ISSN 2078-5631
Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

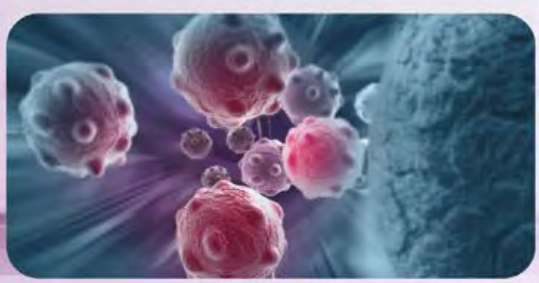
Серии научно-практических рецензируемых журналов

Медицинский алфавит

№ 19 / 2021

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal
DIAGNOSTICS & cancer therapy

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (2)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

ВОСПОЛЬЗУЙТЕСЬ КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ ПРЕПАРАТА СТИВАРГА®

Назначайте препарат СТИВАРГА® пациентам с хорошим общим состоянием в качестве третьей линии терапии мКРР[1-3]

- **Эффективность препарата доказана** в рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 3 и в условиях реальной клинической практики более чем у 7400 пациентов во всем мире.[1-3, 5-13]
- **Уникальный механизм действия** – предотвращение прогрессирования заболевания с помощью одного мультикиназного ингибитора, действующего в 4 направлениях, что дает пациентам возможность сделать перерыв в химиотерапии.[14-20]
- **Препарат Стиварга® продемонстрировал более высокую эффективность** в третьей линии терапии мКРР у пациентов с хорошим общим состоянием.[2-3, 5]
- **Раннее и проактивное ведение** и профилактика нежелательных явлений улучшают переносимость и увеличивают продолжительность лечения препаратом Стиварга®.[6-8,10,13-21]
- **Входит в международные (NCCN, ESMO) и Российские рекомендации (АОР, RUSSCO)** по лекарственному лечению мКРР в качестве терапии 3 линии.[22-28]

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®
Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).
*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.
Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 16.11.2020.
Производитель: Байер АГ, Германия.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. STIVARGA (regorafenib) Summary of Product Characteristics [global prescribing information]. Whippany, NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals. **2.** Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-312. **3.** Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619-629. **4.** Инструкция по медицинскому применению препарата Стиварга® от 16.11.2020. **5.** Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; for the IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [published online April 16, 2019]. Lancet Oncol. 2019;20(6):849-861. doi:10.1016/S1470-2045(19)30027-0. **6.** Ducreux M, Petersen LN, Ohler L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 28-23, 2018; Barcelona, Spain. Poster O-012. **7.** Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016;16:412. **8.** Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. Oncologist. 2019;24(2):185-192. **9.** Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)—an ACCRU Network study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. **10.** Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. Oncologist. 2019;24:1-8. **11.** Kopeckova K, Chloupkova R, Melichar B, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 468P. **12.** Kudo T, Kato T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Abstract presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821. **13.** Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer(mCRC) in daily practice in Germany: final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Poster 748. **14.** Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models. Cancer Med. 2016;5(11):3174-3185. **15.** Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. Int J Cancer. 2011;129(1):245-255. **16.** Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. Oncologist. 2015;20(6):660-673. **17.** Matsushime H, Roussel MF, Ashmun RA, Sherr CJ. Colony-stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. Cell. 1991;65(4):701-713. **18.** George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 2012;30(19):2401-2407. **19.** Schmieder R, Hoffman J, Becker M, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. Int J Cancer. 2014;135(6):1487-1496. **20.** Takigawa H, Kitadai Y, Shinagawa K, et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. Cancer Sci. 2016;107(5):601-608. **21.** Grothey A, George S, Van Cutsem E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. Oncologist. 2014;19(6):669-680. **22.** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer. v2.2021, January 2021. **23.** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer. V1.2021, December 2020. **24.** Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, 2020, стр. 34-36. **25.** Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Рак прямой кишки, 2020, стр. 44. **26.** Федянин М.Ю., Анкасов С.И., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):350-391. doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22. **27.** Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Трякин А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).23:391-438. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-23. **28.** Van Cutsem E, et al. Ann Oncol. 016;27:1386-1422.

