). Основным маркером НЭО признан универсальный маркер хромогранин А (ХгА), который в большинстве случаев идентифицирует опухоли нейроэндокринной природы и характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности. Хромогранин А определяется в сыворотке крови при всех типах НЭО. Повышение ХгА характерно в равной степени для функционирующих и нефункционирующих опухолей, для спорадических новообразований и при генетическом синдроме множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типа I. По некоторым данным, точность маркера достигает 90–100 % в диагностике опухолей ЖКТ и поджелудочной железы, особенно при распространенном характере процесса.

Панкреатический полипептид (ПП). Определяется при нефункционирующих локализованных опухолях поджелудочной железы в целях повышения точности диагностики. Дополнительно к ХгА рекомендуется исследование ПП в плазме крови, который входит в группу универсальных маркеров как продукт секреции ПП-клеток.

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Определение НСЕ в сыворотке крови рекомендуется при низкодифференцированных опухолях легких и тимуса, а также при мелкоочаговых формах нейроэндокринного рака других локализаций.

Специфические маркеры

Серотонин и 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК). Биогенный амин серотонин в сыворотке крови и его метаболит в суточной моче 5-ГИУК являются общепризнанными специфическими маркерами для диагностики карциноидного синдрома. Уровень серотонина плазмы крови зависит от локализации, размеров и степени дифференцировки опухоли. Серотонин секретируется большинством опухолей тонкой и подвздошной кишки, НЭО проксимального отдела толстой кишки (около 70 %) и в меньшей степени – желудка (10–35 %). Серотонин (и его метаболит

Таблица
Биохимические маркеры при различных клинических проявлениях НЭО

Тип опухоли (синдром)	Основные клинические признаки соответствующего синдрома	Рекомендуемые исследования
Карциноидный синдром	Сосудистые реакции, диарея, бронхиальная обструкция, гипертонические кризы	ХгА, серотонин, экскреция 5-ГИУК, гистамин, ВИП, pro-BNP
Инсулинома	Частые приступы гипогликемии натощак и в утренние часы, купируемые приемом сахара или введением глюкозы	Инсулин, С-пептид, кортизол, глюкоза в условиях суточного голодания, проинсулин, ХгА, глюкагон, ПП в плазме крови, уровень гликемии
Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)	Язвенная болезнь агрессивного течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея, стеаторея	ХгА, базальный и стимулированный уровень гастрина, инсулин, глюкагон, ПП в плазме крови, базальная и стимулированная кислотность желудочного сока
ВИПома (синдром Вернера-Моррисона)	Интерmittирующая или постоянная водная диарея с большим объемом каловых масс, гипокалиемия, гипоахлоргидрия, снижение массы тела	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, ПП в плазме крови, кислотность желудочного сока, объем стула, электролиты сыворотки крови и стула
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, поражения слизистых оболочек, снижение массы тела, анемия	ХгА, глюкагон, ПП, инсулин в плазме крови, аминокислоты, гематологический анализ
Соматостатинома	Холелитиаз, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, диспепсия, ахлоргидрия, анемия, диарея (стеаторея)	ХгА, соматостатин, ПП в плазме крови, кислотность желудочного сока, гематологический анализ
ФХЦ	Постоянная или пароксизмальная артериальная гипертензия, аритмия, диспепсия, сахарный диабет, одышка	ХгА, метанефрин, норметанефрин
МРЩЖ	Приливы, диспепсия, диарея	ХгА, кальцитонин

5-ГИУК) являются маркерами кардиального и перитонеального фиброзов, развивающихся при карциноидном синдроме.

Гастрин. Определение гастрина в сыворотке крови применяется для диагностики синдрома Золлингера-Эллисона, который развивается при гиперсекреции гастрина клетками гастриномы различной локализации (поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, реже желудок). При гипергастринемии более 1000 пг/мл необходимо определение кислотности желудочного сока для подтверждения диагноза гастриномы. При повышении уровней гастрина и ХгА должен быть исключен аутоиммунный либо атрофический гастрит, а также хеликобактерная инфекция.

Инсулин и С-пептид для диагностики инсулиномы рекомендуется определять в сыворотке крови натощак с одновременной регистрацией гликемии. При гликемии менее 2,2 ммоль/л любые измеряемые количества инсулина подтверждают диагноз. С-пептид – более чувствительный маркер, повышающий эффективность диагностики инсулиномы.

Глюкагон – пептидный гормон, определяемый в плазме крови при диагностике глюкагономы. Уровень гормона более 1000 пг/мл является биохимическим диагнозом глюкагономы.

Вазоинтестинальный пептид (ВИП) рекомендуется определять в плазме крови пациентов с клиникой обильной водной диареи. Уровни маркера более 800–1000 пг/мл при соответствующей клинической картине подтверждают гиперфункциональный синдром Вернера-Моррисона, развивающегося при редких опухолях поджелудочной железы – ВИПомах.

Соматостатин определяется в плазме крови для уточнения типа НЭО поджелудочной железы. Уровни пептида более 800–1000 пг/мл при снижении уровней инсулина и глюкагона свидетельствуют о наличии соматостатиномы.

Гистамин в плазме крови рекомендуется определять при диагностике карциноидного синдрома. Гиперсекреция биогенного амина характерна для НЭО легких и желудка.

Кальцитонин является важнейшим маркером диагностики и мониторинга медуллярного рака щитовид-

ной железы (МРЩЖ). Определение кальцитонина в сыворотке крови рекомендуется проводить с использованием высокочувствительных автоматизированных иммунохемилюминесцентных методов. Базальный уровень кальцитонина более 100 пг/мл является биохимическим критерием МРЩЖ.

Катехоламины. Для диагностики феохромоцитомы и паранганглиомы рекомендуется исследование их более стабильных метаболитов (метанефрин, норметанефрин) в суточной моче.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) определяется в сыворотке крови для диагностики гиперпаратиреоза в рамках синдрома МЭН-1.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) в плазме крови в комплексе с анализом кортизола (в сыворотке крови или суточной моче) используется для диагностики паранеопластического АКТГ-эктопического синдрома.

N-концевой мозговой натрий-уретический пропептид (pro-BNP) определяется в сыворотке крови для выявления карциноидного кардиофиброза (карциноидной болезни сердца). Пациентам с карциноидным синдро-



Рисунок 1. Рекомендации по мониторингу маркеров.

мом и повышенными уровнями серотонина и 5-ГИУК рекомендуется определение pro-BNP как раннего маркера кардиофиброза, которое должно проводиться ежегодно в целях своевременного выявления карциноидной болезни сердца. Высокие уровни pro-BNP является основанием для назначения эхокардиографического исследования.

Согласно большинству клинических рекомендаций различных экспертных групп, диагноз функционирующей опухоли требует обязательного подтверждения ги-

перфункционального синдрома на основе исследования панели биохимических маркеров НЭО. В табл. представлены обобщенные рекомендации по использованию биохимических маркеров с учетом имеющихся клинических признаков, синдромов и типа НЭО.

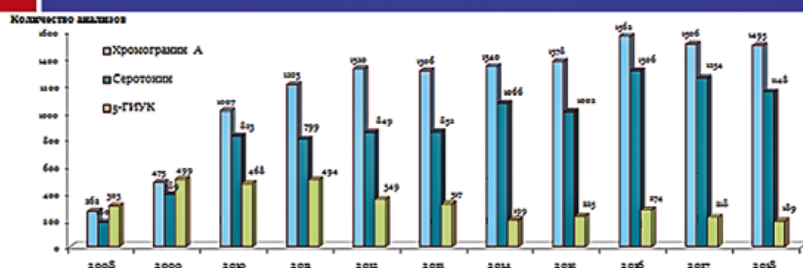
Биохимические маркеры в мониторинге НЭО

Пациентам с установленным диагнозом НЭО для наблюдения за течением опухолевого процесса и оценки эффективности лечения рекомендуется определение био-

химических маркеров, базальные уровни которых были повышены. При этом отмечается необходимость стандартизации сроков обследования с учетом данных предыдущих исследований, в том числе анализа базальных уровней на первых этапах обследования до начала каких-либо видов лечения (хирургического, лучевого, химио- и биотерапевтического). Определение биохимических маркеров, наряду с инструментальными методами обследования, рекомендовано проводить в течение первого года каждые 3 месяца. При стабильном течении болезни периодичность инструментального обследования сокращается, тогда как биохимическое обследование проводится каждые 3 месяца, как и ранее. В случае усиления специфической симптоматики, появления новых симптомов, при клиническом подозрении на прогрессирование частота биохимического обследования увеличивается.

Сроки наблюдения также зависят от локализации, типа и статуса опухоли. Сокращение интервала между обследованиями рекомендовано при высокой степени злокачественности опухоли, большом размере опухоли, распространенности процесса (поражение печени более 30 %, метастазы в легких и костях), агрессивном течении с прогрессированием в ближайшие нескольких месяцев, тяжелых неконтролируемых эндокринных синдромах, потере массы тела, а также при уровнях ХгА, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз. Рекомендации по мониторингу маркеров представлены на рис. 1.

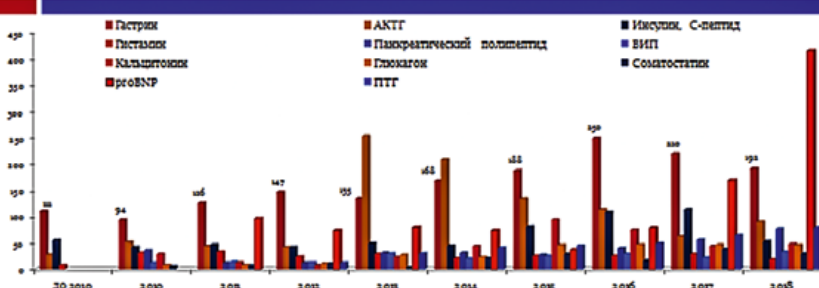
Количество анализов маркеров НЭО, выполненных в лаборатории клинической биохимии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина



Количество анализов маркеров НЭО выросло с 300 (ХгА и серотонин) в 2008г. до 1500 в 2018г. Сформирована база данных (более 800 пациентов)

Рисунок 2. Наиболее часто используемые маркеры в диагностике НЭО.

Количество анализов маркеров НЭО, выполненных в лаборатории клинической биохимии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина



В 2009-2010 годах была сформирована методическая база для исследования широкого спектра биохимических маркеров, которые в соответствии с типом НЭО и особенностями клинической картины назначаются дополнительно к ХгА

Рисунок 3. Специфические маркеры, доступные к исследованию в лаборатории НМИЦ онкологии.

Преаналитические и аналитические требования при исследовании маркеров НЭО

При назначении исследования биохимических маркеров НЭО необходимо заранее проинформировать пациента о необходимости их подготовки с учетом определенных лабораторных требований к анализу.

Общие требования

- Забор крови на биохимические маркеры проводится в утренние

часы до выполнения любых диагностических и лечебных мероприятий (в том числе биотерапии) со строгим соблюдением необходимых преаналитических факторов, включая 12-часовое голодание.

- Серийные исследования маркеров должны выполняться с использованием одинаковых тест-систем на базе одной специализированной лаборатории. При переходе на другую тест-систему пациентам должны устанавливаться новые базальные уровни. Результаты и референсные значения, полученные при использовании тест-систем разных производителей, не должны сравниваться.

Специальные требования

- Определение ХгА и гастрин необходимо проводить после отмены ингибиторов протонной помпы (1–2 недели), антагонистов гистаминовых рецепторов второго типа (1–2 дня) до введения аналогов соматостатина.
- Исследование серотонина и 5-ГИУК необходимо проводить после исключения в течение 2–3 суток ряда продуктов питания (бананы, авокадо, сливы, ананасы, баклажаны, помидоры, грецкие орехи, шоколад, кофе), а также лекарственных препаратов (снижают: аналоги соматостатина, аспирин, леводопа, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, имипраимид, кортикотропин, гепарин, изониазид; повышают: парацетамол, кофеин, ацетанилид, фенацетин, резерпин, цисплатин, фторурацил).
- Для определения специфических пептидов (соматостатин, ПП, ВИП, глюкагон) необходимо проводить взятие крови в специальные вакуумные системы с антикоагулянтом и ингибитором протеолитической активности (апротинин).
- Сбор суточной мочи для исследования 5-ГИУК, метанефрина и норметанефрина необходимо

проводить с использованием консерванта (соляная кислота 6N).

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина функционирует специализированная биохимическая лаборатория, которая имеет более чем 15-летний опыт и сформированную собственную научно-практическую базу по диагностике и мониторингу различных видов НЭО. В условиях лаборатории доступно высококвалифицированное исследование биосред для обнаружения и оценки универсальных и специфических маркеров, таких как хромогранин А, НСЕ, серотонин крови и 5-ОИУК мочи (рис. 2).

Также имеется широкий спектр исследований узкоспецифических маркеров, которые можно использовать в дифференциальной диагностике и последующей оценке эффективности лечения редко встречающихся НЭО.

Заключение

В лаборатории биохимии и отделе научно-консультативном НМИЦ онкологии пациенты и специалисты различных медицинских профессий всегда имеют возможность получить квалифицированную консультацию по применению маркеров в практике и интерпретации данных исследований биохимических маркеров.

Перечень рекомендаций по НЭО

Международные рекомендации ENETS

1. O'Toole D., Grossman A., Gross D., DelleFave G., Barkmanova J., O'Connor J., Pape U.F., Plöckinger U.; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2):194–202.
2. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J.Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 98–119.
3. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D.K., Capdevila J., Caplin M.,

Kos-Kudla B., Kwekkeboom D., Rindi G., Klöppel G., Reed N., Kianmanesh R., Jensen R.T. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):153–71.

4. Pavel M., Valle J.W., Eriksson B., Rinke A., Caplin M., Chen J., Costa F., Falkerby J., Fazio N., Gorbounova V., de Herder W., Kulke M., Lombard-Bohas C., O'Connor J., Sorbye H., Garcia-Carbonero R. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):266–280.
5. Kaltsas G., Caplin M., Davies P., Ferone D., Garcia-Carbonero R., Grozinsky-Glasberg S., Hörsch D., Tiensuu Janson E., Kianmanesh R., Kos-Kudla B., Pavel M., Rinke A., Falconi M., de Herder W.W. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):245–254.
6. Oberg K., Couvelard A., Delle Fave G., Gross D., Grossman A., Jensen R.T., Pape U.F., Perren A., Rindi G., Ruszniewski P., Scoazec J.Y., Welin S., Wiedenmann B., Ferone D. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):201–211.
7. Knigge U., Capdevila J., Bartsch D.K., Baudin E., Falkerby J., Kianmanesh R., Kos-Kudla B., Niederle B., Nieveen van Dijkum E., O'Toole D., Pascher A., Reed N., Sundin A., Vulliamis M.P.; Antibes Consensus Conference Participants; ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):310–319.

NCCN

1. Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology – Neuroendocrine Tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2017 February; Version 1. 2017: 1–116.

UKNET

1. Ramage J.K., Davies A.H., Ardill J., Bax N., Caplin M., Grossman A., Hawkins R., McNicol A.M., Reed N., Sutton R., Thakker R., Aylwin S., Breen D., Britton K., Buchanan K., Corrie P., Gillams A., Lewington V., McCance D., Meeran K., Watkinson A.; UKNetwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005; 54(4): iv 1–16.
2. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., Corrie P., Davar J., Davies A.H., Lewington V., Meyer T., Newell-Price J., Poston G., Reed N., Rockall A., Steward W., Thakker R.V., Toubanakakis C., Valle J., Verbeke C. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012 Jan; 61(1):6–32.

NANETS

1. Kunz P.L., Reidy-Lagunes D., Anthony L.B., Bertino E.M., Brendtro K., Chan J.A., Chen H., Jensen R.T., Kim M.K., Klimstra D.S., Kulke M.H., Liu E.H., Metz D.C., Phan A.T., Sippel R.S., Strosberg J.R., Yao J.C.; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013; 42(4): 557–77.
2. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.R., Caplin M., O'Dorisio T.M., Wiseman G.A., Coppola D., Go V.L. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):713–34.

ESMO

1. Oberg K., Hellman P., Kwekkboom D., Jelc S. ESMO Clinical recommendations for diagnostics, therapy and monitoring in neuroendocrine tumors of lungs and thymus. *ESMO* 2007.

Российские рекомендации RUSSCO

1. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова Г.С., Жабина А.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Одинова А.С., Чубенко В.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса. *Злокачественные опухоли*, 2016, № 4. Спецвыпуск 2. С. 45–54.
2. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова В.В., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2017, Т. 7, № 3. Спецвыпуск 2. С. 395–403.
3. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса. *Печ. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2018, Т. 8, № 3. Спецвыпуск 2. С. 61–70.
4. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2018, Т. 8, № 3. Спецвыпуск 2. С. 430–439.
5. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова К.В., Орлова Р.В., Трифанов В.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы

и других локализаций. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2019, Т. 9, № 3s2, спецвыпуск 2. С. 486–497.

6. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлов С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*, 2019, Т. 9, № 3s2, спецвыпуск 2. С. 68–80. 13.

AOP

1. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии.

Отечественные публикации

1. Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Любимова Н.В., Орел Н.Ф., Маркович А.А., Сельчук В.Ю. Прогностическое значение исходного уровня хромогранина А у больных НЭО. *Российский биотерапевтический журнал* 2014; 13(2): 63–66.
2. 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.
3. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К., Кузьминов А.Е., Кушлинский Н.Е. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей. *Медицинский алфавит*. 2019; 2(17): 19–22.
4. Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К., Маркович А.А., Емельянова Г.С., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(8): 685–690.
5. Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Тимофеев Ю.С., Харитиди Т.Ю., Кушлинский Н.Е. Аналитические аспекты исследования гастрина при нейроэндокринных опухолях. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (3): 264–269.
6. Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Тимофеев Ю.С., Томс М.Г., Харитиди Т.Ю. Биохимические маркеры при нейроэндокринных опухолях. *Технологии живых систем*. 2017; 14(4): 31–38.
7. endocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *ClinBiochem*. 2012; 12: 535–538.
8. Cheng Y., Sun Z., Bai C., Yan X., Qin R., Meng C., Ying H. Serum chromogranin A levels for the diagnosis and follow-up of well-differentiated non-functioning neuroendocrine tumors. *Tumour Biol*. 2016; 37(3): 2863–9.
9. Granberg D. Biochemical Testing in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Front Horm. Res*. 2015; 44: 24–39.
10. 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.
11. Khan M.S., Caplin M.E. The use of biomarkers in neuroendocrine tumours. *Frontline Gastroenterol*. 2013; 4(3):175–181.
12. Kim M., Lee S., Lee J., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Kang W.K., Kim S.T. The Role of Plasma Chromogranin A as Assessment of Treatment Response in Non-functioning Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer Res. Treat*. 2016; 48(1):153–61.
13. Korse C.M., Taal B.G., de Groot C.A., Bakker R.H., Bonfrer J.M. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnosis in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26): 4293–9.
14. Manfé A.Z., Norberto L., Marchesini M., Lumachi F. Usefulness of chromogranin A, neuron-specific enolase and 5-hydroxyindolacetic acid measurements in patients with malignant carcinoids. *In Vivo*. 2011; 25(6):1027–9.
15. Massironi S., Rossi R.E., Casazza G., Conte D., Cifardini 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):240–9.
16. Rehfeld J.F., Gingras M.H., Bardram L., Hilsted L., Goetze J.P., Poitras P. The Zollinger-Ellison Syndrome and Mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology* 2011; 140: 1444–1453.
17. Rossi R.E., Garcia-Hernandez J., Meyer T., Thirlwell C., Watkins J., Martin N.G., Caplin M.E., Toupanakis C. Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours. *Ann Transl Med*. 2015; 3(9):118.
18. Shanahan M.A., Salem A., Fisher A., Cho C.S., Levenson G., Winslow E.R., Weber S.M. Chromogranin A predicts survival for resected pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Surg. Res*. 2016; 201(1):38–43.
19. 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):876–89.
20. Zuetenhorst J.M., Bonfer J.M., Korse C.M., Bakker R., van Tinteren H., Taal D.G. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *British J of Cancer*. 2004. 50(9): 1634–1639.