АО «БАЙЕР».
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.
www.pharma.bayer.ru

PP-STI-RU-0109-1

Стиварга®
(регорафениб) таблетки

Медицинский алфавит № 19 / 2021

Серии журналов для специалистов

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал. Основан в 2002 году

Серия **«Диагностика и онкотерапия» (2)**

МА № 19 (471)

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор издательства
Татьяна Владимировна Синицка

Адрес редакции
Москва, ул. Академика Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта «Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирюхин, medalfavit1@list.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.

Публикуемые материалы могут не отражать точку зрения редакции. Исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции журнала «Медицинский алфавит». Любое воспроизведение материалов и иллюстраций допускается с письменного разрешения издателя и указанием ссылки на журнал. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке *elibrary.ru* доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен идентификатор цифрового объекта DOI.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77–11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru и по почтовым каталогам, «Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 29.06.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

8 Клинические случаи применения иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии терапии
О. А. Кузнецова, М. А. Красавина, Е. В. Артемьева, Н. Х. Абдулоева, А. С. Жабина, Н. М. Волков, Ф. В. Моисеенко

12 Лучевая терапия как метод salvage-терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта
Р. И. Хабарова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, Е. А. Михайлова, К. М. Борокшинова

18 Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями
С. М. Каспшик, Е. В. Артамонова, А. А. Маркович, М. Е. Билик, Г. С. Емельянова, А. Д. Рыжков

23 Диагностика опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы в условиях модернизации системы здравоохранения: необходимость комплексного подхода
И. П. Аминодова, Т. П. Васильева, Е. В. Перминова, Е. С. Касторская

30 Место регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии?
А. Л. Пылев, А. А. Жандарова, Д. С. Романов, В. А. Лисовой

36 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных раком почки
А. В. Алясова, К. Н. Конторщикова, З. В. Амоев, Е. К. Фарафонтова, Т. Н. Горшкова, М. М. Конторщиков

41 Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы
П. Г. Лабазанова, М. В. Буданова, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, М. Л. Мазо, С. Ю. Микушин, С. П. Прокопенко, Н. И. Рожкова

49 Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии
Ф. Р. Акилджонов, Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди, Э. У. Асымбекова, Е. В. Артамонова

54 Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах *RAS*
Е. В. Артамонова

64 Роль омега-3 жирных кислот в парентеральном питании онкологических больных
Е. В. Гамеева, А. Е. Шестопалов

76 Подписка

Журнал **«Медицинский алфавит»** включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией 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 *Scopus*, *Research4Life*, *WorldCat*, *Crossref* и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER 2-препаратами. *Медицинский алфавит.* 2020 (8): 6–11. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Medical Alphabet

No. 19/2021

Russian Professional Medical Journal
[Meditsinskiy alfavit (Rus.)]

Peer-Reviewed Journal for Research and Clinical Medicine.
Founded in 2002

Diagnostics and oncotherapy (2)
Medical Alfabet No. 19 (471)

Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatiana Sinitska

Alfmed Publishing
+7 (495) 616-4800
+7 (495) 116-1770
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office
Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief
Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Prof.

'Diagnostics and oncotherapy' Project Manager
Nikolay Kiryukhin,
medalfavit1@list.ru

Technical Editor
Alexander Savelyev

Promotion and Distribution
Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to *the Medical Alphabet* after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at *elibrary.ru*.
DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77–11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru

Free price.

Signed for press: June 29, 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

8 Clinical cases of pembrolisumab immunotherapy treatment in patients with non-small lung cancer with high level of PD-L1 expression in first line therapy
O. A. Kuznetsova, M. A. Krasavina, E. V. Artemieva, N. H. Abduloeva, A. S. Zhabina, N. M. Volkov, F. V. Moiseyenko

12 Radiotherapy as salvage therapy for kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma associated with the Kasabach–Merritt phenomenon
R. I. Khabarova, S. A. Kulyova, S. V. Ivanova, S. N. Novikov, E. D. Gumbatova, E. M. Senchurov, E. A. Mikhailova, K. M. Borokshinova

18 Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors
S. M. Kaspshik, E. V. Artamonova, A. A. Markovich, M. E. Bilik, G. S. Emelyanova, A. D. Ryzhkov

23 Diagnosis of neoplastic diseases of reproductive system in context of healthcare system modernization: need for integrated approach
I. P. Aminodova, T. P. Vasilieva, E. V. Perminova, E. S. Kastor

30 Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line?
A. L. Pylev, A. A. Zhandarova, D. S. Romanov, V. A. Lisovoy

36 Lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with kidney cancer
A. V. Alyasova, K. N. Kontorshchikova, Z. V. Amoev, E. A. Farafontova, T. N. Gorshkova, M. M. Kontorshchikov

41 Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer
P. G. Labazanova, M. V. Budanova, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko, N. I. Rozhkova

49 Biomarkers in patients after chemotherapy
F. R. Akildzhonov, J. I. Buziashvili, I. S. Stilidi, E. U. Asymbekova, E. V. Artamonova

54 Modern strategy for treatment of metastatic colorectal cancer as key to increasing life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer without mutations in *RAS* genes
E. V. Artamonova

64 Role of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition of cancer patients
E. V. Gameeva, A. E. Shestopalov

76 Subscription

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
14.01.14. Dentistry (medical sciences);
14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: 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-HER 2 drugs. *Medical alphabet*. 2020 (8): 6–11. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11

TO OUR AUTHORS

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д. м. н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

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

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

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

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

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

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

Карлова Наталия Александровна (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»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

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

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

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

Манзюк Людмила Валентиновна (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 (Москва), д.м.н., рук. отделения микрохирургии МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии «РУДН», проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ имени Н.И. Пирогова»

Рожкова Надежда Ивановна (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 «РУДН»

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

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

Соколов Виктор Викторович (Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

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

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

Тюрин Игорь Евгеньевич (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 (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»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, prof., RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci, Head of the Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M.D., DM Sci, prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R.V., DM Sci, prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C.B., DM Sci, prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Arablinsky A.V., DM Sci, prof., doctor of highest category, head of Radiation Diagnostics Dept of City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, prof. at Dept of Radiation Diagnostics and Therapy of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A.V., DM Sci, prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Vishnyakova M.V., DM Sci, head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L. Yu., DM Sci, prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O.A., DM Sci, honored doctor of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Dolgushin B.I., DM Sci, prof., RAS corresponding member, deputy director of Research Institute of Clinical Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Karlova N.A., DM Sci, honored doctor of Russia, prof. at Scientific, Clinical and Educational Centre 'Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine' at Institute of High Medical Technologies of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Karmazanovsky G.G., DM Sci, prof., head of Radiation Diagnostics and Treatment Dept of Institute of Surgery n.a. A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Kolyadina I.V., DM Sci, prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Koroleva I.A., DM Sci, prof. at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education of Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Laktionov K.K., DM Sci, head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Manzyuk L.V., DM Sci, prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Polyakov A.P., DM Sci, head of Microsurgery Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, prof. at Dept of Maxillofacial Surgery and Dentistry of National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Rozhkova N.I., DM Sci, prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sinitsyn V.E., DM Sci, prof., head of Center of Radiation Diagnostics of the Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci, head of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Sokolov V.V., DM Sci, prof. of oncology, honored doctor of Russia, head of Endoscopy Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

Tkachyov S.I., DM Sci, prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Tyulyandina A.S., PhD Med, chief scientific researcher at Dept of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Tyurin I.E., DM Sci, prof., head of of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Medical Physics Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cheremisin V.M., DM Sci, prof., president of the St. Petersburg Radiological Society, head of Radiation Diagnostics Dept of City Mariinsky Hospital, head of Course of Radiation Diagnostics of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®[1]