Зарубежные публикации

1. Aluri V., Dillon J.S. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. 2017; 46(3): 669–677.
2. Bhattacharyya S., Davar J., Dreifus J., Caplin C.M. Carcinoid heart disease. *Circulation*. 2007; 116: 2860–2865.
3. Braga F., Ferraro S., Mozzi R., Dolci A., Panteghini M. Biological variation of neuro-

Для цитирования: Маркович А.А., Любимова Н.В., Коваленко Е.И., Багрова С.Г., Бесова Н.С., Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Артамонова Е.В. Значение биохимических маркеров в рутинной онкологической практике (по материалам клинических рекомендаций). *Медицинский алфавит*. 2020;(8):19–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-19-24>

For citation: Markovich A.A., Lyubimova N.V., Kovalenko E.I., Bagrova S.G., Besova N.S., Emelyanova G.S., Gorbunova V.A., Artamonova E.V. Importance of biochemical markers in routine oncological practice (according to materials of clinical recommendations). *Medical alphabet*. 2020;(8):19–24 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-19-24>



Наборы ИФА

для определения специфических
маркеров нейроэндокринных опухолей



ЗАО «БИОХИММАК» ПРЕДЛАГАЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР НАБОРОВ ИФА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ:

- *гастрин*
- *инсулин*
- *вазоинтестинальный пептид (ВИП)*
- *соматостатин*
- *глюкагон*
- *кальцитонин*
- *АКТГ и т.д.*

ХРОМОГРАНИН А:

- *универсальный маркер нейроэндокринных опухолей*
- *выявляется как при секретирующих гормоны и амины, так и при несекретирующих нейроэндокринных опухолей*
- *может быть использован также при гормон-рефрактерном раке предстательной железы (первичная или вторичная гормонорезистентность)*

ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ:

- *Наборы для определения катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) и их метаболитов (метанефрин и норметанефрин) в плазме или в моче.*



ЗАО БиоХимМак

119991 Москва, Ленинские Горы,

МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, стр. 11

телефон: (495) 647-27-40; факс: (495) 939-09-97

e-mail: info@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru



Н. В. Любимова



Ю. С. Тимофеев



А. В. Лебедева



Н. Е. Кушлинский

Хромогрин А и хромогрин В при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Н. В. Любимова, д.б.н., в.н.с. лаборатории
Ю. С. Тимофеев, к.м.н., врач лаборатории
А. В. Лебедева, м.н.с. лаборатории
Н. Е. Кушлинский, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. лабораторией

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

Chromogranin A and chromogranin B in pancreatic neuroendocrine tumors

N. V. Lyubimova, Yu. S. Timofeev, A. V. Lebedeva, N. E. Kushlinsky
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Впервые в нашей стране проведено сравнительное исследование хромогранина А (ХгА) и хромогранина В (ХгВ) при нейроэндокринных опухолях (НЭО) поджелудочной железы. Обследовано 50 первичных пациентов с НЭО поджелудочной железы и 42 практически здоровых донора. Определение маркеров проводили в образцах сыворотки крови с использованием стандартизованных иммуноферментных тест-систем (Chromogranin A NEOLISA, Eurodiagnostica; Human Chromogranin B, USCN). Уровни ХгА и ХгВ при НЭО поджелудочной железы достоверно отличались от контрольной группы. При этом для ХгА выявлена связь с распространенностью процесса, тогда как ХгВ продемонстрировал свойства маркера, независимого от распространенности опухоли. При изолированном использовании диагностическая чувствительность ХгА составила 76 %, ХгВ – 68 %. При комплексном определении ХгА и ХгВ диагностическая чувствительность достигала 84 %. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности применения комплекса ХгА и ХгВ в диагностике НЭО поджелудочной железы.

Ключевые слова: хромогрин А, хромогрин В, биохимический маркер, нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, диагностика.

Summary

For the first time in Russia a comparative study of chromogranin A (CgA) and chromogranin B (CgB) in neuroendocrine tumors (NETs) of the pancreas was performed. We examined 50 primary patients with pancreatic NETs and 42 healthy people. The determination of CgA and CgB was performed in blood serum using standard enzyme-linked immunoassay test-systems (Chromogranin A NEOLISA, Eurodiagnostica; Human Chromogranin B, USCN). The levels of CgA and CgB in pancreatic NETs significantly differed from the control group. There was found the association between CgA levels and the dissemination of the process, while CgB demonstrated the properties of a marker independent from the tumor dissemination. The diagnostic sensitivity of CgA was 76 %, CgB – 68 %. Complex determination of CgA and CgB enhanced the diagnostic sensitivity to 84 %. Our data indicate the potential usefulness of complex CgA and CgB in the diagnosis of pancreatic NETs.

Key words: chromogranin A, chromogranin B, biochemical marker, neuroendocrine tumors, diagnosis.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – редкая группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной нейроэндокринной системы. НЭО поджелудочной железы составляют 7 % от всех нейроэндокринных новообразований и 1–2 % от всех опухолей поджелудочной железы [1].

Для НЭО характерны продукция и секреция биологически активных веществ, которые влияют на клиническую картину заболевания и приводят к развитию различных гиперфункциональных синдромов [2, 3, 4]. На ранних стадиях НЭО клиническая картина заболевания неспецифична, вследствие чего более чем у 50 % больных правильный диагноз устанавливают только через 7–8 лет от начала развития опухоли.

Все это время пациенты находятся под наблюдением у специалистов широкого профиля (терапевты, гастроэнтерологи), что приводит к диагностике опухолевого процесса на поздних стадиях [5]. В связи с этим биохимические маркеры рассматривают в качестве одного из важнейших неинвазивных диагностических подходов при обследовании больных НЭО.

Для большинства локализаций НЭО наиболее эффективным маркером является хромогрин А (ХгА), диагностическая и прогностическая эффективность которого показана в отечественных и зарубежных исследованиях [6, 7, 8, 9, 10].

Недостаточная диагностическая эффективность ХгА при НЭО поджелудочной железы послужила ос-

нованием для расширения спектра исследуемых маркеров [4, 6]. Особую сложность представляет диагностика нефункционирующих НЭО поджелудочной железы, при которых отсутствуют гиперфункциональные синдромы, обусловленные повышенной секрецией специфических маркеров (гормонов, пептидов, биогенных аминов) [2, 5, 4, 11, 12, 13]. В этом аспекте поиск дополнительных универсальных маркеров, не ассоциированных с гиперфункциональными состояниями, является актуальной задачей биохимической диагностики НЭО.

В качестве одного из перспективных биохимических маркеров НЭО рассматривают хромогрин В (ХгВ), который предполагают использовать как комплементарный маркер к хро-

могранину А [14]. Оба растворимых гликопротеида относятся к крупному семейству гранинов, включающему секреторные белки и их производные, которые выполняют многочисленные биологические функции [2, 3, 5, 15, 16].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение ХгА и ХгВ в сыворотке крови пациентов с НЭО поджелудочной железы и у практически здоровых доноров.

Материал и методы

Определение ХгА выполнено в сыворотке крови 50 больных НЭО поджелудочной железы в возрасте от 18 до 78 лет (медиана 56 лет), из которых – 36 женщин и 14 мужчин. При первичном обследовании у 28 больных выявлено метастатическое поражение печени. На момент обследования все пациенты не получали какого-либо противоопухолевого лечения. Диагноз НЭО был верифицирован по данным морфологического исследования биопсийного или операционного материала.

Контрольная группа была представлена 42 практически здоровыми людьми без онкологической патологии в возрасте от 18 до 85 лет (медиана 55 лет), среди которых было 28 женщин и 14 мужчин.

Исследование ХгА и ХгВ выполняли в сыворотке крови, взятой в утренние часы натощак, с использованием стандартных тест-систем на основе иммуноферментного анализа (Chromogranin A NEOLIS, Eurodiagnostica; Human Chromogranin B, USCN). Выполнение методики и детекцию результатов проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens). Статистический анализ проводили в программе Statistica 10 с использованием непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену). Расчет диагностической эффективности маркеров проводили с использованием ROC анализа в программе SPSS. Результаты определения концентраций маркеров представлены в таблице в виде медиан и интервалов минимум-максимум.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведен сравнительный анализ уровней ХгА и ХгВ при НЭО

Таблица
Сравнительный анализ уровней ХгА и ХгВ у больных НЭО поджелудочной железы и в контрольной группе

Обследованные группы	n	Концентрация (нг/мл)	
		ХгА	ХгВ
НЭО поджелудочной железы	50	324 (31,4–39226,0)	22,0 (8,9–70,8)
НЭО поджелудочной железы с метастазами в печени	28	483 (31,4–39226,0)	23,8 (10,1–34,9)
НЭО поджелудочной железы без метастазов в печени	22	208 (84,6–930,0)	21,7 (8,9–70,8)
Контрольная группа	42	62,1 (45,5–87,1)	7,6 (3,2–16,3)

поджелудочной железы и в контрольной группе. Как следует из данных таблицы, медиана ХгА превышала медиану контрольной группы более чем в пять раз ($p = 0,000001$). При этом для ХгА была характерна выраженная вариабельность с максимальными значениями более 30000 нг/мл. Медиана ХгВ также достоверно ($p = 0,00001$) превышала показатель контрольной группы, однако степень усиления секреции и вариабельность были менее выраженными.

Для ХгА была характерна зависимость от распространенности процесса. У пациентов с метастатическим поражением печени медиана ХгА была достоверно выше как по сравнению с показателем контроля, так и относительно группы больных без метастазов в печени ($p < 0,00001$). При этом уровни выше 1000 нг/мл были выявлены только у пациентов с метастазами в печени. Стоит отметить, что медиана ХгА у больных с локализованным процессом также достоверно отличалась от контроля ($p = 0,0002$), что подтверждает его клиническую значимость как универсального маркера. В работах зарубежных авторов описана аналогичная закономерность, согласно которой ХгА проявляет наибольшую эффективность при распространенных процессах как при НЭО поджелудочной железы, так и других локализациях [3, 7, 13].

В то же время уровни ХгВ не продемонстрировали достоверные различия в зависимости от распространенности процесса, что подтверждалось практически равноценными медианами ($p = 0,57$). Отсутствие связи ХгВ с распространенностью процесса следует рассматривать как универсальный и независимый маркер, что позволяет использовать ХгВ в диагностике НЭО как при распространенных (наличие

метастазов в печени), так и при локализованных формах заболевания.

Проведенный корреляционный анализ уровней ХгА и ХгВ в сыворотке крови больных НЭО поджелудочной железы выявил наличие достоверной корреляции ($p = 0,03$), однако сила связи была слабой ($R = 0,31$). Это свидетельствует об относительной независимости секреции исследуемых пептидов, что предполагает возможность использования ХгА и ХгВ как комплементарных маркеров в целях повышения диагностической эффективности. Возможность комплементарного использования ХгА и ХгВ отмечена в нескольких зарубежных работах [14, 16] и требует дальнейшего исследования.

Для оценки диагностической эффективности нами выполнен ROC-анализ, который позволил получить пороговые уровни маркеров. Для ХгА был рассчитан пороговый уровень 108 нг/мл, который обеспечил практически 100%-ную специфичность маркера относительно его концентрации в контрольной группе. Оптимальный пороговый уровень для ХгВ составил 15 нг/мл, при этом специфичность ХгВ была ниже (90,5%).

При сравнительной оценке диагностической чувствительности анализировали как изолированное определение маркеров, так и их комплексное использование. Частота повышения ХгА при НЭО поджелудочной железы составила 76%. Для ХгВ этот показатель был несколько ниже (68%). Полученный результат продемонстрировал недостаточную чувствительность маркеров при их раздельном исследовании. Анализ результатов комплексного определения ХгА и ХгВ в общей группе больных НЭО поджелудочной железы показал увеличение диагностической чувствительности, которая в целом по группе достигала 84%, что свидетельствует о достаточной эффективности данного подхода.

Таким образом, впервые в нашей стране проведено сравнительное исследование двух пептидов семейства гванинов при опухолях поджелудочной железы нейроэндокринной природы и у практически здоровых людей. Рассчитанные пороговые уровни позволили оценить диагностическую эффективность маркеров при их комплексном и индивидуальном определении. Полученные нами результаты в целом согласуются с данными работ зарубежных авторов. В настоящее время имеются всего несколько работ по сравнительным исследованиям ХгА и ХгВ [14, 15, 16], в которых авторы представляют результаты анализа маркеров при НЭО поджелудочной железы и других опухолях нейроэндокринной природы.

На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод о потенциальной возможности применения нового комплекса биомаркеров, включающего ХгА и ХгВ для повышения точности диагностики НЭО поджелудочной железы. В перспективе предполагается продолже-

ние аналогичного исследования для подтверждения полученных данных на больших выборках пациентов, а также расширения спектра локализаций и типов НЭО.

Список литературы

1. Orditura M., Petrillo A., Ventriglia J., Laterza M. M., Fabozzi A. Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 28. – N1. – P. 56–62.
2. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocr. Relat. Cancer.* 2011. – Vol. 18. N1. – P. 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. – Vol. 17. – N9. – P. 2427–2443.
4. Aluri V., Dillon J. S. Biochemical testing in neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 46. – N3. – P. 669–677.
5. Vinik A. L., Silva M. P., Waltering E. A., Go V. L., Warner R., Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – N8. – P. 876–889.
6. Любимова Н. В., Чурикова Т. К., Кушлинский Н. Е. Хромогранин А – биохимический маркер нейроэндокринных опухолей // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2015. – Том 160. – № 1. – С. 657–660.
7. Любимова Н. В., Тимофеев Ю. С., Чурикова Т. К., Кузьминов А. Е., Кушлинский Н. Е. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей // *Медицинский Алфавит.* – 2019. – Том 2. – № 17. – С. 19–22.
8. Yao J. C., Pavel M., Phan A. T., Kulke M. H., Hoosen S., St Peter J., Cherfi A., Oberg K. E. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients

- with advanced pNET treated with everolimus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – N12. – P. 3741–3749.
9. 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. – Vol. 27. – N5. – P. 527–535.
 10. Massironi S., Rossi R. E., Casazza G., Conte D., Ciarfardini 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. – Vol. 100. – N2–3. – P. 240–249.
 11. Chen C., Zheng Z., Li B., Zhou L., Pang J., Wu W., Zheng C., Zhao Y. Pancreatic VIPomas from China: Case reports and literature review // *Pancreatol.* – 2019. – Vol. 19. – N1. – P. 44–49.
 12. Guettier J. M., Gorde P. Insulin secretion and insulin-producing tumors // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 5. – N2. – P. 217–227.
 13. Cheng Y., Sun Z., Bai C., Yan X., Qin R., Meng C., Ying H. Serum chromogranin A levels for the diagnosis and follow-up of well-differentiated non-functioning neuroendocrine tumors // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37. – N3. – P. 2863–2869.
 14. Stridsberg M., Eriksson B., Fellstrom B., Kristiansson G., Janson E. V. Measurement of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A // *Regul. Pept.* – 2007. – Vol. 139. – N1–3. – P. 80–83.
 15. Stridsberg M., Oberg K., Li Q., Engstrom U., Lundqvist G. Measurement of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin II), chromogranin C (secretogranin III) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours // *J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 144. – N1. – P. 49–59.
 16. Miki M., Tetuhide I., Hijoka M., Lee L., Yasunaga K., Ueda K., Fujiyama T., Tachibana Y., Kawabe K., Jensen T. R., Ogawa Y. Utility of chromogranin B as a biomarker in Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 47. – N6. – P. 520–528.

Для цитирования: Любимова Н. В., Тимофеев Ю. С., Лебедева А. В., Кушлинский Н. Е. Хромогранин А и хромогранин В при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Медицинский алфавит. 2020;(8):26–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-26-28>

For citation: Lyubimova N. V., Timofeev Yu. S., Lebedeva A. V., Kushlinsky N. E. Chromogranin A and chromogranin B in pancreatic neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2020;(8):26–28 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-26-28>



Пембролизумаб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с брентуксимабом ведотином у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина

Компания MSD сообщила, что в исследовании KEYNOTE-204 пембролизумаб значительно увеличил выживаемость без прогрессирования по сравнению с брентуксимабом ведотином у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (КЛХ). Исследование будет продолжено для оценки общей выживаемости. Профиль безопасности пембролизумаба в этом исследовании соответствовал данным предшествующих клинических исследований, при этом новых сигналов в отношении безопасности получено не было. Результаты исследования будут представлены на ближайшем конгрессе, а также поданы в регуляторные органы.

«Пациенты с классической лимфомой Ходжкина в основном молоды и в случае отсутствия ремиссии после стандартной терапии сложно поддаются лечению», – отметил д-р Джонатан Ченг (Jonathan Cheng), вице-президент научно-исследовательского подразделения MSD по клиническому исследованию в онкологии. «Данные исследования KEYNOTE-204 продемонстрировали статистически достоверное и клинически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при лечении пембролизумабом при прямом сравнении с брентуксимабом ведотином. Эти результаты служат подтверждением данных, полученных в исследовании второй фазы KEYNOTE-087, и мы планируем в самое ближайшее время передать их в регуляторные органы», – сообщил он.

В марте 2017 года на основании результатов исследования KEYNOTE-087 пембролизумаб был одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами

и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения взрослых пациентов и детей с рефрактерной КЛХ или рецидивом после трех или более линий предшествующей терапии. Исследование третьей фазы KEYNOTE-204 является подтверждающим клиническим исследованием эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей КЛХ.

Компания MSD продолжает исследование пембролизумаба при онкогематологических заболеваниях в рамках клинической программы, включающей три регистрационных исследования при КЛХ и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме и более 60 клинических исследований, инициированных исследователями. Кроме того, MSD исследует тирозинкиназу Брутона – ингибитор ARQ 531 (препарат МК-1026), который она получила в результате приобретения компании ArQule. В настоящее время МК-1026 изучается при лечении В-клеточных лейкозов.

Об исследовании KEYNOTE-204

KEYNOTE-204 ([clinicaltrials.gov, NCT02684292](http://clinicaltrials.gov/NCT02684292)) – это рандомизированное открытое клиническое исследование третьей фазы по оценке эффективности пембролизумаба в качестве монотерапии по сравнению с брентуксимабом ведотином при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной КЛХ. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, а вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов, частоту полных ответов и безопасность. В исследование было включено 304 пациента старше 18 лет, которых рандомизировали для получения одного из вариантов терапии:

- пембролизумаб (200 мг внутривенно в день 1 каждого трехнедельного цикла до 35 циклов) или
- брентуксимаб ведотин (1,8 мг/кг [максимальная доза – 180 мг] внутривенно в день 1 каждого трехнедельного цикла до 35 циклов).



Многолетняя динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов, легкого населения Западной Сибири (ретроспективное описательное исследование за 2006–2017 гг.)



В.А. Стасенко

В.А. Стасенко, д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии¹
Н.Г. Ширлина, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, зам. декана медико-профилактического факультета¹
В.А. Ширинский, д.м.н., проф., проф. кафедры гигиены, питания человека¹
Н.В. Ширинская, к.м.н., зам. директора по вопросам медицинской статистики²
В.Г. Демченко, д.м.н., проф., проф. кафедры гигиены труда, профпатологии¹
Т.М. Обухова, д.м.н., проф., проф. кафедры эпидемиологии¹



Н.Г. Ширлина

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²БУЗ Омской области «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск

Long-term dynamics of population morbidity with malignant neoplasms of trachea, bronchi, lung in Western Siberia (retrospective descriptive study for years 2006–2017)

V. L. Stasenko, N. G. Shirlyina, V. A. Shirinsky, N. V. Shirinskaya, V. G. Demchenko, T. M. Obukhova

Omsk State Medical University, Medical Information and Analytical Centre of Omsk Region; Omsk, Russia

Резюме

Цель исследования – оценка динамики заболеваемости населения Омской области раком трахеи, бронхов, легкого за 12-летний период. Материалы и методы. Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости населения Омской области раком трахеи, бронхов, легкого (РТБЛ) в 2006–2017 годах (по данным ф. № 7). Результаты. В структуре онкологической заболеваемости населения Омской области удельный вес РТБЛ составлял 12,4% и был выше аналогичного среднероссийского показателя (11,0%; $p < 0,001$). В динамике в 2006–2017 годах заболеваемость жителей региона ЗНО трахеи, бронхов, легких не изменилась ($T_{пр} = 0,15\%$; $p < 0,001$). Инцидентность РТБЛ в Омской области имела тенденцию к увеличению в общих (с 46,9 до 51,3^{0/000}; $p < 0,001$) и снижению в стандартизованных (с 25,9 до 24,1^{0/000}; $p < 0,001$) показателях. Заключение. 1. На территории Омской области за 12-летний период заболеваемость населения РТБЛ оставалась стабильной (среднемноголетний показатель – 51,0^{0/000}; 95% ДИ: 48,4–54,1). 2. Отсутствие позитивных изменений в динамике заболеваемости населения РТБЛ в Омской области требует изучения распространенности известных факторов, ассоциированных с риском развития данной патологии, и совершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: рак трахеи, рак бронхов, рак легкого, заболеваемость, Омская область.

Summary

The purpose of this study is to assess the dynamics of the incidence of trachea, bronchi, lung cancer in the Omsk Region over a 12-year period. Materials and methods. The analysis of long-term dynamics of morbidity of the population of the Omsk Region with cancer of the trachea, bronchi, lung (RTBL) for the years 2006–2017. Results. In the structure of cancer incidence in the Omsk Region, the proportion of RTBL was 12.4% that was higher than the national average (11.0%; $p < 0.001$). In dynamics for the period of 2006–2017 morbidity of inhabitants of the region of ZNO of trachea, bronchus, lung did not change ($T = 0.15\%$; $p < 0.001$). Incidence of RTBL in the Omsk Region tended to increase in general (from 46.9 to 51.3^{0/000}; $p < 0.001$) and decrease in standardized (from 25.9 to 24.1^{0/000}; $p < 0.001$) indicators. Conclusion. 1. In the Omsk region over a 12-year period, the incidence of RTBL remained stable (long-term average 51.0^{0/000}; 95% CI: 48.4–54.1). 2. The absence of positive changes in the dynamics of morbidity of the population of RTBL in the Omsk Region requires a study of the prevalence of known factors associated with the risk of developing this pathology and the improvement of approaches to primary prevention, taking into account regional characteristics

Key words: cancer, trachea, bronchi, lung, incidence, Omsk Region.

Введение

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества вследствие высокой смертности населения. Более половины причин всех случаев заболевания раком приходится на долю развивающихся стран. Рак является причиной примерно 20% всех случаев смерти в промышленно развитых странах и 10% – в развивающихся [1, 2, 3].

Так, в 2015 году в мире было зарегистрировано 8,3 млн случаев смерти от рака. Основными локализациями рака стали: рак легких – 1,59 млн случаев

смерти; рак печени – 745 тыс. случаев смерти; рак желудка – 723 тыс. случаев смерти; рак толстого кишечника – 694 тыс. случаев смерти; рак молочной железы – 521 тыс. случаев смерти; рак пищевода – 400 тыс. случаев смерти [1, 3].

Злокачественные новообразования являются второй по частоте и социальной значимости, после сердечно-сосудистых заболеваний, причиной смертности населения, формирующей отрицательный демографический баланс в нашей стране. Одной из задач

Таблица

Показатели заболеваемости населения РТБЛ в Омской области и Российской Федерации в 2006–2017 гг. (°/0000; 95% ДИ)

Год	Омская область	Г. Омск	Сельские районы	Российская Федерация
2006	46,9 (40,1–53,6)	49,3 (46,8–51,7)	44,5 (42,2–46,7)	40,2 (38,2–42,2)
2007	54,7 (52,2–57,3)	51,6 (49,0–54,2)	57,8 (55,0–60,7)	40,2 (38,2–42,2)
2008	49,2 (43,0–55,3)	50,7 (48,1–53,2)	47,7 (45,3–50,1)	40,0 (38,0–42,0)
2009	52,6 (47,0–58,1)	53,0 (50,4–55,7)	52,1 (49,5–54,7)	40,2 (38,2–42,2)
2010	50,2 (49,4–50,9)	45,6 (43,3–47,9)	54,8 (52,0–57,5)	40,1 (38,1–42,1)
2011	50,9 (49,4–52,5)	47,1 (44,8–49,5)	54,7 (52,0–57,5)	39,2 (37,2–41,2)
2012	49,0 (47,4–50,6)	45,5 (43,2–47,8)	52,5 (49,9–55,1)	38,7 (36,8–40,6)
2013	52,3 (50,8–53,8)	48,3 (45,9–50,8)	56,3 (53,5–59,1)	39,1 (37,1–41,1)
2014	52,9 (51,5–54,3)	48,7 (46,3–51,2)	57,1 (54,2–59,9)	39,5 (37,5–41,5)
2015	48,9 (46,7–51,2)	46,2 (43,9–51,2)	51,7 (49,1–54,3)	41,2 (39,1–43,3)
2016	51,8 (49,4–54,2)	48,9 (46,5–51,3)	54,7 (52,0–57,4)	41,2 (39,1–43,3)
2017	52,7 (49,9–55,5)	50,1 (47,6–52,6)	55,3 (52,5–58,1)	42,3 (40,2–44,4)
За период	51,0 (48,4–54,1)	48,9 (46,5–51,3)	53,6 (50,9–56,3)	40,2 (38,2–42,2)
Темп прироста и снижения за период, %	0,15	–0,22	0,45	0,14
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

по сокращению смертности населения, представленных в Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, является «сокращение уровня смертности от онкологических заболеваний за счет внедрения программ профилактики, а также за счет скрининговых программ раннего выявления онкологических заболеваний» [1].

В 2017 году в России было впервые выявлено почти 541 тыс. онкобольных, а умерло от злокачественных новообразований 290,7 тыс. пациентов, что составило 15,9 % в общей структуре смертности населения (вторая причина после сердечно-сосудистых заболеваний) [1].

В России ежегодно регистрируется около 62 тыс. новых случаев рака трахеи, бронхов, легкого. В 2017 году в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости данная патология занимала третье (10,1 %) место, в структуре онкологической заболеваемости мужской популяции – первое (17,4 %) место, а в структуре онкологической заболеваемости женской популяции – десятое (3,9 %) [1].

В структуре онкологической смертности населения России обоих полов в 2017 году злокачественные

новообразования трахеи, бронхов, легкого занимали первое (17,3 %) место, выходя на ведущие позиции у мужчин (26,1 %) и сохраняя четвертое место в структуре смертности у женщин (7,1 %) [1].

В 2017 году в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 630 567 пациентов (в 2016 году – 3 518 842), впервые в жизни было выявлено 617 177 случаев злокачественных новообразований (17,0 %). Показатель превалентности составил 2 472,4 случая на 100 тыс. человек [1].

Известно, что злокачественные новообразования, включая рак трахеи, бронхов, легкого, – болезни мультифакторного происхождения [2].

Тенденция к росту инцидентности злокачественных новообразований в Российской Федерации неразрывно связана не только с улучшением их выявляемости, но и является отражением недостаточного внимания к первичной профилактике онкологических заболеваний.

С 1993 по 2013 год заболеваемость населения РФ РТБЛ снизилась на 17,0 % (47,38 и 39,06°/0000 соответственно), однако с 2007 по 2017 год эта тенденция имела обратный характер со среднегодовым темпом прироста 0,39 [1, 3].

Цель настоящего исследования – оценка динамики заболеваемости населения Омской области раком трахеи, бронхов, легкого за 12-летний период.

Материалы и методы

Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости населения Омской области раком трахеи, бронхов, легкого в 2006–2017 годах (по данным ф. № 7). Проводился расчет общих и стандартизованных (с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта) показателей инцидентности РТБЛ на 100 тыс. человек по Омской области. Для расчета интенсивных показателей заболеваемости использовались сведения Федеральной службы государственной статистики о численности населения. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости, равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием возможностей Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения (2006–2017) в популяции совокупного населения, проживающего в Омской области, было зарегистрировано 98 388 случаев злокачественных новообразований

(ЗНО), в том числе РТБЛ – у 12229 (12,4 %; федеральный показатель – 11,0 %; $p < 0,001$) человек.

Инцидентность рака трахеи, бронхов, легкого в Омской области за изученный период составила $51,0^{0/0000}$ [95 % ДИ: 48,4–54,1] и была значимо выше среднероссийского показателя (в г. Омске – $48,9^{0/0000}$ [95 % ДИ: 46,5–51,3], в сельских районах – $53,6^{0/0000}$ [95 % ДИ: 50,9–56,3; $p < 0,001$] (см. табл.).

Следует отметить, что в Омской области показатели заболеваемости населения РТБЛ были выше среднегодовых российских в 1,27 ($51,0$ и $40,2^{0/0000}$ соответственно; $p < 0,001$) раза.

Стандартизованный показатель заболеваемости РТБЛ в регионе за 2006–2017 годы составил $32,70^{0/0000}$ [95 % ДИ: 31,07–34,34] с более высоким значением в сельских районах в сравнении с областным центром – соответственно $30,66^{0/0000}$ [95 % ДИ: 29,13–32,19] и $34,73^{0/0000}$ [95 % ДИ: 32,99–36,47] ($p < 0,001$).

В динамике заболеваемость жителей Омской области ЗНО легких, трахеи и бронхов не изменилась ($T_{пр} = 0,15\%$) (см. табл.). Динамика показателей заболеваемости РТБЛ в целом в городской и сельской местности имела односторонний характер (см. табл., рис. 1).

С 2006 по 2017 год инцидентность РТБЛ в Омской области увеличилась в 1,1 раза в общих (с $46,9$ до $51,3^{0/0000}$) (см. табл.) и уменьшилась в 0,9 раза в стандартизованных (с $25,9$ до $24,1^{0/0000}$) показателях (рис. 2).

В сельских районах инцидентность РТБЛ была выше, чем в г. Омске – $53,6$ и $48,9^{0/0000}$ соответственно ($p < 0,001$). За время наблюдения заболеваемость жителей г. Омска РТБЛ не претерпела существенных изменений – $49,3$ – $50,1^{0/0000}$ (стандартизованный показатель снизился – с $31,9$ до $26,8^{0/0000}$; $p < 0,001$), а в сельских районах – увеличилась с $44,5$ до $53,6^{0/0000}$ (стандартизованный показатель – с $31,7$ до $32,9^{0/0000}$; гг.; $p < 0,001$) (см. табл.).

Таким образом, на территории Омской области выявлена ситуация, характеризующаяся отсутствием выраженных изменений в динамике заболеваемости населения РТБЛ.

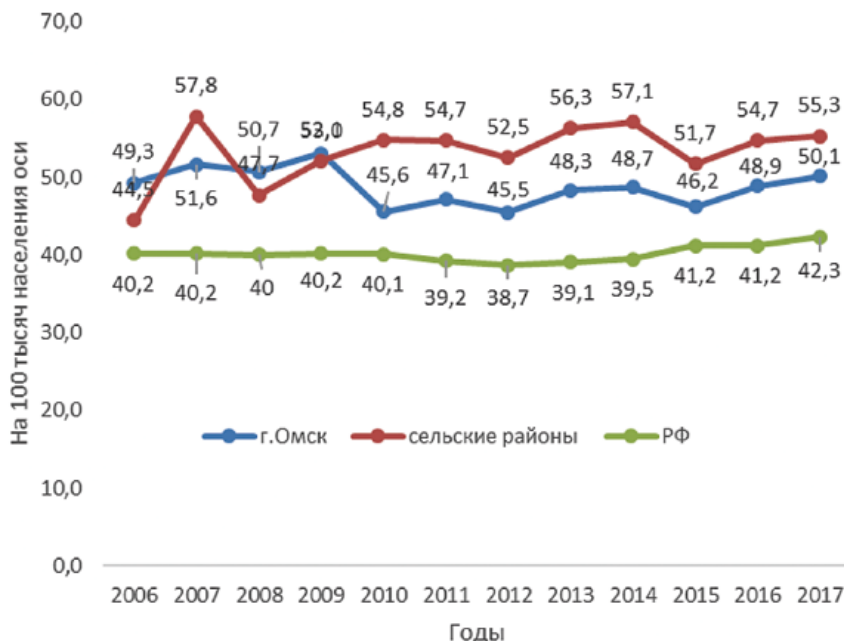


Рисунок 1. Динамика инцидентности рака трахеи, бронхов, легких в Российской Федерации, г. Омске и сельских районах Омской области с 2006 по 2017 год (на 100 тыс. человек).

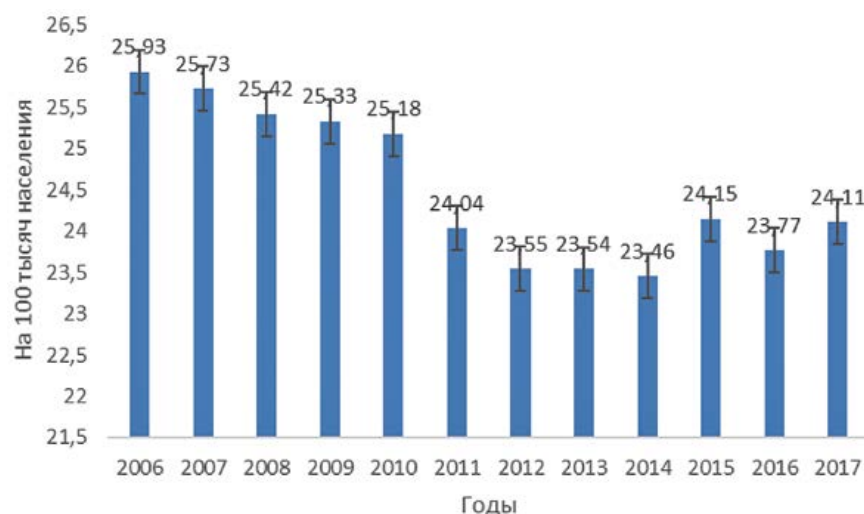


Рисунок 2. Динамика стандартизованных показателей инцидентности ЗНО трахеи, бронхов, легких в Омской области с 2006 по 2017 год (на 100 тыс. человек, мировой стандарт).

Закключение

1. На территории Омской области за 12-летний период заболеваемость населения РТБЛ оставалась стабильной (среднегодовой показатель – $51,0^{0/0000}$; 95 % ДИ: 48,4–54,1).
2. Отсутствие позитивных изменений в динамике заболеваемости населения РТБЛ в Омской области требует изучения распространенности известных факторов, ассоциированных с риском развития данной патологии и со-

вершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва, 2018. – 250 с.
2. Всемирный доклад о раковых заболеваниях, 2014 г. Эл. ресурс. – Режим доступа – www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/ (доступ 22.12.2018).
3. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993–2013 гг.) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского. – Москва, 2015. – 511 с.

Для цитирования: Стасенко В. А., Ширлина Н. Г., Ширинский В. А., Ширинская Н. В., Демченко В. Г., Обухова Т. М. Многолетняя динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов, легкого населения Западной Сибири (ретроспективное описательное исследование за 2006–2017 гг.). Медицинский алфавит. 2020;(8):29–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-29-31>

For citation: Stasenko V. L., Shirlina N. G., Shirinsky V. A., Shirinskaya N. V., Demchenko V. G., Obukhova T. M. Long-term dynamics of population morbidity with malignant neoplasms of trachea, bronchi, lung in Western Siberia (retrospective descriptive study for years 2006–2017). Medical alphabet. 2020;(8):29–31 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-29-31>

Сердечно-сосудистые осложнения радиотерапии

Е. К. Шаварова, доцент¹

Е. Э. Школьникова, доцент¹

И. А. Хомова, аспирант¹

В. С. Черноморец, аспирант¹

Е. А. Баздырева, врач функциональной диагностики²

¹Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Cardiovascular complications of radiotherapy

E. K. Shavarova, I. A. Khomova, V. S. Chernomorets, E. A. Bazdyreva, E. E. Shkolnikova

People's Friendship University of Russia, City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov; Moscow, Russia

Резюме

Радиотерапия является неотъемлемой частью лечения онкологических заболеваний, в том числе при поражении органов средостения, молочной железы. При этом часто встречаются сердечно-сосудистые осложнения лечения. Долгосрочный прогноз может определяться не только эффективностью радиотерапии, но и сердечно-сосудистыми рисками. Особенностью кардиотоксичности лучевой терапии является высокая вероятность ее возникновения в отсроченном периоде – через 3–30 лет после лечения. В статье обсуждаются результаты опубликованных эпидемиологических исследований кардиотоксичности радиотерапии, а также освещены имеющиеся алгоритмы обследования пациентов, перенесших радиотерапию, с целью своевременной диагностики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Представлено собственное клиническое наблюдение раннего дебюта ишемической болезни сердца после комбинированной химиолучевой терапии В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы.

Ключевые слова: лучевая терапия, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые осложнения, ишемическая болезнь сердца.

Summary

Radiotherapy is an integral part of the cancer treatment, including with mediastinum, breast cancer. In this case, cardiovascular complications of the treatment are quite common. The long-term prognosis can be determined not only by the effectiveness of radiotherapy, but also by cardiovascular risks. A feature of cardiotoxicity of radiation therapy is the high probability of its occurrence in the delayed period of 3–30 years after treatment. The article highlights the results of published epidemiological studies of cardiotoxicity of radiotherapy, as well as the available screening algorithms for cardiovascular complications in patients who underwent radiotherapy. Own clinical observation of the early debut of coronary artery disease after combined chemoradiotherapy of diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma is presented.

Key words: radiation therapy, cardiotoxicity, cardiovascular complications, coronary artery disease.

Радиотерапия стала неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы, ходжкинской лимфомы, рака легких и других новообразований средостения. Высокая эффективность метода сопряжена с возможным риском кардиотоксичности. Накопленный опыт свидетельствует, что лучевые поражения сердечно-сосудистой системы включают целый спектр нежелательных явлений: от субклинических изменений, диагностируемых только при гистологическом исследовании, до тяжелых симптомных заболеваний, включающих ишемическую болезнь сердца (ИБС), застойную сердечную недостаточность, патологию клапанов, перикардит, внезапную сердечную смерть [1–3]. Данная статья содержит анализ результатов опубликованных эпидемиологических исследований кардиотоксичности радиотерапии, а также обсуждение возможных профилак-

тических стратегий и терапевтических мишеней при планировании лучевой терапии. В заключение представлено собственное клиническое наблюдение случая раннего дебюта ИБС с поражением ствола левой коронарной артерии у молодой женщины после комбинированного лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы.

Эпидемиология сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной неонкологической причиной смерти среди пациентов, успешно леченных по поводу лимфомы Ходжкина и рака молочной железы [4, 5]. Особенностью кардиотоксичности лучевой терапии является высокая вероятность ее возникновения в отсроченном периоде – через 3–30 лет после лечения [6]. В связи с этим долгосрочный прогноз может опре-

деляться не только эффективностью радиотерапии, но и сердечно-сосудистыми рисками. Это потребовало разработки новых подходов, позволяющих снижать дозу облучения, площадь облучаемой поверхности, при этом демонстрирующих высокую эффективность по сравнению с принятыми ранее протоколами радиотерапии. Остается неясным, позволяют ли новые алгоритмы снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде или лишь замедляют их появление.

Лимфогранулематоз является самым распространенным онкологическим заболеванием среди молодых людей, причем ранние стадии достаточно хорошо поддаются современному комбинированному лечению полихимиотерапией и радиотерапией с 5-летней выживаемостью около 85% [7]. У выживших пролеченных пациентов с болезнью

Ходжкина сердечно-сосудистые заболевания находятся на втором месте после вторичных онкологических заболеваний в структуре заболеваемости, обусловленной проведенным лечением, определяя 25 % причин смерти [8]. В этой подгруппе пациентов наиболее частой причиной сердечно-сосудистой смерти является инфаркт миокарда [1]. Абсолютный риск сердечно-сосудистой смертности составляет от 9,3 до 28,0 на 10 тысяч пациенто-лет, по данным разных авторов. Частота кардиологических заболеваний, обусловленных лучевой терапией, составляет от 10 до 30 % при 10-летнем наблюдении, при этом у 88 % пациентов выявляются признаки субклинических асимптомных поражений сердечно-сосудистой системы [9]. В группе выживших пролеченных пациентов с болезнью Ходжкина потребность в коронарном шунтировании в 3,2 раза выше, чем в общей популяции, в чрескожном коронарном вмешательстве – в 1,6 раза, в оперативном лечении клапанной патологии – в 9,2 раза, в 4,9 раза чаще диагностируется сердечная недостаточность, что достоверно ассоциировано с повышением смертности [1, 10].

Рак молочной железы является самым частым онкологическим заболеванием, развиваясь у каждой восьмой женщины. В лечении ранних стадий рака молочной железы признанной альтернативой мастэктомии является органосохраняющая операция с последующей химиотерапией. Пятилетняя выживаемость при раке молочной железы, диагностированном на ранних стадиях, составляет 95 %. Тем не менее, по данным крупного международного регистра, адъювантная радиотерапия, снижая на 13 % ежегодную смертность от рака молочной железы, повышает этот показатель в отношении других причин на 21 % [11]. В настоящее время режимы радиотерапии, применявшиеся 10–20 лет назад, признаны субоптимальными. Преимущества использования современных протоколов радиотерапии после хирургического лечения рака молочной железы в отношении сердечно-сосудистых осложнений требуют дальнейшего анализа, по-

скольку результаты опубликованных в настоящее время исследований противоречивы. Определенную роль играет локализация опухоли. Bouillon *et al.* подтвердил выявленную ранее закономерность: риск сердечно-сосудистой смертности у пациенток, перенесших радиотерапию левой половины грудной клетки, в семь раз выше по сравнению с теми, у кого облучение затрагивало правую половину грудной клетки [12].