- Рак легкого*
- Меланома
- Рак эндометрия
  Рак шейки матки
- Рак головы и шеи
- ПКР
- Опухоли с MSI-H
- кЛХ
- Уротелиальный рак
- Рак желудка
- ГЦР

* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Минимальная ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820/ 301120

Торговое название: Китруда® МНН – пембролизумаб

Показания к применению: Меланома - для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением л/узлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** - в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пеметрексед в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитакселом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** - для пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. **Рак головы и шеи** – в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ; при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** - для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. **Уротелиальный рак** - пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведение х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** - для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с CPS≥1, при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности - для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности которые ранее получали терапию. **Гепатоцеллюлярный рак** - для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** - для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. Почечно-клеточный рак- в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** – в комбинации с ленватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. **Почечная недостаточность тяжелой степени.** Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). **Беременность. Период грудного вскармливания.** Соответствующие методы предосторожности. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Наиболее часто встречающиеся/значимые нежелательные явления:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР (> 10%) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%), Большинство НР были 1 - 2 степени тяжести, Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ, В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%), Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом, Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%), Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с ленватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия, Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развившихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагниемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка, Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях, Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%.

ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru.

MSD

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
RU-KEY-00613_10.2020

10.33667/2078-5631-2021-19-8-11

Клинические случаи применения иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии PD–L1 в первой линии терапии

О. А. Кузнецова[3], М. А. Красавина[3], Е. В. Артемьева[1], Н. Х. Абдулоева[1], А. С. Жабина[1,2], Н. М. Волков[1], Ф. В. Моисеенко[1,4]

[1]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ
В Российской Федерации рак легкого является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием среди мужчин и четвертым в структуре заболеваемости среди женщин, также занимая лидирующую позицию в структуре смертности [1]. Немелкоклеточный рак (НМРЛ) составляет около 80% всех опухолей легкого. В свою очередь, в структуре НМРЛ наиболее распространенными типами являются аденокарцинома (50%) и плоскоклеточный рак легкого (30%). Появление препаратов, основанных на блокировании иммунных контрольных точек, в частности PD-1 и PD-L1, изменило подходы к лечению НМРЛ. В настоящее время определение оптимальной тактики лечения для опухолей без активирующих мутаций основано на предсказании чувствительности опухоли к иммунотерапии. Оценка уровня экспрессии PD-L1 позволяет разделить пациентов с НМРЛ на несколько групп с различной чувствительностью к современным ингибиторам иммунных контрольных точек. Так, выделяют три группы: с негативной (≤ 1%), промежуточной (1–49%) и высокой (≥ 50%) экспрессией PD-L1. К последней относятся 23–28% пациентов с распространенной формой НМРЛ независимо от гистологической формы опухоли [3]. Есть также основания предполагать, что в ближайшее время будет выделена подгруппа больных с ультравысокой экспрессией (> 75%) PD-L1, у которой ожидается достигнуть максимального преимущества при назначении моноиммунотерапии. Пембролизумаб был одобрен для лечения распространенного НМРЛ с высоким уровнем экспрессии (PD-L1 ≥ 50%) при отсутствии мутаций EGFR/ALK в первой линии терапии после публикации результатов рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-024. В этом исследовании в группе монотерапии пембролизумабом медиана общей выживаемости составила 30,0 месяца по сравнению с 14,2 месяца при использовании стандартной платиносодержащей терапией [5]. Эти данные легли в основу регистрации первого безцитостатического режима у пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций. Последующее исследование KEYNOTE-042 стало попыткой оценки эффекта пембролизумаба в более широкой группе пациентов – с позитивным уровнем экспрессии PD-L1 (PD-L1≥ 1%; ≥ 20%; ≥ 50%). В целом результаты исследования оказались позитивными, однако многие авторы обратили внимание на то, что наибольший эффект от моноиммунотерапии пембролизумабом получают пациенты с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Медиана общей выживаемости в данном исследовании составила 20,0 месяца в группе пембролизумаба и 12,2 месяца в группе химиотерапии для всех пациентов вне зависимости от PD-L1 статуса. В статье представлены два клинических случая применения ингибитора PD-L1 пембролизумаба у больных немелкоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии PD-L1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, лекарственная терапия, высокий уровень PD-L1 экспрессии.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Clinical cases of pembrolisumab immunotherapy treatment in patients with non-small lung cancer with high level of PD-L1 expression in first line therapy