Наличие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствует ухудшению прогноза – так, доказана взаимосвязь повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии с курением [13].

Патофизиологические основы сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии

Супрадиафрагмальная и реже инфрадиафрагмальная лучевая терапия может повышать риск развития атеросклеротического поражения коронарных артерий, в том числе острых форм ИБС с повреждением бляшки и тромбозом коронарных артерий, а также неатеросклеротического поражения, включая коронарospазм, фиброз [14–17]. Под воздействием облучения происходит повреждение как атипичных, так и здоровых клеток, а также сосудов разного калибра, повышается проницаемость сосудистой стенки. Непосредственное повреждение сосудистой стенки под действием радиотерапии развивается за счет активации воспалительного каскада образующимися под действием ионизирующего излучения активными формами кислорода. Аналогичные процессы запускаются и в миокарде. Вследствие инфильтрации воспалительными клетками эндотелия нарушаются его фильтрационные свойства, происходит утолщение базальной мембраны капилляров в результате отложения коллагена и развития фиброза. Эндотелиальная дисфункция является основным триггером сердечно-сосудистых осложнений радиотерапии, дополнительную роль играют стимуляция факторов роста и развитие фиброза. Аналогично процессам, происходя-

щим при обструктивном атеросклерозе, наблюдается прогрессирующая гипоперфузия тканей с микрососудистыми тромбозами и ишемией, но с локализацией в сосудах более мелкого калибра вплоть до их окклюзии с последующей гибелью клеток. При гистологическом исследовании определяются диффузный фиброз интерстиция миокарда и сужение просвета артерий и артериол [18].

Радиотерапия грудной полости может поражать все структурные компоненты сердца, включая перикард, миокард, сердечные клапаны, коронарные артерии и капилляры, проводящую систему. Возможные типы сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии перечислены в табл. 1. К острым осложнениям относится острый перикардит, который, как правило, возникает через несколько недель после проведенного лучевого лечения, между тем прочие осложнения могут развиваться спустя годы и даже десятилетия.

Таблица 1
Виды кардиотоксичности, связанные с лучевой терапией

Сосудистые
• ИБС
• Нарушения микроциркуляции
Структурные
• Перикардит
• Клапанные поражения (митральный стеноз и митральная недостаточность, аортальный стеноз и аортальная недостаточность)
• Системическая дисфункция / сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
• Нарушение диастолической функции / сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
• Рестриктивная кардиомиопатия
• Миокардиальный фиброз
Нарушения ритма и проводимости
• Поражения проводящей системы сердца
• Внезапная сердечная смерть

Основным триггером сосудистых нарушений является эндотелиальная дисфункция. В развитии ИБС стенозы коронарных артерий могут быть обусловлены, помимо формирования атероматозных бляшек, пролиферацией интимы и ее повреждением, пролиферацией фибробластов, отложением коллагена и формированием обструктивного поражения коронарной артерии. При гистологических исследованиях материала коронарных артерий продемонстрировано,

что сформированные бляшки у пациентов, перенесших радиотерапию, сходны с таковыми при развитии спонтанного атеросклероза, однако в структуре бляшки фиброзные компоненты преобладают по сравнению с липидными [19]. При анализе особенностей локализации стенозов, ассоциированных с лучевым лечением, обнаружено, что характерно развитие проксимальных поражений, в половине случаев развивается стеноз ствола левой коронарной артерии [16]. При облучении левой молочной железы наиболее часто поражаются передняя нисходящая ветвь и ствол левой коронарной артерии, при лечении лимфомы Ходжкина – огибающая ветвь и правая коронарная артерия [20–21]. Риск развития ИБС, индуцированной радиотерапией, повышается у пациентов, имеющих традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Высоко вероятно развитие безболевого форм ИБС, которые преобладают над формами с классическими симптомами ИБС [22, 23]. Это может во многом быть обусловлено нейротоксичностью лучевой и химиотерапии, приводящей к снижению болевой порога. Внезапная сердечная смерть у облученных больных связана с диффузной гиперплазией интимы всех коронарных артерий или значительным стенозом ствола левой коронарной артерии [24–26].

Под действием радиотерапии могут развиваться *структурные нарушения сердечных клапанов*, такие как фибротическое утолщение, ретракция и позднее – кальциноз [16]. Поражение клапанов развивается спустя 10–20 лет после перенесенной радиотерапии с частотой от 11 до 31 %, по данным разных авторов, что в среднем в 34 раза превышает риск развития поражения клапанов в общей популяции, в ряде случаев сочетаясь с поражением коронарных артерий [2, 3, 16]. Wethal *et al.* показали, что преимущественно страдают митральный и аортальный клапан, причем эволюция развития порока начинается с формирования недостаточности с последующим прогрессированием фиброза, кальциноза и развитием стеноза клапана.

К частым осложнениям лучевой терапии относятся *поражения проводящей системы*, среди которых встречаются блокады ножек пучка Гиса (чаще правой в связи с фронтальным положением правого желудочка и большей экспозицией ионизирующего излучения именно на область правого желудочка), желудочковая экстрасистолия, атрио-вентрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла, удлинение QTc, суправентрикулярные тахикардии и реж – желудочковые тахикардии. Под действием радиотерапии может развиваться дисфункция автономной нервной системы, проявляющаяся тахикардией, утратой циркадности сердечного ритма [27].

Профилактика развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лучевой терапии

Основным методом профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне радиотерапии является модификация факторов риска кардиотоксичности. Основные факторы риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы перечислены в табл. 2.

Таблица 2
Факторы риска кардиотоксичности радиотерапии (адаптировано из [18])

- Общая доза облучения выше 30–35 Гр
- Большая доза / фракция выше 2 Гр в сутки
- Размер поля облучения (площадь облучения сердца)
- Относительная нагрузка поля (расположение: передние / задние)
- Расположение опухоли рядом с сердцем
- Молодой возраст при воздействии
- Время с момента воздействия
- Тип источника излучения (кобальт)
- Сопутствующая кардиотоксическая химиотерапия
- Другие сердечно-сосудистые факторы риска
- Техника облучения

Риск побочных эффектов лучевой терапии пропорционален дозе облучения. С учетом тенденции к применению меньших доз радиотерапии обнадеживающе выглядят результаты исследования, выполненного Schellong [28]. При долгосрочном наблюдении леченных по поводу болезни Ходжкина частота сердечно-

сосудистой заболеваемости при применении суммарной дозы облучения 36 Гр составила 21 %, а при снижении дозы до 25 и 20 Гр уменьшилась до 6 и 5 % соответственно.

Применение новых современных алгоритмов лучевой терапии, предполагающих, помимо снижения общей дозы, экранирование области сердца, снижение однократной дозы облучения, более прицельное лучевое воздействие (лучевая терапия под контролем визуализирующих методик, 3D-планирование зоны облучения), возможно, позволит снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Соблюдение пациентом рекомендаций по контролю традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, курение, могут оказывать дополнительный эффект, снижая суммарный сердечно-сосудистый риск [29]. При планировании радиотерапии требуется тщательный сбор анамнеза, включающий оценку предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличие курения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, абдоминального ожирения, анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний (случаи инфаркта, инсульта, внезапной смерти) у родственников первой линии в молодом возрасте). Рутинный объективный осмотр должен быть дополнен биохимическим анализом крови (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, липидный спектр, калий, креатинин, мочевиная кислота), ЭКГ, эхокардиографией с оценкой систолической и диастолической функций левого желудочка. Жесткий контроль традиционных факторов риска до начала радиотерапии может способствовать снижению вероятности развития кардиотоксичности после ее выполнения. АГ остается одним из основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а достижение адекватного контроля АД сохраняет позиции неперемного условия уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

Алгоритм обследования пациентов, перенесших лучевую терапию, в отдаленном периоде

Высокая частота развития отдаленной кардиотоксичности у пациентов, перенесших лучевую терапию средостения, делает необходимым тщательное динамическое наблюдение данной категории пациентов с основным акцентом на своевременную диагностику сердечно-сосудистых осложнений. Клинически значимая патология сердца, в том числе ИБС, может протекать бессимптомно у пациентов, получивших облучение средостения [30]. При сочетании лучевой и химиотерапии локализация повреждения сосудов может непосредственно не совпадать с зоной облучения и выявляться в удаленных от места облучения областях [31].

Согласно европейским рекомендациям скрининг для выявления ИБС и болезней сосудов необходим пациентам с медиастинальным облучением в анамнезе независимо от наличия симптомов через 5 лет после радиотерапии и затем каждые 5 лет [32, 33]. Рекомендации Американского колледжа радиологов, основанные на согласованном мнении экспертов, предписывают выполнять эхокардиографию через 5 лет после лучевой терапии в когорте асимптомных пациентов в сочетании с ежегодной оценкой уровня глюкозы и липидного профиля [34]. Авторы обзора, опубликованного в журнале Американской коллегии кардиологов, соглашались с подобным подходом, обращая внимание на то, что при выявлении даже субклинических признаков систолической или диастолической дисфункции миокарда пациент должен быть направлен на консультацию к кардиологу [18]. Ряд экспертов советуют проведение стресс-тестов каждые 5 лет после лучевой терапии в связи с высоким риском развития ИБС [35]. Особое внимание должно уделяться беременным женщинам, перенесшим радиотерапию. Во II триместре следует предусмотреть консультацию кардиолога, поскольку именно в этот период риск развития сердечной недостаточности наиболее велик [36].

Спустя 5 лет после лучевой терапии ежегодный спектр обследований может включать ЭКГ, эхокардиографию, анализ крови на липидный спектр, глюкозу, биомаркеры повреждения миокарда (тропонин) и сердечной недостаточности (NT-proBNP). Контроль параметров углеводного и липидного обмена и их своевременная коррекция, а также достижение целевых цифр артериального давления способствуют снижению риска сердечно-сосудистых событий в общей популяции и предписываются европейскими экспертами для когорты пациентов с онкологическими заболеваниями [37]. Роль оценки уровней N-концевого фрагмента – предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина в выявлении субклинических стадий заболеваний сердечно-сосудистой системы изучена недостаточно и преимущественно у пациентов, получающих химиотерапию. В работе Nellesen *et al.* изучалась динамика биомаркеров после лучевой терапии, и было показано, что повышение тропонина и NT-proBNP наблюдается в периоде после радиотерапии и предшествует появлению структурно-функциональных изменений миокарда, определяемых при эхокардиографии [38].

Ежегодное выполнение ЭКГ позволяет своевременно диагностировать нарушения ритма и проводимости. В ряде случаев необходимо суточное мониторирование ЭКГ. Так, Larsen *et al.* продемонстрировали, что у переживших в детстве лечение по поводу онкологического заболевания (средний возраст – 15 лет) при суточном мониторировании ЭКГ в 7% случаев выявляются пробежки желудочковой тахикардии [39]. Учитывая спорадический характер и вариативность возникновения эпизодов желудочковой тахикардии, этот показатель может оказаться выше при более частом выполнении суточного мониторирования ЭКГ или при использовании методик с более длительным периодом регистрации ЭКГ.

Поскольку к наиболее часто развивающимся осложнениям лучевой терапии относятся ИБС, патология клапанов и перикардиты, то к лю-

чевым методом скрининга кардиотоксичности лучевой терапии остается эхокардиография в покое и при физической нагрузке. Метод позволяет оценить систолическую и диастолическую функции левого желудочка, выявить клапанные пороки, признаки поражения перикарда, наличие нарушений локальной сократимости, в том числе возникающих при физической нагрузке, характеризующих развитие коронарной недостаточности. Четкие предписания, как часто следует выполнять стресс-эхокардиографию в отдаленном периоде после лучевого лечения, отсутствуют.

Совершенствование эхокардиографических методик визуализации сердца и применение современных математических алгоритмов позволяет диагностировать доклинические нарушения систолической функции левого желудочка (метод слежения за пятном – speckle-tracking imaging), когда фракция выброса левого желудочка остается нормальной. Данная методика тестировалась в работе Yu *et al.*, в которой не выявлено ни значимых изменений продольной деформации левого желудочка, ни динамики параметров диастолической функции непосредственно и спустя 6 месяцев после проведения комбинированной химиолучевой терапии рака молочной железы, при этом медиана уровня высокочувствительного тропонина I даже снижалась [40]. Требуются дальнейшие исследования для определения места сердечных биомаркеров в алгоритме обследования пациента после лучевой терапии.

В связи с повышенным риском развития инсульта у пациентов, подвергшихся облучению шеи, для комплексной оценки цереброваскулярного риска следует добавить ультразвуковое сканирование сонных артерий, чтобы исключить субклинический атеросклероз.

Стратегии профилактики кардиотоксичности, обусловленной лучевой терапией

Европейские эксперты в согласительном документе по кардиоонкологии рекомендуют применять стратегии, направленные на уменьшение

негативного воздействия радиотерапии на сердечно-сосудистую систему, включающие снижение дозы облучения и экспонированного объема сердца (шаг от региональной лучевой терапии к лучевой терапии вовлеченных полей и вовлеченных узлов (например, при лимфоме Ходжкина)) [37, 41], что достигается с помощью современных методов на основе трехмерного планирования лечения с гистограммой «доза – объем» и программ виртуальной симуляции [42, 43]. Мощные программные комплексы под контролем КТ или МРТ способны точно очертить контуры опухоли и сконцентрировать излучение. Следующие методики и стратегии предложены с целью уменьшения дозы облучения сердца во время лучевой терапии:

- методика задержки дыхания после глубокого вдоха или синхронизации с дыханием, которая позволяет экранировать сердце от тангенциальных полей и уменьшить облучение органов без ущерба для клинического целевого объема [44];
- множественные или вращающиеся источники излучения (фотонов, электронов);
- линейный ускоритель протонов позволяет лечить пациентов с одинаковой нагрузкой переднего и заднего порталов, с субкраниальным (трахеобронхиальным) блоком и методом сокращающихся полей;
- модуляция интенсивности излучения с использованием многолепестковых коллиматоров превосходит частичное экранирование;
- информирование о дозах и минимизация доз радиации, полученных нормальными тканями [45];
- системы слежения, состоящие из небольшого линейного ускорителя частиц, установленного на промышленного робота общего назначения с механической рукой-манипулятором, позволяющей доставлять энергию из любого места напрямую в любую часть тела. Роботизированная сборка с использованием комплекса системы визуализации и программного обеспечения позволяет осуществлять очень быструю перестановку источника и адаптацию.

Лечебные стратегии в ведении пациента с сердечно-сосудистыми осложнениями радиотерапии

Лечебные подходы к оказанию помощи пациентам, у которых сердечно-сосудистая патология может быть обусловлена лучевым воздействием, аналогичны общей популяции. Мультидисциплинарный подход с созданием команды, состоящей из опытных онкологов и кардиологов, а также других специалистов (по показаниям), позволяет оказать квалифицированную помощь пациенту с развитием кардиотоксичности на фоне радиотерапии.

Особенности хирургического лечения ИБС

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) может применяться при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии или ишемической кардиомиопатии у пациентов, перенесших радиотерапию в анамнезе по тем же показаниям, что и в общей популяции. При наличии протяженных кальцинированных стенозов коронарных артерий вследствие диффузного лучевого поражения ЧКВ может быть невыполнима. Наличие в анамнезе медиастинального облучения является независимым предиктором общей смертности, повышая ее риск в 1,9 раза ($p < 0,004$), сердечно-сосудистая смертность увеличивает ее вероятность в 1,7 раза ($p < 0,03$), причем дополнительными факторами, ухудшающими прогноз, являются имплантация голометаллического стента, риск по шкале SYNTAX более 11, курение и возраст более 65 лет [46].

Особенности хирургического лечения пороков и констриктивного перикардита

Наличие в анамнезе радиотерапии может существенно изменить периоперационный прогноз при выполнении кардиохирургической операции, поэтому хирургическая коррекция пороков сердца после лучевого воздействия должна осуществляться в опытном центре. Радиационное повреждение может быть гетерогенным. При наличии повреждения нескольких клапанов

преимуществом может обладать одномоментная полная коррекция имеющихся пороков, притом что тяжелая дисфункция одного клапана может сочетаться с мягкой или умеренной формой поражения другого [47]. Даже в центрах, имеющих большой опыт подобных операций, отмечено, что исходы коррекции клапанных пороков у пациентов, перенесших радиотерапию, хуже по сравнению с общей популяцией [48]. Осложнения повторных операций в данной категории пациентов также регистрируются чаще, что является еще одним аргументом в пользу полной одномоментной хирургической коррекции всех сформированных пороков. При изолированном аортальном стенозе стоит рассмотреть возможность выполнения чрескожной транскатетерной имплантации протеза аортального клапана.

В случае развития констриктивного перикардита после перенесенной лучевой терапии, рефрактерного к медикаментозной терапии, прибегают к перикардэктомии, однако 5-летняя выживаемость после подобной операции составляет 11 % в группе с радиотерапией в анамнезе по сравнению с 80 % при идиопатическом констриктивном перикардите и 56 % при постоперационном [49].

Лечение сердечной недостаточности

Поскольку отсутствует специфическое лечение сердечной недостаточности, развившейся у пациентов с радиотерапией в анамнезе, действующие рекомендации советуют придерживаться методических указаний, разработанных для общей популяции. Так, пациентам с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса показана последовательная титрация ингибиторов АПФ, бета-блокаторов до максимально переносимых доз, при неэффективности – добавление антагонистов альдостерона. Для пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса доказательства эффективности подобной стратегии отсутствуют, рекомендовано лечение основного заболевания, вызвавшего диастолическую дисфункцию,

а также симптоматическое лечение. Показания к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и (или) ресинхронизирующего устройства у пациентов после лучевой терапии аналогичны подходам, применяемых в общей популяции, хотя могут возникнуть технические сложности. При выраженном лучевом поражении кожи применяется субпекторальная имплантация устройства для снижения риска инфицирования и плохого заживления раны. Принятие решения о необходимости трансплантации сердца при рефрактерной сердечной недостаточности должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием онколога и кардиохирурга.

Клиническое наблюдение раннего дебюта ишемической болезни сердца после комбинированной химиолучевой терапии В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы

В клинику обратилась пациентка 42 лет, юрист, которая в марте 2012 года стала отмечать появление фебрильной лихорадки, одышки, кашля с последующим присоединением лимфаденопатии надключичных, подмышечных лимфатических узлов, по поводу чего проходила обследование, и в ноябре 2012 года диагностирована В-крупноклеточная неходжкинская лимфома с поражением надключичных, подключичных, подмышечных, медиастинальных лимфатических узлов, развитием перикардита, двухстороннего плеврита, II BE ст. По данным иммуногистохимического исследования, лимфома имела следующий иммунофенотип: CD 20⁺, CD 3⁻, CD 79a⁺, CD 15⁻, LCA⁺. Проведено шесть курсов полихимиотерапевтического лечения по схеме CHOP-R (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон) с последующей лучевой терапией средостения (суммарная доза облучения составила 40 Гр) с полной клинико-гематологической ремиссией. В последующем каждые полгода проходила обследование у гематолога, данных за рецидив получено не было. С 24 лет беспокоят редкие подъемы артериального давления

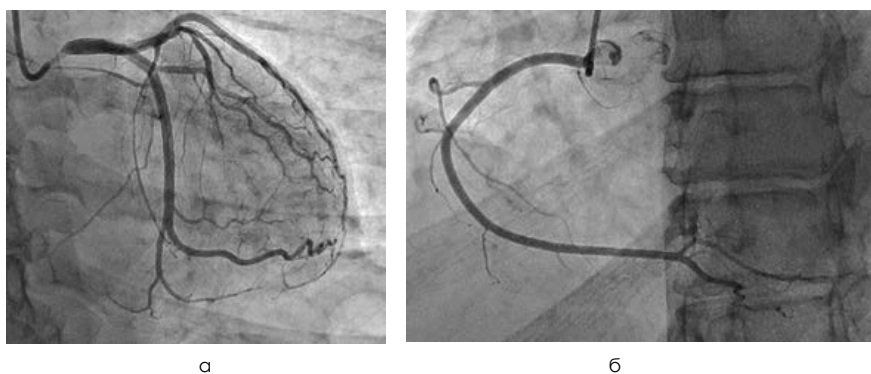


Рисунок 1. Коронароангиография до ЧКВ: а) критический стеноз ствола ЛКА, б) ПКА без признаков атеросклеротического поражения.