O. A. Kuznetsova[3], M. A. Krasavina[3], E. V. Artemieva[1], N. H. Abduloeva[1], A. S. Zhabina[1,2], N. M. Volkov[1], F. V. Moiseyenko[1,2,3,4]

[1]Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Health Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia
[2]North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
[3]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[4]National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY
In Russian Federation, lung cancer is the most frequently diagnosed malignant tumor among men and the fourth in the structure of morbidity among women, also occupying a leading position in the structure of mortality [1]. Non-small cell cancer (NSCLC) accounts for about 80% of all lung tumors. In turn, in the structure of NSCLC, the most common types are adenocarcinoma (50%) and squamous cell lung cancer (30%). The appearance of drugs based on blocking immune checkpoints, in particular PD-1 and PD-L1, has changed the approach to the treatment of NSCLC. Currently, the determination of the optimal tactics for treatment tumors without activated mutations is based on predicting the sensitivity of the tumor to immunotherapy. Evaluation of PD-L1 expression makes it possible to divide patients with NSCLC into several groups of the level of sensitivity to modern immune checkpoint inhibitors. Thus, three groups are distinguished: with negative (≤ 1%), intermediate (1–49%) and high (≥ 50%) expression of PD-L1. The latter includes 23–28% of patients with advanced NSCLC, regardless of the histological form of the tumor [3]. There are also reasons to believe that in the near future a subgroup of patients with ultra-high expression (> 75%) PD-L1 will be identified, in which it is expected to achieve the maximum advantage from treatment with monoimmunotherapy. Pembrolizumab was

approved for the treatment of advanced NSCLC with high level of PD-L1 expression (≥ 50 %) with the absence of EGFR / ALK mutations in the first line of therapy following the publication of the results of the randomized phase III clinical trial KEYNOTE-024. In this study, the median overall survival in the pembrolizumab monotherapy arm was 30.0 months compared with 14.2 months with standard platinum-containing therapy [5]. These data formed the basis for the registration of the first cytostatic-free regimen in patients with NSCLC without activating mutations. The subsequent study KEYNOTE-042 was an attempt to assess the effect of pembrolizumab in a wider group of patients – with a positive level of PD-L1 expression (PD-L1 ≥ 1 %; ≥ 20 %; ≥ 50 %). In general, the results of the study were positive, but many authors drew attention to the fact that the greatest effect of monoimmunotherapy with pembrolizumab is obtained by patients with a high level of PD-L1 expression. Median overall survival in this study was 20.0 months in the pembrolizumab group and 12.2 months in the chemotherapy group for all patients regardless of PD-L1 status. In this article two clinical cases of the use of the PD-L1 inhibitor pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and high levels of PD-L1 expression are presented.

KEY WORDS: *non-small cell lung cancer, immunotherapy, drug therapy, high level of PD-L1 expression.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Клинический случай 1

Больная Н., 63 лет, некурящая, впервые обратила внимание на изменения самочувствия в ноябре 2019 года, когда появились кашель и умеренные боли в грудной клетке, не связанные с дыханием. После неэффективной антибактериальной терапии, проведенной под контролем участкового терапевта, была выполнена рентгенография органов грудной клетки, которая выявила образование верхней доли правого легкого. В связи с этим больная направлена к онкологу, где с целью верификации заболевания произведена трансторакальная биопсия образования. При гистологическом исследовании установлен диагноз «низкодифференцированная аденокарцинома легкого». По данным молекулярно-генетического анализа мутаций в гене *EGFR*, транслокаций ALK, ROS 1 не обнаружено. Иммуногистохимическое исследование выявило высокий уровень экспрессии PD-L1, равный 95 %, оценка была произведена набором DACO 22C 3.