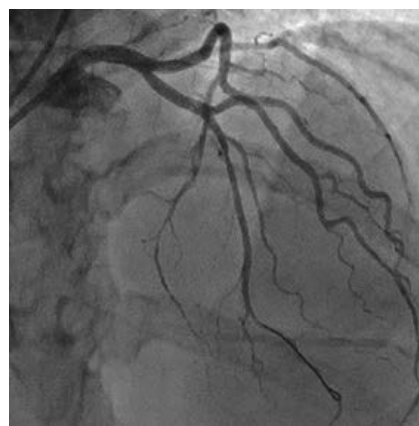


Рисунок 2. Контрольная ангиограмма ЛКА после выполнения ЧКВ.

(АД) до 180/100 мм рт. ст., однако антигипертензивную терапию пациентка не получала. На фоне лечения преднизолоном отметила прибавку массы тела с 65 до 90 кг. В ноябре 2018 года во время занятий фитнесом (высокоинтенсивная длительная физическая нагрузка) стала отмечать появление типичных ангинозных болей. К врачу не обращалась. Через 3 недели возник приступ ангинозных болей при обычной физической нагрузке, что послужило поводом для госпитализации в ГКБ имени В. В. Виноградова. При поступлении на ЭКГ зарегистрированы отрицательные зубцы Т в I, aVL, V₁–V₅, тропониновый тест отрицательный (0,02 нг/мл), МВ-КФК – 8,1 Е/л, риск по шкале GRACE – 53 балла (низкий). При физическом осмотре: ИМТ – 30 кг/м², окружность талии – 90 см. Пастозность стоп, голеней. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. ЧД – 16 дв./мин. Тоны сердца – приглушены, ритмичные. АД – 162/84 мм рт. ст. Пульс – 81 уд./мин. В общем анализе крови: лей-

коциты – 7×10^9 /л, СОЭ – 18 мм в час. Общий холестерин – 5,1 ммоль/л, ЛПНП – 3,44 ммоль/л, триглицериды – 1,99 ммоль/л, глюкоза – 4,95 ммоль/л. С учетом типичного характера болей, выявлением изменений на ЭКГ, а также наличием в анамнезе фактора риска раннего дебюта ИБС (лучевая терапия), выполнена ЧКВ. При коронароангиографии правый тип коронарного кровоснабжения миокарда, двухсосудистое поражение коронарного русла со значимым поражением ствола ЛКА – 90–95 %, ПМЖВ 60–70 %, остальные коронарные артерии без признаков атеросклеротического поражения. В зону субтотального стеноза тела ствола имплантирован стент $4,0 \times 15$ мм с максимальным давлением. На контрольной ангиограмме результат оптимальный, стент расправлен полностью, восстановлен просвет ствола ЛКА, кровоток ТИМІ ІІІ, признаков диссекции интимы, экстравазации контрастного вещества не выявлено (рис. 1 а, 1 б). Исследование тропонина в динамике после ЧКВ – 0,05 нг/мл.

При эхокардиографии: сократительная функция левого желудочка удовлетворительная, ФВ – 58 %, нарушений локальной сократимости нет, межжелудочковая перегородка утолщена (ТМЖП – 1,2 см), задняя стенка левого желудочка не утолщена (ТЗСЛЖ – 1,0 см), ММЛЖ = 140 г; ИММЛЖ = 74,8 г/м²; ОТС = 0,51, незначительная недостаточность митрального, трикуспидального, аортального клапанов. По данным более чувствительного метода оценки систолической функции (Speckle tracking), выявлено некоторое снижение деформации ЛЖ в области

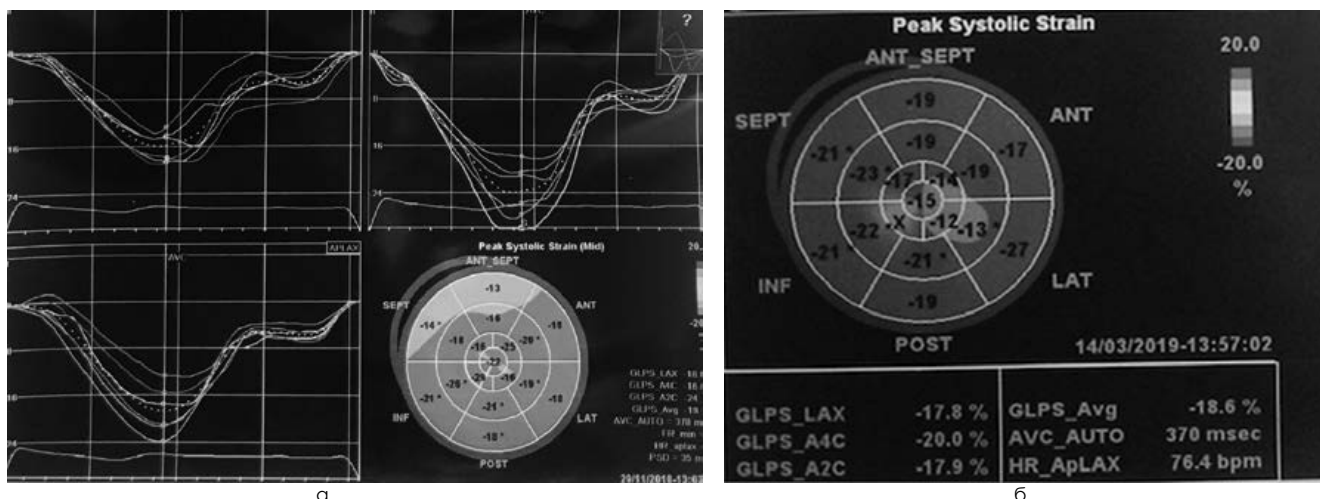


Рисунок 3. Speckle tracking: в период стационарного лечения (а) и через 3 месяца после выписки из стационара (б).

перегородки, средний глобальный продольный пиковый систолический стрейн — $-19,6\%$ (рис. 3).

Сформулирован диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия. ЧКВ 20.11.2018: двухсосудистое поражение коронарного русла со значимым поражением ствола ЛКА, ПМЖВ. Стентирование ствола ЛКА 20.11.2018. Гипертоническая болезнь III стадии. Дислипидемия. Ожирение I степени. Риск 4. В-крупноклеточная НХЛ с поражением медиастинальных, над-, подключичных, подмышечных лимфоузлов, перикардит, двухсторонний плеврит, II ВЕ ст., ремиссия с 2013 года. Для постоянного приема рекомендованы бисопролол 5 мг с рекомендацией последующей титрацией дозы, эналаприл 5 мг два раза в день с рекомендацией последующей титрации дозы, ацетилсалициловая кислота — 125 мг, клопидогрель — 75 мг, аторвастатин — 40 мг.

При контрольной эхокардиографии через 3 месяца — без динамики, при оценке систолической функции методом speckle tracking наблюдается улучшение параметров сегментарной продольной деформации в перегородочной области (до $-21, -23, -18\%$ в базальных, среднем и верхушечном сегментах соответственно), при умеренном снижении регионарной деформации в верхушечно-боковой области (до $-16, -13, -13\%$), средний глобальный продольный пиковый систолический стрейн левого желудочка — $-18,6\%$, что является незначительным отклонением от нормы. Следует отметить, что нормативы

параметров региональной деформации, оцениваемых с помощью speckle tracking, являются предметом продолжающихся научных исследований, и окончательно не определены. В качестве примерного ориентира в рекомендациях указана величина глобальной продольной деформации -20% , абсолютные значения выше которой свидетельствуют об отсутствии ранних нарушений систолической функции.

Спустя 3 месяца боли за грудиной не рецидивировали, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уровень артериального давления, ЧСС, холестерина липопротеинов низкой плотности — в пределах целевых значений.

Таким образом, уроками данного клинического наблюдения можно считать то, что в отношении пациентов, перенесших радиотерапию с (без) полихимиотерапией по поводу онкологического заболевания, должна иметься настороженность в отношении развития кардиотоксичности. После лучевого лечения возможен ранний дебют ИБС у молодых лиц, поэтому требуется своевременная оценка и модификация факторов риска кардиотоксичности до начала лучевой терапии, а также регулярный скрининг на развитие сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде, включающий оценку и модификацию традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ожирение, АГ, дислипидемия, курение), мультимодальную визуализацию сердца, стресс-тесты, определение сердечных биомаркеров.

Список литературы

1. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206–14.
2. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–9.
3. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009; 101: 575–81.
4. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2011; 154: 23–31.
5. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R64.
6. Darby SC, Marianne EM, McGale P, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer *NEJM* 2013; 368 (11): 987–998.
7. Ferme C, Eghball H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–27.
8. van Rijswijk S, Huijbregts MA, Lust E, Strack van Schijndel RJ. Minireview on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth J Med* 2008; 66: 234–7.
9. 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: 3991–4008.
10. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878–86.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757–70.
12. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 445–52.
13. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365–75.
14. McGale P, Darby SC, Hall P, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011; 100: 167–175.
15. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
16. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996; 27: 766–773.
17. McEnery PT, Dorosti K, Schiavone WA et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020–1024.
18. Jaworski et al. Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *JACC* 2013; 61 (23): 2319–28.

19. Brosius FC III, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–30.
20. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–998.
21. Storey MR, Munden R, Strom EA, McNeese MD, Buchholz TA. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 2001; 7: 492–497.
22. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007; 110: 1840–1850.
23. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99 m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 286–292.
24. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
25. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020–1024.
26. Orzan F, Brusca A, Conte MR, et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993; 69: 496–500.
27. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1145–52.
28. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1145–52.
29. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010; 11: 193–203.
30. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–749.
31. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 588–593.
32. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1201–1203.
33. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3657–3664.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2010. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
35. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. *Heart* 2009; 95: 252–8.
36. van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, et al. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2549–53.
37. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–2801.
38. Nellessen U, Zingel M, Hecker H, et al. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? *Chemotherapy* 2010; 56: 147–52.
39. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 1992; 70: 73–7.
40. Yu, Anthony F. et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32 (4): 521–528.
41. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–1955.
42. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005; 32 (2 Suppl 3): S71–S80.
43. Louwe RJ, Wendling M, van Herk MB, et al. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry. *Med Phys* 2007; 34: 1354–1363.
44. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 88.
45. Xu Q, Chen Y, Grimm J, et al. Dosimetric investigation of accelerated partial breast irradiation (APBI) using CyberKnife. *Med Phys* 2012; 39: 6621–6628.
46. Reed GW, Masri A, Griffin BP, et al. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9.
47. Desai M. Radiation associated valvular disease. *JACC* 2017. www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/06/13/07/13/radiation-associated-cardiac-disease.
48. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013; 127: 1476–85.
49. George TJ, Amaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Contemporary etiologies, risk factors, and outcomes after pericardectomy. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 445–51.

Для цитирования: Шаварова Е.К., Школьников Е.Э., Хомова И.А., Черноморец В.С., Баздырева Е.А. Сердечно-сосудистые осложнения радиотерапии железы Медицинский алфавит. 2020;(8):32–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-32-39>

For citation: Shavarova E.K., Khomova I.A., Chernomoretz V.S., Bazdyreva E.A., Shkolnikova E.E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Medical alphabet*. 2020;(8):32–39 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-32-39>



Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации



І национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 – 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator



А. В. Назаренко



Д. С. Романов



С. И. Ткачев



Д. И. Федосеенко

Лучевая терапия в лечении больных менингеальной гемангиоперицитомой (солитарной фиброзной) опухолью твердой мозговой оболочки

А. В. Назаренко, к.м.н., зав. радиологическим отделением НИИ клинической и экспериментальной радиологии¹

Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии¹

Д. С. Романов, к.м.н., врач-радиотерапевт радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии¹

С. В. Медведев, к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии²

С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в. н. с. радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии¹

Ю. А. Герасимов, врач-радиолог радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии¹

А. Х. Бекяшев, д.м.н., проф., зав. нейрохирургическим отделением НИИ клинической онкологии¹

А. А. Митрофанов, к.м.н., н.с. нейрохирургического отделения НИИ клинической онкологии¹

В. А. Болдырева, медицинский физик радиологического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии¹

Д. И. Федосеенко, врач-радиолог отделения радиохирургии НИИ клинической онкологии¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²Московский научно-исследовательский институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

Radiation therapy in treatment of patients with meningeal hemangiopericytoma (solitary fibrous) tumor of dura mater

A. V. Nazarenko, T. N. Borisova, D. S. Romanov, S. V. Medvedev, S. I. Tkachyov, Yu. A. Gerasimov, A. Kh. Bekyashev, A. A. Mitrofanov, A. V. Boldyreva, D. I. Fedoseenko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre; Moscow, Russia

Резюме

Тактика лечения больных менингеальной гемангиоперицитомой или солитарной фиброзной опухолью твердой мозговой оболочки остается дискуссионной в связи с их редкостью и разнородностью накопленного мирового опыта, однако анализ клинических данных указывает на достижение наилучших результатов при выполнении радикального удаления первичной опухоли и последующего проведения курса дистанционной лучевой терапии на хирургическом ложе в адекватных суммарных очаговых дозах.

Ключевые слова: дистанционная лучевая терапия, менингеальная гемангиоперицитома, солитарная фиброзная опухоль.

Summary

Tactics of treating patients with meningeal hemangiopericytoma, or a solitary fibrous tumor of the dura mater remains controversial due to their rarity and heterogeneity of global experience, however, analysis of clinical data indicates that the best results are achieved when performing a total removal of the primary tumor and then following a course of external-beam radiation therapy on surgical bed in adequate total doses.

Key words: external-beam radiation therapy, meningeal hemangiopericytoma, solitary fibrous tumor.

В 1942 году американские патологи Arthur Purdy Stout и Margaret Ransone Murray впервые использовали термин «гемангиоперицитома» для описания опухоли мягких тканей, предположительно, происходящей из перицитов, с мономорфной популяцией компактных полигональных или веретенообразных

клеток и стромальным сосудистым рисунком, ветвящимся наподобие рогов оленя (staghorn) [1]. Редкость выявления этих опухолей привела к тому, что работой, включающей описание наибольшего количества клинических наблюдений гемангиоперицитомы (включая детей), остается статья 1976 года [2].

У взрослых пациентов и детей гемангиоперицитомы чаще всего поражают кожу и подкожную жировую клетчатку (34,5%), скелетные мышцы нижних конечностей (24,5%), забрюшинное пространство (24%), область головы и шеи (17%) [3, 4]. Учитывая происхождение ее из клеток стенок капилляров,

ни одна из локализаций этой опухоли не должна вызывать удивление.

Результатом многолетних дискуссий стало признание схожих гистологических и генетических особенностей гемангиоперицитом и солитарных фиброзных опухолей: инверсии локуса 12q13, приводящей к слиянию генов *NAB2* и *STAT6*, последний экспрессируется, что может быть выявлено с использованием иммуногистохимических методов. В результате существует мнение об отсутствии необходимости использования термина «гемангиоперицитомы». Для описания опухолей такого рода в центральной нервной системе из-за различий в признаках гемангиоперицитом и солитарных фиброзных опухолей использовались оба термина, однако в классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы они были объединены [5, 6].

В настоящий момент рассматриваемые в качестве агрессивных вариантов солитарных фиброзных опухолей твердой мозговой оболочки менингеальные гемангиоперицитомы являются редкими опухолями оболочек головного мозга. Они часто представляются крупными образованиями твердой мозговой оболочки с локальным агрессивным течением, часто распространяющимися сквозь свод черепа. При выполнении магнитно-резонансной томографии их трудно дифференцировать с гораздо более часто встречающимися менигиомами, но их схема лечения также включает хирургическое удаление с или без дистанционной лучевой терапией для снижения риска рецидивирования, который высок для этого вида опухолей. Степень злокачественности этих опухолей может варьировать от G1 до G3, что определяет агрессивность их течения [6].

Гемангиоперицитомы составляют менее 1 % всех интракраниальных опухолей [7] и 2–4 % – всех менингеальных [8]. Чаще эти опухоли выявляются у 30–40-летних пациентов, но до 10% случаев диагностируется у детей [9]. Несколько чаще с ними сталкиваются пациенты мужского пола: 1,4 : 1 [6, 8].

Вызванные такими опухолями симптомы обычно связаны с масс-эффектом и варьируют в зависимости от ее локализации. Головные боли, судорожные приступы, очаговая неврологическая симптоматика – все это может симптомами болезни [9]. Вдобавок, до 20% гемангиоперицитом могут метастазировать отдаленно – обычно в печень, легкие, кости скелета [6, 7, 9], но также встречаются редкие варианты метастазирования, в частности в почки [10, 11].

Основным методом лечения менингеальных гемангиоперицитом является хирургическое удаление опухоли, при этом большое количество работ указывает на необходимость проведения послеоперационного курса дистанционной лучевой терапии с целью снижения риска развития рецидива в послеоперационной области. Далее представлен ряд работ, приводящих результаты ретроспективного анализа результатов лечения больных менингеальными гемангиоперицитомой.

Исследование Guthrie *et al.* 1989 года описывает результаты лечения 44 больных с 1938 (когда этот диагноз еще не был предложен) по 1987 год. Эта работа указывает на случаи операционной смертности (9 % до 1974 года), а также повествует о 15-, 65- и 76%-ном риске развития рецидива через 1, 5 и 10 лет после выполнения хирургического вмешательства. По данным авторов работы, проведение лучевой терапии после первой операции увеличивает среднее время до развития рецидива с 34 до 75 месяцев, а среднюю продолжительность жизни – с 62 до 92 месяцев [12].

Работа Bastin и Mehta 1992 года сообщает о 90%-ном актуарном риске развития рецидива в течение 9 лет после проведения только хирургического лечения. Менее трети рецидивов случаются в течение первых 5 лет наблюдения, что может способствовать выработке превратного представления о высоком потенциале излечения менингеальной гемангиоперицитомы с помощью хирургического метода. По мнению авторов, лучевая терапия способна уменьшить риск развития локального рецидива

и увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости таких больных. Ответ на лучевую терапию у таких опухолей зависит от суммарной очаговой дозы, и доза более 50 Гр способна обеспечить лучшие показатели безрецидивной выживаемости. Менингеальные гемангиоперицитомы характеризуются медленным, но последовательным ответом на лучевую терапию, по данным МРТ, в отличие от других высокоvascularизованных опухолей головного мозга (таких как артериовенозные мальформации) [13].

В исследовании Uemura *et al.* 1992 года описаны результаты лечения семерых больных интракраниальными гемангиоперицитомой, из которых у пятерых была выполнена предоперационная дистанционная лучевая терапия. Очевидный ответ опухоли на лучевую терапию, по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, наблюдался уже после суммарных очаговых доз 20–30 Гр, а суммарный показатель уменьшения объема составил 80–90 %, и такое уменьшение объема опухоли наблюдалось в течение 5–7 месяцев после лечения. У тех пятерых больных, которым выполнялась предоперационная лучевая терапия, опухоли были удалены без осложнений и массивной кровопотери, а гистологическое исследование послеоперационного материала сообщало о выраженном лечебном патоморфозе в объеме облученной опухоли. Авторы делают вывод о том, что предоперационная лучевая терапия может быть необходима в ситуациях, когда хирургическое удаление опухоли сопряжено с высокими рисками, а послеоперационная – даже в тех случаях, когда опухоль была удалена радикально [14].

Исследование Dufour *et al.* 1998 года представляет результаты лечения 20 больных в французском центре с 1965 по 1995 год. Авторы свидетельствуют о трудности предоперационной дифференциации менингеальных гемангиоперицитом и менигиом с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии и рекомендуют ангиографию как наиболее эффективный

метод. Все 20 пациентов были оперированы, но послеоперационная лучевая терапия была выполнена только 12 (60%) из них. Частота развития локального рецидива составила 45% (9 больных), из которых 88% (8 больных) представляли группу, в которой лучевая терапия не проводилась (то есть все больные этой группы). У троих (15%) пациентов в процессе наблюдения были выявлены метастазы за пределами органов нервной системы. В заключение авторы сообщают о достоверном ($p < 0,0001$) снижении риска развития рецидива при использовании после тотального удаления опухоли лучевой терапии в суммарной очаговой дозе более 50 Гр. Радиохирургические методики могут быть назначены для лечения рецидивных опухолей менее 30 мм в наибольшем измерении [15].

В данное исследование был включен еще один пациент, и авторы, изменив формирование групп анализа и критерии анализа, в работе 2001 года добавили следующие выводы: послеоперационная лучевая терапия снижает риск развития локального рецидива, но не развития метастазов в органах центральной нервной системы и вне ее, а также не исключает риск повторного рецидивирования. Наибольший размер рекомендованных к радиохирургии опухолей был уменьшен до 25 мм [16].

Работа Someya *et al.* 2001 года повествует не только о возможностях послеоперационной лучевой терапии, но и о ее использовании в качестве терапевтической опции при развитии метастатического процесса как в веществе головного мозга, так и в костях скелета, правда, такому лечению были подвергнуты только 2 из 4 больных, описанных в исследовании [17].

В исследовании Sheehan *et al.* 2002 года приведены результаты выполнения стереотаксической радиохирургии с 1987 по 2001 год у 14 больных с 15 отдельными опухолями. Ранее пациентам были выполнены резекция опухоли трансфеноидальным доступом (1), краниотомия и резекция (27), эмболизация (1), конвенциональная лучевая терапия (7). Медиана периода наблюдения составила 21 месяц

(среднее значение – 31,3 месяца, 5–76 месяцев). Средняя доза, подведенная к краю опухоли, составила 15 Гр. У 11 (79%) из 14 пациентов получилось достичь локального контроля над опухолями после радиохирургии, а 12 (80%) опухолей из 15 существенно уменьшились в размерах при последующем наблюдении. Двоим пациентам была проведена повторная радиохирургия по поводу региональных интракраниальных рецидивов, ни у одного из них не удалось достичь долгосрочных показателей локального контроля. Рецидивы после радиохирургии у троих пациентов развились через 12, 21 и 75 месяцев. Пятилетние показатели локального контроля и общей выживаемости составили 76 и 100% соответственно (по методу Каплан-Майера). Исследователи не смогли найти зависимость между предшествующей лучевой терапией и размером опухоли и локальным контролем. У 4 (29%) из 14 пациентов в процессе наблюдения развились отдаленные метастазы, таким образом радиохирургия не является способом предотвращения развития интра- и экстракраниальных метастазов, но может рассматриваться как опция лечения рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии [18].

Исследование было продолжено, и в 2010 году та же группа авторов представила данные лечения уже 21 больного, у которого радиохирургии были подвергнуты 28 отдельных опухолей (с 1989 по 2008 год). В предшествующем радиохирургии периоде больным проводились эмболизации (6), транскраниальные резекции (39), трансфеноидальные резекции (2), фракционированная лучевая терапия (8). Средние предписанная и максимальная дозы радиохирургии составили 17,0 и 40,3 Гр соответственно. Повторная радиохирургия была использована для лечения 13 опухолей. Медиана периода наблюдения составила 68 месяцев (2–138). Рецидивы после радиохирургии были зафиксированы у 11 (52,4%) из 21 больного гемангиоперицитомой. Из 28 опухолей 8 (28,6%) уменьшились в размерах, 5 (17,9%) стабилизировались, а 15 (53,6%) в конечном итоге прогрес-

сировали. Показатели выживаемости без признаков прогрессирования составили 90,0, 60,3 и 28,7% через 1, 3 и 5 лет после первичной радиохирургии на аппарате Gamma-Knife. Пятилетний показатель общей выживаемости составил 81%. У 4 (19%) из 21 пациентов развились экстракраниальные метастазы. Предшествующая фракционированная лучевая терапия не показала достоверного влияния на контроль опухолей, подвергнутых радиохирургии [19].

Исследование Souyer *et al.* 2004 года повествует о результатах лечения 29 больных интракраниальной менингеальной гемангиоперицитомой с 1979 по 1999 годы. Исследователи получили достоверные различия в 5-летних показателях локального контроля после тотальной и субтотальной резекции опухоли: 84 и 38% соответственно ($p = 0,003$). Авторы делают вывод, основываясь не только на своих данных, но и на анализе существовавшей на тот момент литературы, что тотальное удаление опухоли и последующая локальная лучевая терапия являются наилучшим подходом в инициальном лечении менингеальной гемангиоперицитомы [20].

Исследование Zweckberger *et al.* 2011 года описывает результаты лечения 15 больных церебральной (10) и спинальной (5) гемангиоперицитомой G2 и G3. Анализ продемонстрировал ключевое значение тотального удаления опухоли в контроле прогрессирования болезни, потребность в проведении лучевой терапии при субтотальном удалении опухоли и гистологических признаках анаплазии (G3), а также отсутствие влияния химиотерапии на вероятность прогрессирования болезни. Из четырех пациентов, у которых впоследствии были выявлены отдаленные метастазы, двое представляли группу гемангиоперицитомой G2, что не позволяет считать данную форму доброкачественной опухолью (авторы даже вынесли этот постулат в название статьи) [21].

Исследование Kumar *et al.* 2012 года сообщает о результатах лечения 15 больных с 2001 по 2011 год: семи пациентов с менингеаль-

ной гемангиоперицитомой G2 и восьми – G3. Тринадцать больных после хирургического удаления опухоли была выполнена лучевая терапия с медианой суммарной очаговой дозы 50 Гр. Медиана показателя безрецидивной выживаемости составила 68 месяцев, у пятерых пациентов был зафиксирован локальный рецидив, еще у одного – отдаленное метастазирование. Авторы рекомендуют проведение послеоперационной лучевой терапии всем пациентам вне зависимости от радикальности предшествующего хирургического вмешательства, а также настаивают на длительном периоде наблюдения таких больных, мотивируя это тем, что прогрессирование болезни может наступить спустя многие годы после окончания инициального лечения [8].

В исследовании Ghia *et al.* 2013 года сообщается о результатах лечения 63 больных в период с 1979 по 2009 год. Пациенты были разделены на группы только хирургии и хирургии с послеоперационной лучевой терапией. Послеоперационная лучевая терапия была выполнена 39 (62 %) больным. Пяти-, 10- и 15-летние показатели общей выживаемости составили 90, 68 и 28 % соответственно. Аналогичные показатели локального контроля составили 70, 37 и 20 %, а выживаемости без метастазов – 85, 39 и 7 % соответственно. Проведение послеоперационной лучевой терапии достоверно улучшило показатели локального контроля ($p = 0,008$), при этом наблюдалась достоверная разница в достижении локального контроля при подведении дозы более 60 Гр в сравнении с меньшей суммарной очаговой дозой ($p = 0,045$). Также улучшалось показатель локального контроля тотальное удаление опухоли ($p = 0,03$). При многовариантном анализе послеоперационная лучевая терапия ($p = 0,003$), тотальное удаление опухоли ($p = 0,008$) и суммарная очаговая доза выше 60 Гр ($p = 0,003$) коррелировали с лучшими показателями локального контроля. При этом объем операции и проведение послеоперационной лучевой терапии не влияли на общую выживаемость пациентов. Тем не менее авторы рекомендуют тотальное удаление опухоли

с последующей лучевой терапией в дозе более 60 Гр для достижения оптимальных показателей локального контроля [22].

Их выводы подтверждаются работой Melone *et al.* 2014 года, в которой были проанализированы результаты лечения 43 больных (были прослежены 36 из них) интракраниальной гемангиоперицитомой с 1980 по 2010 год. Не было получено достоверных различий в показателях общей выживаемости тех больных, которым после операции была проведена дистанционная лучевая терапия (включая радиохирургию и протонную терапию) в сравнении с группой хирургического лечения (178 и 154 месяца соответственно; $p = 0,2$), но достоверные различия были получены в отношении продолжительности периода до развития рецидива (108 и 64 месяца соответственно; $p = 0,04$). С риском раннего рецидивирования также были ассоциированы размер опухоли не менее 7 см ($p < 0,05$) и вовлечение синуса ($p < 0,05$). С улучшением показателей общей выживаемости был ассоциирован наибольший объем резекции ($p < 0,05$), а с худшими показателями общей выживаемости и периода до развития рецидива – анапластическая форма гемангиоперицитомы (G3) [23].

В работе Kim *et al.* 2015 года были представлены результаты лечения 17 пациентов с 1995 по 2014 год. Авторы сделали упор на роль объемов хирургических вмешательств. Факторами, достоверно улучшающими показатели безрецидивной выживаемости, оказались объем (то есть радикальность) хирургического вмешательства и проведение послеоперационной лучевой терапии (причем вне зависимости от радикальности хирургического вмешательства). В рамках исследования лучевая терапия проводилась за 30–40 фракций (медиана – 33) до суммарных очаговых доз 50–60 Гр (медиана – 57,57 Гр) [24].

В исследовании Noh *et al.* 2015 года, несмотря на то что послеоперационную лучевую терапию выполнили только 3 пациентам из 15 подвергнутых хирургическому вмешательству (были зафиксированы только один истинный рецидив [в

группе без лучевой терапии] и два случая поражения других областей головного мозга [по одному в каждой группе]), авторы делают выводы о том, что лучевая терапия может быть необходима для повышения вероятности предотвращения развития рецидива [25].

В исследовании Rutkowski *et al.* 2011 года приводятся результаты лечения 14 больных с рецидивами интракраниальной гемангиоперицитомы. Восемью больным была проведена повторная резекция, в послеоперационном периоде четверым из них была выполнена дистанционная лучевая терапия; одному – радиохирургия, а еще одному – брахитерапия. Шести больным была проведена радиохирургия. У девяти пациентов развился второй рецидив с медианой в 3,5 года после лечения первого рецидива. Девять пациентов умерли с медианой продолжительности жизни 7,9 года после лечения рецидива. Факторами, ассоциированными с увеличением времени до развития второго рецидива, оказались локализация за пределами задней черепной ямки ($p < 0,05$) и сочетание хирургического вмешательства и дистанционной лучевой терапии ($p < 0,05$). Добавление дистанционной лучевой терапии достоверно увеличило показатель общей выживаемости в сравнении с только хирургическим лечением ($p < 0,05$). Радиохирургия на аппарате Gamma-Knife была ассоциирована с более ранним развитием второго рецидива в сравнении со стратегиями, основанными на хирургическом лечении ($p < 0,05$). Авторы делают вывод о том, что резекция рецидива гемангиоперицитомы с последующей дистанционной лучевой терапией должна быть первой терапевтической опцией в такой ситуации [26].

В исследовании Stessin *et al.* 2013 года были проанализированы данные 76 больных менингеальной гемангиоперицитомой, подвергнутых тотальной или субтотальной резекции опухоли с 1990 по 2008 годы. Средняя продолжительность наблюдения составила 95 месяцев. 38 (50 %) пациентам была выполнена тотальная резекция, другой половине – субтотальная. Среди первых

послеоперационная лучевая терапия была проведена 16 (42 %) больным, среди последних – 19 (50 %). Одно-, 10- и 20-летние показатели опухолевоспецифичной выживаемости составили 99, 75 и 43 % соответственно. В результате многовариантного анализа оказалось, что проведение лучевой терапии после операции ассоциировано со значительно лучшими показателями выживаемости ($p = 0,027$), особенно после нерадикальных хирургических ($p < 0,008$) [27].

Лучевая терапия в лечении больных менингеальными гемангиоперицитомами может не только служить задаче достижения высоких показателей локального контроля первичной опухоли, но и является методом воздействия на отдаленные метастазы с паллиативными целями, позволяющим достичь удовлетворительных результатов. Попыткой систематизировать данную роль лучевой терапии является работа Ciliberti *et al.* 2018 года [28].

Клинический случай

Пациент Г., 57 лет. Диагноз: анапластическая гемангиоперицинома передне-средней трети фалкса, состояние после хирургического лечения. Продолженный рост опухоли, состояние после лучевой терапии. Рецидив заболевания, состояние после стереотаксической радиотерапии.

В течение длительного времени предъявлял жалобы на головные боли. С 2005 года беспокоили эпизоды повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст. Ночью 14.10.2013 – эпизод кратковременной дезориентации на фоне повышения артериального давления до 210/110 мм рт. ст.

По данным МРТ головного мозга от 29.10.2013, в передних отделах серпа большого мозга между лобными долями определяется неправильной овальной формы образование размерами 53 × 45 × 50 мм с неровными четкими контурами, компримирующее вещество головного мозга, больше левой лобной доли – расценена как менигиома фалкса.

11.11.2013 – удаление опухоли передне-средней трети фалкса.

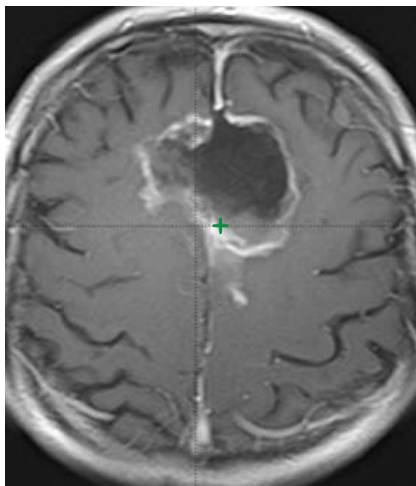


Рисунок 1. Рецидивная опухоль, по данным МРТ от 12.12.2013 (до начала радикального курса дистанционной лучевой терапии).

Гистологическое исследование: анапластическая гемангиоперицинома, G3.

В послеоперационном периоде были отмечены нестабильная гемодинамика, потребовавшая вазопрессорной поддержки, подъемы температуры тела до 37,7 °C (с третьих суток после операции проводилась антибиотикотерапия меронемом ввиду сохранявшейся лихорадки), проводилась продленная искусственная вентиляция легких ввиду отсутствия самостоятельного дыхания. По данным послеоперационной КТ, данные за гематому получены не были, определялся отек левого полушария головного мозга. С 14.11.2013 было отмечено улучшение уровня сознания до ясного (до этого глубокое оглушение), правосторонний гемипарез регрессировал до 4 баллов (до этого до 1–2 баллов в руке и 2–3 баллов в ноге). По данным КТ от 15.11.2013 определялся послеоперационный отек прежнего объема. В последующем беспокоили жалобы на слабость и дискоординацию правой верхней конечности, головные боли, был эпизод судорог в правой ноге.

По данным МРТ головного мозга от 12.12.2013, в передне-средней трети фалкса определяется объемное образование кистозно-солидной структуры размерами 50 × 40 мм с перифокальным отеком. При контрастировании образование интенсивно неоднородно накапливает

контрастный препарат по периферии (рис. 1: рецидивная опухоль, по данным МРТ от 12.12.2013 [до начала радикального курса дистанционной лучевой терапии]).

С 06 по 25.02.2014 проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии на ложе удаленной первичной опухоли и остаточную опухоль с отступом в окружающие ткани мозга, РОД – 3 Гр пять раз в неделю, СОД – 42 Гр (52 иГр) с симультанным интегрированным бустом на остаточную опухоль, РОД – 3,3 Гр пять раз в неделю, СОД – 46,2 Гр (60 иГр) с применением технологии Rapid Arc. Курс дистанционной лучевой терапии проведен на фоне дегидратационной терапии дексаметазоном (по 13.02.2014 – по 4 мг утром ежедневно; с 14.02.13 – по 4 мг утром через день). В результате проведения курса дистанционной лучевой терапии прекратились жалобы на чувство тяжести в голове, в плечах.

При дальнейшем наблюдении пациента определялся полный эффект в отношении опухоли фалкса, в частности, по данным ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином от 06.04.2016 и МРТ от 31.10.2016.

В марте 2017 года появились жалобы на прогрессирующую общую слабость.

Рецидив заболевания в мае 2017 года (через 38 месяцев после окончания курса дистанционной лучевой терапии), по данным МРТ от 11.05.2017, в коре и белом веществе медиальных отделов лобных долей, передних отделах серпа большого мозга, стволе мозолистого тела определяется ликворосодержащая полость до 50 × 49 × 31 мм (при исследовании от 31.10.2016 была до 48 × 46 × 30 мм). По заднему краю послеоперационной полости в левой лобной доле определяется участок накопления контрастного препарата до 5 × 3 мм (не определялся при исследовании от 31.10.2016) (рис. 2, 3: рецидивная опухоль, по данным МРТ от 11.05.2017 [до начала курса стереотаксической радиотерапии]).

С 22 по 27.06.17 проведен курс стереотаксической радиотерапии на рецидивную опухоль по заднему краю

послеоперационной полости в левой лобной доле головного мозга, РОД – 7 Гр пять раз в неделю, СОД – 28 Гр.

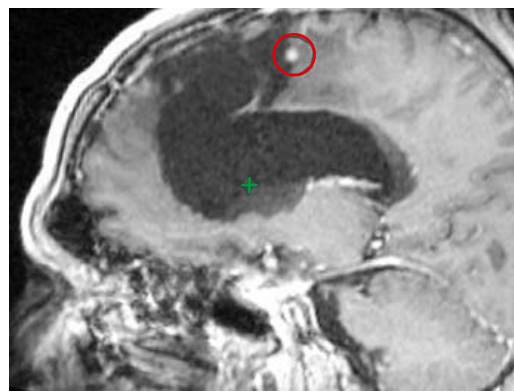
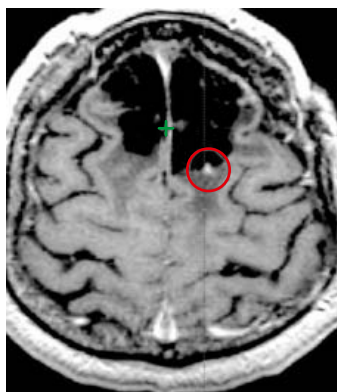
При последующем наблюдении определялся полный эффект стереотаксической радиотерапии рецидивной опухоли до выполнения 18.12.2017 контрольной МРТ головного мозга. По данным этого исследования, на месте подвергнутого стереотаксической радиотерапии очага был выявлен участок накопления контрастного препарата до $7 \times 5 \times 7$ мм – зона постлучевого некроза или возобновление роста рецидивной опухоли.

По данным МРТ от 22.03.2018, выполненной в рамках динамического наблюдения, размеры участка накопления контрастного препарата практически не изменились – $9 \times 5 \times 6$ мм, кзади от него появился еще один очажок накопления контрастного препарата до 3 мм. Учитывая удовлетворительное состояние пациента, было рекомендовано продолжить динамическое наблюдение (рис. 4, 5: зона накопления контрастного препарата на месте подвергнутой стереотаксической радиотерапии рецидивной опухоли, по данным МРТ от 22.03.18 [постлучевой некроз? рецидивная опухоль?]).

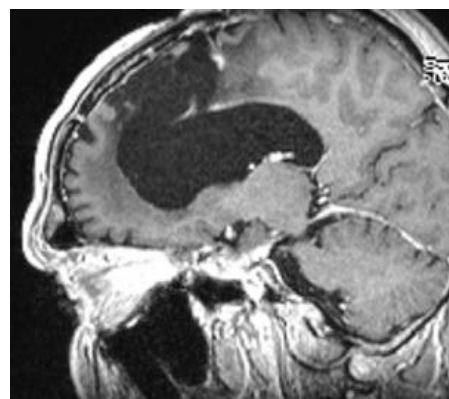
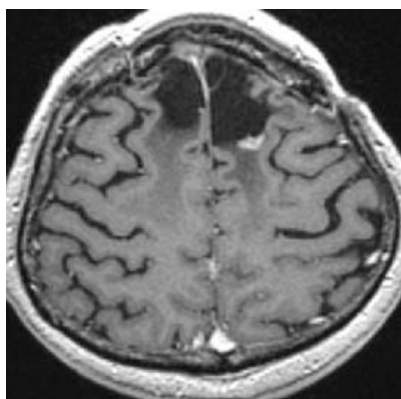
В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением по месту жительства. Со слов родственников, его физическое состояние удовлетворительно, стабильно, без отрицательной динамики. Также свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики выполняемые по месту жительства с интервалами 3–6 месяцев МРТ головного мозга; по техническим причинам доступны лишь их описания, но не сами исследования. Таким образом, в настоящее время пациент наблюдается в течение 63 месяцев после окончания радикального курса дистанционной лучевой терапии и 23 месяцев – курса стереотаксической радиотерапии.

Заключение

Приведенный клинический случай является демонстрацией эффективности дистанционной лучевой терапии у больного с менингеальной гемангиоперицитомой.



Рисунки 2 и 3. Рецидивная опухоль, по данным МРТ от 11.05.2017 (до начала курса стереотаксической радиотерапии).



Рисунки 4 и 5. Зона накопления контрастного препарата на месте стереотаксической радиотерапии рецидивной опухоли, по данным МРТ от 22.03.2018 (постлучевой некроз? рецидивная опухоль?).

Относительно небольшая продолжительность безрецидивного периода (сравнимая с приведенной в ряде исследований) не должна рассматриваться в контексте неуспеха первичного лечения: в клинической ситуации данного больного обращают на себя внимание такие негативные факторы, как высокая степень злокачественности опухоли и нерадикальность хирургического вмешательства. Кроме того, своевременное выявление рецидивной опухоли малых размеров позволило провести курс стереотаксической радиотерапии, что дает надежду на достижение нового периода ремиссии у данного больного.

Не существует единого стандарта лечения больных менингеальной (интракраниальной) гемангиоперицитомой, что является регулярной проблемой в случае столь редких опухолей, однако авторы данной статьи считают целесообразным на этапе первичного лечения этой опухоли проводить хирургическое ее удаление с последующей лучевой

терапией (вероятно, с суммарными очаговыми дозами не менее 60 Гр и точно никак не меньшими 50 Гр; особенно актуально в случае анапластического характера опухоли). В случае рецидива при отсутствии в анамнезе дистанционной лучевой терапии следует проводить его лечение по плану терапии первичной опухоли. Варианты радиохирургии и стереотаксической радиотерапии, учитывая показанные в исследованиях меньшие показатели локального контроля, следует использовать при наличии фракционированной лучевой терапии в анамнезе или в рамках клинических исследований (проведение которых маловероятно, учитывая редкость постановки диагноза менингеальной гемангиоперицитомы).

Список литературы

1. Stout A. P., Murray M. R. Hemangiopericytoma. A vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Annals of Surgery*. 1942; 116 (1): 26–33.
2. Enzinger F. M., Smith B. H. Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum. Pathol.* 1976; 7: 61–66.
3. Алиев В. А., Мусаев Э. Р., Татаев И. Ш., Феденко А. А., Овчинникова А. И., Кочура Н. А., Давы-

- дов М.М. Редкое наблюдение злокачественной гемангиоперцитомы малого таз. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015; 4 (2): 64–70.
4. Перевошников А.Г., Васильев В.В., Турабов И.А., Бизнюков О.П. Инфантильная гемангиоперцитомы: клинико-морфологический анализ десяти случаев. *Вопросы онкологии*. 2009; 1: 72–78.
 5. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. Практическая онкология. 2017; 18 (1): 103–114.
 6. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition Revised.
 7. Chiechi M.V., Smirniotopoulos J.G., Mena H. Intracranial hemangiopericytomas: MR and CT features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17 (7): 1365–1371.
 8. Kumar N., Kumar R., Kapoor R., Ghoshal S., Kumar P., Salunke P.S., Radotra B.D., Sharma S.C. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: 10 years' experience of a tertiary care institute. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012; 154 (9): 1647–1651. DOI: 10.1007/s00701-012-1442-x.
 9. Smith A.B., Horkanyne-Szakaly I., Schroeder J.W., Rishing E.J. From the radiologic pathology archives: mass lesions of the dura: beyond meningioma-radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014; 34 (2): 295–312. DOI: 10.1148/rg.342130075.
 10. Wei G., Kang X., Liu X., Tang X., Li Q., Han J., Yin H. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: Recurrences at the initial and distant intracranial sites and extraneural metastases to multiple organs. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3 (4): 770–774. DOI: 10.3892/mco.2015.537.
 11. Chan J.K.L., Cheuk W., Cheong Ho L., Wen J.M. Recurrent Meningeal Hemangiopericytoma with Multiple Metastasis and Hypoglycemia: A Case Report. *Case Rep Med*. 2012; 2012: 628756. DOI: 10.1155/2012/628756.
 12. Guthrie B.L., Ebersold M.J., Scheithauer B.W., Shaw E.G. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery*. 1989; 25 (4): 514–522.
 13. Bastin K.T., Mehta M.P. Meningeal hemangiopericytoma: defining the role for radiation therapy. *J Neurooncol*. 1992; 14 (3): 277–287.
 14. Uemura S., Kuratsu J., Hamada J., Yoshioka S., Kochi M., Ushio Y., Nakahara T., Kishida K. Effect of radiation therapy against intracranial hemangiopericytoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1992; 32 (6): 328–332.
 15. Dufour H., Bouillot P., Figarella-Branger D., Ndoye N., Regis J., Njee Bugha T., Grisoli F. [Meningeal hemangiopericytoma. A retrospective review of 20 cases] [Article in French]. *Neurochirurgie*. 1998; 44 (1): 5–18.
 16. Dufour H., Métellus P., Fuentes S., Murraciale X., Regis J., Figarella-Branger D., Grisoli F. Meningeal hemangiopericytoma: a retrospective study of 21 patients with special review of postoperative external radiotherapy. *Neurosurgery*. 2001; 48 (4): 756–762. DOI: 10.1097/00006123-200104000-00011.
 17. Someya M., Sakata K.I., Oouchi A., Nagakura H., Satoh M., Hareyama M. Four cases of meningeal hemangiopericytoma treated with surgery and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2001; 31 (11): 548–552. DOI: 10.1093/jlco/hye116.
 18. Sheehan J., Kondziolka D., Flickinger J., Lunsford L.D. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Neurosurgery*. 2002; 51 (4): 905–910. DOI: 10.1097/00006123-200210000-00008.
 19. Olson C., Yen C., Schlesinger D., Sheehan J. Radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: outcomes after initial and repeat Gamma-Knife surgery. *J Neurosurg*. 2010; 112 (1): 133–139. DOI: 10.3171/2009.3.JNS.0923.
 20. Soyuer S., Chang E.L., Seleik U., McCutcheon I.E., Maor M.H. Intracranial meningeal hemangiopericytoma: the role of radiotherapy: report of 29 cases and review of the literature. *Cancer*. 2004; 100(7): 1491–1497. DOI: 10.1002/cncr.20109.
 21. Zweckberger K., Jung C.S., Mueller W., Unterberg A.W., Schick U. Hemangiopericytomas grade II are not benign tumors. *Acta Neurochir*. 2011; 153 (2): 385–394. DOI: 10.1007/s00701-010-0877-1.
 22. Ghia A.J., Chang E.L., Allen P.K., Mahajan A., Penas-Prado M., McCutcheon I.E., Brown P.D. Intracranial hemangiopericytoma: patterns of failure and the role of radiation therapy. *Neurosurgery*. 2013; 73 (4): 624–630. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000064.
 23. Melone A.G., D'Elia A., Santoro F., Salvati M., Delfini R., Cantore G., Santoro A. Intracranial hemangiopericytoma – our experience in 30 years: a series of 43 cases and review of the literature. *World Neurosurg*. 2014; 81 (3–4): 556–562. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.11.009.
 24. Kim Y.J., Park J.H., Kim Y.I., Jeun S.S. Treatment Strategy of Intracranial Hemangiopericytoma. *Brain Tumor Res Treat*. 2015; 3 (2): 68–74. DOI: 10.14791/btrt.2015.3.2.68.
 25. Noh S.H., Lim J.J., Cho K.G. Intracranial Hemangiopericytomas: A Retrospective Study of 15 Patients with a Special Review of Recurrence. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015; 58 (3): 211–216. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.3.211.
 26. Rutkowski M.J., Bloch O., Jian B.J., Chen C., Sughrue M.E., Tihan T., Barani I.J., Berger M.S., McDermott M.W., Parsa A.T. Management of recurrent intracranial hemangiopericytoma. *J Clin Neurosci*. 2011; 18 (11): 1500–1504. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.04.009.
 27. Stessin A.M., Sison C., Nieto J., Raifu M., Li B. The role of postoperative radiation therapy in the treatment of meningeal hemangiopericytoma – experience from the SEER database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1; 85 (3): 784–790. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.042.
 28. Ciliberti M.P., D'Agostino R., Gabrieli L., Nikolaou A., Sardaro A. The radiation therapy options of intracranial hemangiopericytoma: An overview and update on a rare vascular mesenchymal tumor. *Oncology Reviews*. 2018; 12 (354): 63–68. DOI: 10.4081/oncol.2018.354.

Для цитирования: Назаренко А.В., Борисова Т.Н., Романов Д.С., Медведев С.В., Ткачев С.И., Герасимов Ю.А., Бекяшев А.Х., Митрофанов А.А., Болдырева В.А., Федосеев Д.И. Лучевая терапия в лечении больных менингеальной гемангиоперцитомой (солитарной фиброзной) опухолью твердой мозговой оболочки. *Медицинский алфавит*. 2020; (8): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-40-46>

For citation: Nazarenko A.V., Borisova T.N., Romanov D.S., Medvedev S.V., Tkachov S.I., Gerasimov Yu.A., Bekyashev A.Kh., Mitrofanov A.A., Boldyreva V.A., Fedoseenko D.I. Radiation therapy in treatment of patients with meningeal hemangiopericytoma (solitary fibrous) tumor of dura mater. *Medical alphabet*. 2020; (8): 40–46 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-40-46>



Лучевая терапия станет доступнее

Конформная дистанционная лучевая терапия вошла в базовую программу ОМС

Об этом сообщила Ольга Царева, начальник управления модернизации системы ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования. В целом финансовое обеспечение по профилю «онкология» в 2020 году составит 271,3 млрд руб., рост – 35,4% к уровню 2019 года. В том числе дополнительно выделено 115 млрд руб. в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (в 2019 году – 70 млрд руб.).

Ольга Царева пояснила, что увеличение финансирования по направлению «онкология» направлено на решение конкретных задач.

Во-первых, на включение метода конформной дистанционной лучевой терапии в базовую программу ОМС выделяется 10,6 млрд руб..

Во-вторых, на противоопухолевую лекарственную терапию, в том числе в центрах амбулаторной онкологической помощи, дополнительно будет затрочено 95 млрд руб.. «Химиотерапия качественными препаратами должна быть максимально приближена к месту жительства пациента», – сказала Ольга Царева.

В-третьих, в 2020 году планируется рост объемных и стоимостных показателей хирургической помощи при лечении онкологических заболеваний. На эти цели выделено 9,4 млрд

руб., нормативы финансовых затрат на оказание помощи в круглосуточных стационарах вырастут на 31,5%, а в дневных – на 10%.

Председатель ФОМС Наталья Стадченко отметила, что за целевым расходованием средств по данному направлению будет установлен особый контроль. «С самого начала 2020 года ФОМС будет анализировать отчеты по использованию этих денег в регионах ежемесячно. Выделенные финансы должны тратиться эффективно на действительно качественное лечение и расходоваться в полном объеме», – подчеркнула она.

Кроме того, с 2020 года метод протонной терапии из клинической апробации включается в раздел ВМП вне базовой программы ОМС, объем предусмотренных на это средств бюджета составляет 5 млрд руб. Еще одна новация – участие частных медицинских организаций в оказании ВМП вне базовой программы, в 2020–2022 годах на эти цели предусмотрено 2,5 млрд руб. ежегодно.

Для развития направлений профилактики и ранней диагностики онкологии с 2020 года медицинских работников будут премировать за обнаружение рака. Денежные выплаты стимулирующего характера будут выплачиваться медработникам за каждый случай впервые выявленного он-

кологического заболевания при проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации. «Стоимость этой программы – 1,2 млрд руб.. Размер выплаты – 1 тыс. руб. за каждый случай. Условия предоставления бюджетных трансфертов каждому конкретному региону, включая определение порядка денежных выплат, будут устанавливаться правительством России», – отметил начальник финансово-экономического управления ФОМС Антон Устюгов.

Ольга Царева пояснила, что денежные средства медицинским работникам будут выплачиваться только при соблюдении определенных требований. «Обязательным условием является соблюдение сроков обследования, постановки на диспансерное наблюдение, выполнения диагностических и иных исследований. И только при подтверждении диагноза медицинская организация получит эти средства. Все устроено таким образом, что должна четко и слаженно сработать вся система раннего выявления онкологических заболеваний», – заявила она. В ФОМС пояснили, что эта мера призвана простимулировать врачей проявлять онконастороженность и должна увеличить процент выявленных случаев развития опухоли на ранней стадии, когда высоки шансы на эффективное лечение.



Нейроэндокринные новообразования почки

Д. В. Аббасова, аспирант кафедры онкологии¹

С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии¹

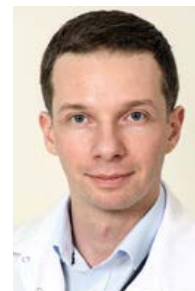
А. А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения²

В. Ю. Кирсанов, к.м.н., доцент¹

Н. А. Козлов, к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей²



С. Б. Поликарпова



Н. А. Козлов

¹Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Neuroendocrine neoplasms of kidney

D. V. Abbasova, S. B. Polykarpova, A. A. Markovich, V. Yu. Kirsanov, N. A. Kozlov

Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Наиболее частой анатомической локализацией нейроэндокринных новообразований (НЭН) являются пищеварительная и бронхолегочная системы, суммарная доля которых превышает 90% случаев данной группы опухолей. В свою очередь, оставшиеся случаи представлены исключительно редкими первичными НЭН головы и шеи, кожи, женских половых органов, молочной железы, мочевого пузыря и почки. В связи с крайней редкостью наблюдений и отсутствием стандартизированных подходов к диагностике и лечению НЭН, почки представляют значительный клинический интерес. Истинная частота встречаемости НЭН почки в настоящее время не установлена. Нами был проведен ретроспективный анализ пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина (г. Москва) с 1992-го по 2015 год. По результатам проведенной выборки пациентов среди зарегистрированных 12013 случаев злокачественных новообразований почки с НЭН почки количество морфологически верифицированных случаев НЭН почки составило 9 наблюдений (0,07%). Среди вошедших в исследуемую группу пациентов основная часть была представлена высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями (7 случаев; 77,8%), мелкоклеточным раком (1 случай; 11,1%), крупноклеточным нейроэндокринным раком (1 случай; 11,1%). Средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 63 лет; медиана – 55 лет), среди них было 4 женщины и 5 мужчин. Дополнительно нами проведен анализ клинико-морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухолей с изучением и оценкой уровня индекса пролиферации (индекс Ki-67), что явилось определяющим фактором прогноза выживаемости и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринные новообразования почки, нейроэндокринные неоплазии, нейроэндокринные неоплазии редких локализаций.

Summary

The most common anatomical localization of neuroendocrine neoplasms (NEN) are the digestive and bronchopulmonary systems, the total proportion of which exceeds 90% of cases of this group of tumors. In turn, the remaining cases are represented by extremely rare primary neuroendocrine neoplasms of the head and neck, skin, female genital organs, mammary gland, bladder and kidney. Due to the extremely rare observations and the lack of standardized approaches to the diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasms of the kidneys are of significant clinical interest. The true incidence of NENs of the kidney has not yet been established. We carried out a retrospective analysis of patients undergoing treatment in National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia) from 1992 to 2015. According to the results of a sample of patients among registered 12,013 cases of malignant neoplasms of the kidney with NEN of the kidney, the number of morphologically verified cases of NEN of the kidney was 9 cases (0.07%). Among the patients included in the study group, the main part was represented by highly differentiated neuroendocrine tumors (7 cases; 77.8%), small cell cancer (1 case; 11.1%), large cell neuroendocrine cancer (1 case; 11.1%). The average age of the patients was 51 years (40–63 years; median – 55 years), among which there were 4 women and 5 men. In addition, we conducted an analysis of the clinical, morphological and molecular biological characteristics of tumors with the study and assessment of the grade Ki-67, which was a determining factor in predicting survival and choosing treatment tactics.

Key words: neuroendocrine neoplasms of the kidney, neuroendocrine neoplasia, neuroendocrine neoplasia of rare localizations.

Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) могут развиваться в любых органах из клеток диффузной эндокринной системы, обладают свойствами, отличающими их от других злокачественных новообразований той же локализаций, и имеют сходные внутргрупповые клинико-морфологические характеристики. В ряде случаев клиническая картина может сопровождаться развитием специфических функциональных

синдромов, вызванных продукцией биологически активных пептидов или гормонов. Наиболее распространенной локализацией НЭН являются пищеварительная и бронхо-легочная системы, однако НЭН могут возникать и в других органах, таких как почка, что представляет значительный клинический интерес ввиду редкости подобных наблюдений и отсутствия стандартизированных подходов к диагностике и лечению этой группы опухолей [1].

Истинная частота встречаемости НЭН почки в настоящее время неизвестна. Данная группа опухолей была впервые введена в классификацию ВОЗ лишь в 2004 году и в мировой литературе представлена лишь в виде отдельных клинических случаев. НЭН почки описаны как в почечной лоханке, так и в паренхиме органа, однако нормальные нейроэндокринные клетки были идентифицированы только в лоханке [2]. Патогенез данного вида опухоли малоизучен.

Таблица 1
Клинические особенности больных НЭН почки

Стадия	Размер опухоли, см	Ki-67, %	Симптомы	Метастазы
Высокодифференцированные НЭО				
I	4–6	2–3	Нет	–
II	10	2–8	Нет	Регионарные лимфоузлы (1)
III	12	15	Нет	Регионарные лимфоузлы (7)
Низкодифференцированные НЭН				
IV	21	50	Нет	Кости, лимфоузлы средостения
III	8	60	Нет	Регионарные лимфоузлы

Согласно новой классификации ВОЗ опухолей мочеполовой системы (WHO, 2014) выделяют три гистологические формы нейроэндокринных неоплазий почки.

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (НЭО) – опухоль с низким потенциалом злокачественности (синонимы: карциноид, атипичный карциноид), являющаяся довольно редкой среди всех новообразований почки, к настоящему времени в литературе описано менее ста случаев [4, 6] самой распространенной среди НЭН почки. Как правило, это медленно растущая нефункционирующая опухоль.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак (ККНЭР) обладает высоким злокачественным потенциалом и является крайне редким заболеванием. В настоящее время в литературе насчитывается лишь семь подобных случаев [8–13].

Мелкоклеточный рак (МКР) – высокозлокачественная низкодифференцированная опухоль, гистологически и иммуногистохимически соответствующая аналогам в легких и пищеварительной системе. МКР почки – также довольно редкое заболевание [5].

Клиническая картина НЭН почки схожа с другими злокачественными новообразованиями этой локализации. Микроскопически все морфологические формы НЭН почки имеют строение аналогичное НЭН других локализаций и демонстрируют иммуногистохимическую экспрессию нейроэндокринных маркеров: синаптофизин (наиболее

чувствительный), хромогранин А, нейронспецифическая энолаза, CD 56 [1, 16, 17].

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости НЭН почки у пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина (г. Москва) с 1992-го по 2015 год. По результатам поиска в базе данных НМИЦ было выявлено 12013 случаев злокачественных новообразований почки, из них гистологически верифицированные случаи НЭН почки составили 9 (0,07%) наблюдений.

Среди вошедших в исследуемую группу пациентов основная часть была представлена высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями (7 случаев; 77,8%), мелкоклеточным раком (1 случай; 11,1%), крупноклеточным нейроэндокринным раком (1 случай; 11,1%). Средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 63 лет; медиана – 55 лет), среди них было 4 женщины и 5 мужчин.

В данном исследовании проведен анализ клинико-морфологических и биологических особенностей опухолей с оценкой уровня индекса пролиферации (индекс Ki-67). А также проанализированы демографические показатели, алгоритм диагностики и лечения данной группы пациентов. Результаты лечения оценивались на 01.05.2019.

Результаты

Клиника и диагностика. По данным обследования, на момент обращения все 7 (77,8%) пациентов с высококодифференцированными НЭО и 1 (11,1%) пациент с ККНЭР почки имели локализованную форму заболевания (I–III стадии). У 1 (11,1%) пациента с МКР почки на момент обращения

диагностирован диссеминированный опухолевый процесс: метастазы локализовались в костях и лимфоузлах средостения. У всех пациентов, вне зависимости от стадии и морфологической формы НЭН, отсутствовали клинические проявления заболевания, а опухоль выявлена случайно при плановом обследовании. На момент обращения карциноидный синдром отсутствовал во всех случаях. Только у одного пациента с НЭН была выявлена подковообразная почка.

У 4 (44,4%) пациентов с I стадией заболевания размер опухолевого узла варьировал от 4 до 6 см (в среднем 5 см) при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов, индекс Ki-67 находился в пределах 2–3%. У 4 (44,4%) пациентов со II–III стадией заболевания размер опухолевого узла варьировал от 8 до 12 см (в среднем 10 см), число метастазов в регионарных лимфатических узлах варьировало от 1 до 7, индекс Ki-67 составлял 2–15% (медиана – 8%) (табл. 1).

Всем пациентам проводились рутинные методы лучевой диагностики: УЗИ, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием. Необходимо отметить, что в сравнении с другими злокачественными новообразованиями почки рентгенологическая картина НЭН принципиальных отличий не имела.

Клинически значимые отклонения уровней хромогранина А в сыворотке крови, а также серотонина и 5-ГИУК в моче выявлены не были. Цитологическую верификацию диагноза до начала лечения имели лишь два пациента, у остальных при цитологическом исследовании диагностирован почечноклеточный рак почки.

Морфологическая характеристика. Морфологическое строение НЭН всех гистологических форм было идентично аналогам бронхолегочной и гастроинтестинальной локализации; все опухоли демонстрировали иммуногистохимическую экспрессию маркеров нейроэндокринной и эпителиальной дифференцировки.

При иммуногистохимическом исследовании в группе высококодифференцированных опухолей индекс Ki-67 варьировал от 2 до 15%. Экспрессия синаптофизина выявлена в 56,8% случаев, хромогранина А – в 42,6%, СК18,

Таблица 2
Показатели выживаемости у больных высокодифференцированными НЭ опухолями (I–III стадия)

Стадия	Ki-67, %	Период до прогрессирования, мес.	Период наблюдения, мес.	Лечение	Статус
I	2	158	159 (более 13 лет)	ОП	Жив
I	3	–	90,1 (7,5 года)	ОП	Жив
I	2	–	17,8	ОП	Жив
II	8	11,8	114 (9,5 лет)	ОП	Умер
II	2	35	168,8 (14 лет)	ОП	Жив
III	15	22,4	121,2 (10 лет)	ОП+ХТ	Жив

панцитокератина (АЕ 1/3), виментина и CD56 – в 28,4%, экспрессия CD10, типичного для почечноклеточного рака, не была выявлена ни в одном из наблюдений. У пациента с МКР почки индекс Ki-67 составил 60%, в опухоли отмечалась диффузная экспрессия синаптофизина, хромогранина А, CK19, NSE. Отсутствовала экспрессия CK7 и CK20, виментина.

В клетках ККНЭР почки выявлена очаговая экспрессия CK18, слабая экспрессия панцитокератина, выраженная очаговая синаптофизина и диффузная мембранная CD56. Реакция с антителами к цитокератинам 5/6, 7, 20 и 19, p63, PSA, CK19, CDX2, PAX2, TTF-1, CD117, Villin, CEA, хромогранину А и CD10 отсутствовала. Индекс Ki-67 первичной опухоли и метастатического узла составил 50 и 60% соответственно.

Лечение. Вне зависимости от стадии и морфологической формы заболевания на первом этапе 8 (88,9%) пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме нефрэктомии или резекции почки с регионарной лимфодиссекцией. В одном случае выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% от общей опухолевой массы. Комбинированное лечение проведено одному (11,1%) пациенту.

Пациентам с НЭО I и II стадиями заболевания (66,6%), проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациенту с III стадией заболевания проведено комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение в объеме нефрэктомии с регионарной лимфодиссекцией и адъювантной химиотерапией препаратами платины в сочетании с Этопозидом).

Заключение. У пациентов с НЭО почки I стадии заболевания период наблюдения составил от полутора

до 13 лет. Индекс Ki-67 составил 2–3%, размер опухолевого узла варьировал от 4 до 6 см. У одного из пациентов прогрессирование наступило через 13 лет с момента постановки диагноза в виде появления рецидивной опухоли и отдаленных метастазов в лимфоузлы средостения. Двое других пациентов на момент последнего контроля были живы без признаков рецидива заболевания (1,5 года и 7,5 года).

У пациентов с НЭО II стадии заболевания выживаемость до прогрессирования в среднем составила 23,4 месяца (11,8 и 35 месяца соответственно), при этом индекс Ki-67 составил 2 и 8% соответственно. В обоих случаях размер опухолевого узла составил 10 см. У пациента с индексом Ki-67, равным 8% на момент обращения, имелся один пораженный регионарный лимфатический узел, через 9,5 года пациент умер от прогрессирования заболевания на фоне метастатического поражения печени. Другой пациент с индексом Ki-67, равным 2%, жив спустя 14 лет с локальным рецидивом и метастазами в печень.

У пациента с III стадией заболевания, получившего комбинированное лечение (хирургическое и адъювантную химиотерапию), уровень Ki-67 = 15%, размер опухолевого узла – 12 см, прогрессирование наступило через 22,4 месяца. На момент последнего контроля жив, период наблюдения – 10 лет (табл. 2).

Локальный рецидив диагностирован у 3 (33,2%) пациентов, а метастазы преимущественно локализовались в печени у 4 (49,8%) пациентов, также отмечалось метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, лимфоузлов средостения и мягких тканей.

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с НЭО при прогрессировании заболевания являлись симптомы общей интоксикации, а также проявления карциноидного синдрома (49,8%). Основным методом лечения больных при прогрессировании заболевания было проведение паллиативной химиотерапии с использованием препаратов платины и аналогов соматостатина.

Общая выживаемость пациентов с НЭО почки III стадии заболевания и более высоким индексом пролиферации при проведении комбинированного лечения (радикальное хирургическое и адъювантная химиотерапия) сопоставима с показателями выживаемости у пациентов с I и II стадией, получивших только хирургическое лечение. Таким образом, можно предположить, что проведение комбинированных методов лечения пациентов с более ранними стадиями может улучшить показатели общей выживаемости при НЭО почки.

Пациенту с МКР почки IV стадии заболевания, с размером первичного опухолевого узла 21 см, на первом этапе проведена циторедуктивная операция. В последующем проведено шесть курсов паллиативной химиотерапии с использованием Винкристина, препаратов платины и Доксорубина. С учетом недостаточного ответа проведено еще два курса химиотерапии с использованием Цисплатина и Этопозидом, далее пациент длительное время получал Сутент. При сроке наблюдения 56,2 месяца – без признаков прогрессирования заболевания.

С ККНЭР почки выявлен один случай у мужчины 59 лет с III стадией заболевания. Клинические проявления отсутствовали, опухоль выявлена слу-

чайным образом при плановом обследовании. Проявлений карциноидного синдрома не отмечалось. Повышение опухолевых маркеров в сыворотке крови не выявлено. На первом этапе было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной нефрэктомии с регионарной лимфодиссекцией, последующего лечения не получал. Прогрессирование заболевания наступило через 4 месяца в виде множественных метастазов в печени, в связи с этим проводилась химиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов. С учетом положительной динамики выполнена резекция печени (условно радикальный объем). После проведенного хирургического лечения химиотерапию не получал. Через 4 месяца пациент умер от прогрессирования заболевания (множественные метастазы в печень с развитием печеночной недостаточности). Период до прогрессирования составил 4 месяца, общая продолжительность жизни – 24 месяца.

Обсуждение

В настоящее время ввиду редкости патологии проведение проспективного исследования невозможно. Большинство полученных данных основаны исключительно на ретроспективном анализе небольших групп больных или же на единичных клинических случаях, что, безусловно, является актуальной проблемой.

По результатам обширного ретроспективного исследования 56 пациентов, описанного в литературе, средний возраст с высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями почки составил 49 лет [4]. В нашем исследовании средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 63 лет, медиана – 55 лет) и примерно равное распределение по половому признаку (4 женщин и 5 мужчин), что сопоставимо с мировыми данными. Наибольшая группа пациентов (7 случаев), вошедших в исследование, представлена НЭО, и все пациенты на момент обращения имели локализованную форму заболевания, что характеризует их низкий злокачественный потенциал. Среди высокозлокачественных форм (МКР и ККНЭР) в двух представленных

случаях пациенты имели местнораспространенную и диссеминированную формы заболевания.

При анализе мировой литературы и полученных данных в нашем исследовании, НЭН почки не имеют специфических клинических симптомов. Клинические проявления и карциноидный синдром на момент обращения отсутствовали у всех пациентов, однако в 49,8% случаев карциноидный синдром присутствовал при прогрессировании заболевания среди НЭО. Это не является характерным признаком для НЭН почки, однако подтверждает единое происхождение этих опухолей.

Результаты лучевых методов диагностики (КТ, МРТ, УЗИ) существенно не отличаются от таковых при других злокачественных новообразованиях почки. При выявлении НЭН ключевым моментом является дифференциальная диагностика с метастатическим поражением почки при НЭН иной первичной локализации. Единственным методом, подтверждающим нейроэндокринную природу опухоли, является морфологическое исследование с иммуногистохимией. Однако ввиду редкости патологии органоспецифические маркеры и их комбинации не выявлены, что затрудняет диагностику при наличии первичного диссеминированного процесса.

Иммуногистохимически все НЭН почки имели положительную реакцию как минимум с двумя нейроэндокринными маркерами, однако органоспецифических маркеров не выявлено и пороговые значения индекса пролиферации не определены ввиду малого количества наблюдений. В нашем случае у пациента с ККНЭР экспрессия CD 10 отсутствовала (часто экспрессирует при уротелиальной карцине и почечно-клеточном раке, но нейроэндокринные маркеры в этих случаях отрицательные), однако, по данным литературы, среди описанных случаев, в отличие от других подтипов НЭН почки, может быть характерна его фокальная экспрессия в комбинации минимум с одним нейроэндокринным маркером [1, 16, 17].

В настоящее время НЭН почки являются редкой первичной локализацией, в связи с этим не существует

клинических рекомендаций по лечению данного типа опухолей. Самым эффективным методом лечения НЭН почки является хирургический – радикальная нефрэктомия или резекция почки с регионарной лимфодиссекцией. Хирургический метод следует рассматривать как основной при локализованных формах заболевания. Согласно мировой литературе, на примере обширного исследования 56 случаев первичных высококодифференцированных опухолей почек, в течение 43 месяцев наблюдения после радикального хирургического лечения не отмечено признаков прогрессирования заболевания у 47% больных [4]. В нашем исследовании у пациентов с НЭО, которым выполнено радикальное хирургическое лечение, период без прогрессирования достигал 13 лет.

Адьювантная терапия не разработана и, как правило, не рекомендуется. Решение о ее проведении должно быть основано на факторах прогноза – степени злокачественности, наличия секреторной активности и стадии заболевания [25]. Хотя по результатам нашего исследования, на отдельно представленных случаях показатели общей выживаемости у пациентов с НЭО почки III стадии, которые получили комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение с адьювантной химиотерапией), сопоставимы с показателями у пациентов с I и II стадией заболевания, получивших только радикальное хирургическое лечение. Можно предположить, что проведение комбинированных методов лечения у пациентов с более ранними стадиями может улучшить показатели общей выживаемости у пациентов с НЭО почки. Однако ввиду малого количества наблюдений достоверные данные отсутствуют.

В случае диссеминированной формы заболевания выбор терапии зависит от морфологического типа опухоли и локализации метастазов согласно алгоритму лечения НЭН желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы. Выполнение циторедуктивной операции оправданно, если есть возможность удаления не менее 70% опухолевой массы. Особенно это имеет значение при наличии секреторной

активности, в соответствии с алгоритмом лечения секретирующих НЭН других локализаций [25].

Мониторинг после радикального лечения должен быть длительным, так как имеется вероятность позднего метастазирования.

Заключение

НЭН почки – крайне редкая и отдельная группа опухолей, имеющая особенности и требующая несколько иного подхода к диагностике и лечению, чем наиболее распространенные формы злокачественных новообразований. Алгоритм лечения и диагностики у данной группы больных не разработан. Целесообразность выбора тактики лечения должна основываться на степени распространенности опухолевого процесса, морфологических и биологических особенностях опухоли, согласно принятым алгоритмам лечения НЭН. С учетом малой выборки, достоверных данных при анализе данной группы пациен-

тов не получено. Однако проведенный анализ может служить вкладом в общую мировую базу, на основании которой можно будет получить больше данных об этой патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Lane BR, Chery F, Jour G, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, et al. Renal neuroendocrine tumours. *Indian Journal of Urology*. 2009, Apr; 25 (2): 155–60. DOI: 10.4103/0970-1591.52905. PMID: 17784891.
2. El-Naggar A.K., Troncoso P., Ordóñez N.G. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal neoplasm. *Diagn Mol Pathol*. 1995 Mar; 4 (1): 48–53. PMID: 7735556.
3. The WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs presented in this book reflects the views of a Working Group that convened for an Editorial and Consensus and Editorial Meeting at the University Hospital Zürich, Zürich, 11–13 March 2015.
4. Romero F.R., Rais-Bahrami S., Permpongkosol S., et al. Primary carcinoid tumors of the kidney. *J Urol*. 2006; 176 (6 Pt 1): 2359–66. PMID: 17085102.
5. Omiyale AO, Venyo AK. Primary carcinoid tumour of the kidney: A review of the literature. *Adv Urol* 2013; 2013: 579396. DOI: 10.1155/2013/579396. PMID: 23997766.
6. Moukassa D, Leroy X, Bouchind'homme B, Saint F, Lemaître L, Gosselin B. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphologic and immunohistochemical features of two cases. *Ann Pathol*. 2000; 20: 357–60. PMID: 11015655.
7. Lane BR, Chery F, Jour G, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, Zhou M. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathologic study. *BJU Int*. 2007 Nov; 100 (5): 1030–5. PMID: 17784891. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07116.x.
8. Ratnagiri R, Singh SS, Majhi U, Kathiresan, Sateeshan Large-cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: clinicopathologic features. *Indian J Urol*. 2009 Apr; 25 (2): 274–5. PMID: 19672368 PMID: PMC2710086. DOI: 10.4103/0970-1591.52928.
9. Palumbo C, Talso M, Dell'Orto PG, Cozzi G, De Lorenzis E, Conti A, et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the renal pelvis: a case report. *Urologia*. 2014 Jan-Mar; 81 (1): 57–9. DOI: 10.5301/urologia.5000033. PMID: 24474544 DOI: 10.5301/urologia.5000033.
10. Wann C, John NT, Kumar RM. Primary renal large cell neuroendocrine carcinoma in a young man. *J Clin Diagn Res*. 2014 Nov; 8 (11): ND08–9. PMID: 25584263 PMID: PMC4290282. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9443.5179.
11. Shimbori M, Osaka K, Kawahara T, Kasahara R, Kawabata S, Makiyama K, Kondo K, Nakaigawa N, Yamanaka S, Yao M. Large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney with cardiac metastasis: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Oct 20; 11 (1): 297. DOI: 10.1186/s13255-017-1460-7. PMID: 29052535.
12. La Rosa S, Bernasconi B, Micello D et al (2009) Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphological, immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic study of a case and review of the literature. *Endocr Pathol*. 2009 Spring; 20 (1): 24–34. DOI: 10.1007/s12022-008-9054-y. PMID: 19096940.
13. Dunder P, Pesi M, Povýsil C, et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the kidney. *Pathology & Oncology Research* 2010 Mar; 16 (1): 139–42. DOI: 10.1007/s12253-009-9180-y. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19579058.
14. Kawajiri H., Onoda N., Ohira M., et al. Carcinoid tumor of the kidney presenting as a large abdominal mass: Report of a case. *Surg Today*. 2004; 34 (1): 86–9. PMID: 14714238 DOI: 10.1007/s00595-003-2644-x.

Для цитирования: Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Маркович А.А., Кирсанов В.Ю., Козлов Н.А. Нейроэндокринные новообразования почки. Медицинский алфавит. 2020;(8):47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-47-51>

For citation: Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Markovich A.A., Kirsanov V. Yu., Kozlov N.A. Neuroendocrine neoplasms of the kidney. Medical alphabet. 2020;(8):47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-47-51>



Для онкобольных сокращаются сроки ожидания медпомощи по полису ОМС

Об этом на онлайн-конференции «Бесплатная медицина: права и возможности российских пациентов» сообщил член рабочей группы по развитию обязательного медицинского страхования ВСС, член Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, профессор Алексей Старченко.

«Сроки оказания медпомощи прописаны в программах госгарантий. Практически каждый год они пересматриваются в пользу пациентов. Так, с 2020 года изменяются сроки ожидания медпомощи для онкобольных. Между начальным подозрением на рак и первым приемом у специалиста-онколога должно проходить не более трех рабочих дней. До этого действовала норма – пять дней. Улучшаются и права на получение высокотехнологичной медицинской помощи. Ожидание процедуры компьютерной томографии для онкобольных сокращается с 14 до 7 дней», – заявил Алексей Старченко.

Ранее вице-премьер правительства РФ Татьяна Голикова сообщала, что в 2020 году на программу по борьбе с онкологией, которая финансируется

в рамках национального проекта «Здравоохранение», будет дополнительно выделено 50 млрд руб. В результате общие расходы на борьбу с раком составят 120 млрд руб., что расширит спектр оказываемой медицинской помощи.

«Одно из важнейших нововведений состоит в том, что поддержка онкобольных со стороны страховых медицинских организаций теперь осуществляется не только постфактум – после оказания медицинской помощи в виде профессиональной экспертизы. С этого года страховые представители третьего уровня получили возможность осуществлять сопровождение онкобольных с самого начала процесса лечения», – отметил вице-президент Всероссийского союза страховщиков Дмитрий Кузнецов. «Кроме того, неотъемлемой частью диспансеризации стал онкоскрининг, позволяющий выявлять злокачественные новообразования на ранних стадиях».

В рамках системы ОМС расширяются возможности не только отдельных категорий пациентов, но и всех застрахованных. Более удобными становятся процедуры оформления полиса ОМС.

Теперь в интересах граждан срок действия временного свидетельства (полиса) увеличен с 30 до 45 рабочих дней.

Усиливается акцент на профилактику и раннюю диагностику. «С этого года диспансеризация стала более доступной. Граждане в возрасте от 18 лет до 39 лет могут проходить ее раз в три года, а профилактический осмотр (который предшествует диспансеризации) – ежегодно. Те, кому 40 и больше лет, имеют право ежегодно получать весь комплекс медпомощи, предусмотренной диспансеризацией», – рассказал Сергей Шкитин, заместитель руководителя дирекции медицинской экспертизы ООО «АльфаСтрахование-ОМС». – «Что важно, теперь диспансеризацию можно пройти в субботу или вечером в будние дни».

В 2019 году в систему ОМС дополнительно были введены более 10 методов высокотехнологичной медицинской помощи. Например, эндопротезирование суставов конечностей, коронарная реваскуляризация миокарда и другие. Более доступной становится аппаратная диагностика (КТ, МРТ). Со следующего года для всех застрахованных срок ожидания КТ может сократиться с 30 до 14 дней.





Москва, Международный Выставочный
Центр «Крокус Экспо»

**16–18 сентября
2020 года**

В РАМКАХ ФОРУМА



XIV Всероссийский национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»



9-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и RASUDM

«Актуальные вопросы ультразвуковой
диагностики в медицине матери и плода»



XIII Научно-практическая конференция
интервенционных онкорadiологов



XII Всероссийская
научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2020»



XXV Юбилейная Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием
«Наука и практика лабораторных исследований»

МЭ МЕДИ Экспо

XII Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2020»

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА – 2020»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

КОНТАКТЫ

Организационный комитет
национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»
(по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии
radiolog@inbox.ru
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2020»
Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

Оргкомитет конференции
«Наука и практика лабораторных
исследований»
(по вопросам научной программы)
Председатель Оргкомитета:
Доктор медицинских наук, профессор
Долгов Владимир Владимирович
vvdolgov@inbox.ru

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2020»
Менеджер по работе с клиентами
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
+7 (926) 610-23-74

Менеджер по работе
с участниками
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

MICE-менеджер
Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Регистрация и подробная информация на сайте mediexpo.ru

МОСКВА • КРОКУС ЭКСПО

XXIV

11-13

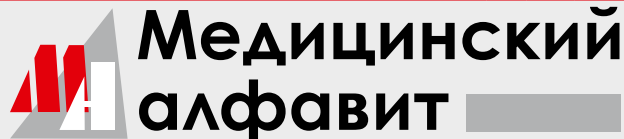
НОЯБРЯ

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС – 2020**



WWW.ROSONCOWEB.RU

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обзор» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
- ☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
- ☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Р/с № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
Квитанция	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

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.

ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть
резистентность

**Сильная духом
как и ее терапия**

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% ($p < 0,0001$)^{1,2}
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ($p = 0,0005$)² и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ($p = 0,0003$)¹
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. ($OR = 0,76$; 95% ДИ, 0,6-0,96)² и снижение риска смерти на 15% ($OR = 0,85$; 95% ДИ, 0,75-0,98, $p = 0,0231$)²

Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпотилонов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам В β -изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м² в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропении ≥ 7 дней и 3 степени < 7 дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении <500 клеток/мкл в течение ≥ 7 дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов <25000/мкл или тромбоцитов <50000/мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. **Противопоказания:** Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов <1500 клеток/мкл или тромбоцитов <100000 клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза >ВН, или сывороточного билирубина >ВН; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** сахарный диабет (СД), нейтропения, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. **Побочное действие:** Наиболее частые (>20% пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У >20% пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражение ногтей, запор. Очень частые ($\geq 1/10$) и частые ($\geq 1/100$, <1/10) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алоpecia; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. **Особые указания:** Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H $_1$ - и H $_2$ -гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейропатии повышен риск тяжелой нейропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии - снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. **Условия хранения:** В защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Срок годности: 3 года.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

«Р-Фарм», 123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 www.r-pharm.com

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵

Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²

Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

1. Petrelli F *et al.* European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J *et al.* Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G *et al.* J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Campone M *et al.* Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR *et al.* Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9. 7. Jensen LH *et al.* Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу:
ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre
Médicament