Через месяц пациентка обратилась в Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический). Для решения вопроса о тактике лечения потребовалось повторное обследование, которое показало увеличение образования в верхней доле правого легкого, появление образования в S 6 левого легкого, внутригрудную лимфаденопатию и канцероматоз плевры (*рис. 1*).

Перед началом лечения общее состояние пациента оценивалось как удовлетворительное (ECOG – 0), выраженных симптомов, которые можно было бы связать с заболеванием, не было, так же, как и признаков быстрого распространения опухолевого процесса. Пациентке была назначена иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме.

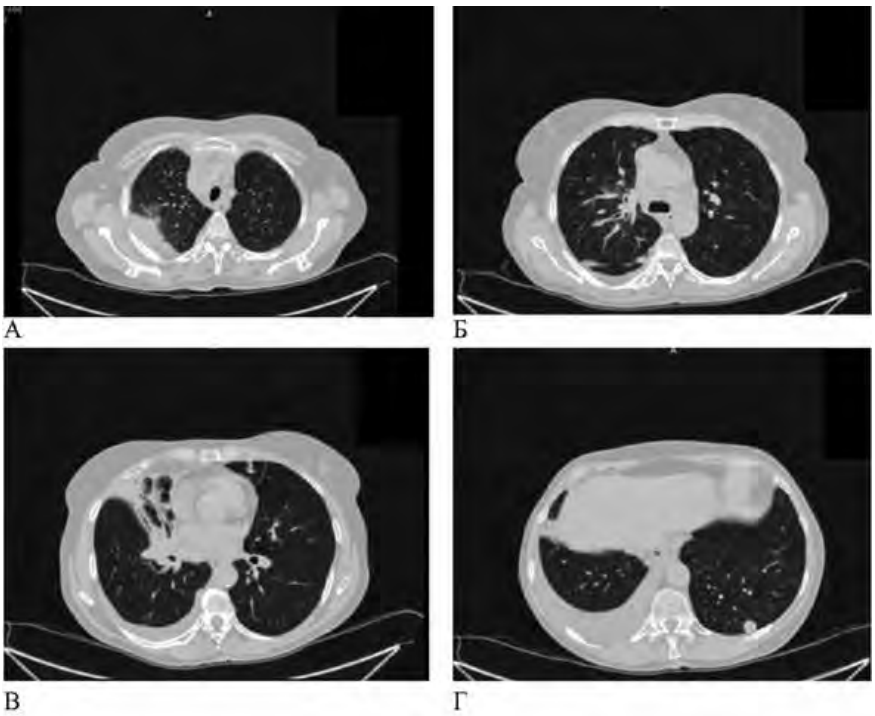


Рисунок 1. Пациентка Н., КТ органов грудной клетки перед началом лечения: а) образование вдоль костальной плевры в верхней доле правого легкого (71 × 29 мм); б) полисегментарно расположенные очаговые образования в паренхиме легких с обеих сторон; в) ателектаз средней доли правого легкого, сдавление среднедолевого и сегментарных бронхов средней доли; г) жидкость в правой плевральной полости, толщина слоя до 26 мм; образование в S 6 левого легкого размерами до 6 × 10 мм.

Уже после трех введений при очередном обследовании был выявлен частичный регресс опухолевыъ очагов – 32 % (по RECIST 1.1). На фоне проводимого лечения не отмечалось значимых нежелательных явлений.

Иммунотерапия пембролизумабом была продолжена, и в течение следующих десяти месяцев пациентка получила 15 введений препарата, лечение переносила также удовлетворительно, и признаков токсичности выявлено не было. По результатам контрольных обследований, на протяжении этих десяти месяцев сохранялся частичный регресс. И через год от начала лечения у пациентки определялся лишь один очаг в S 2 правого легкого, размер которого уменьшился с 71 × 29 до 30 × 8 мм (*рис. 2*).

Клинический случай 2

У некурящего мужчины 72 лет при плановом обследовании в феврале 2019 года выявлено новообразование левого легкого (*рис. 3*). Выполнены бронхоскопия, биопсия. Установлен диагноз плоскоклеточного центрального

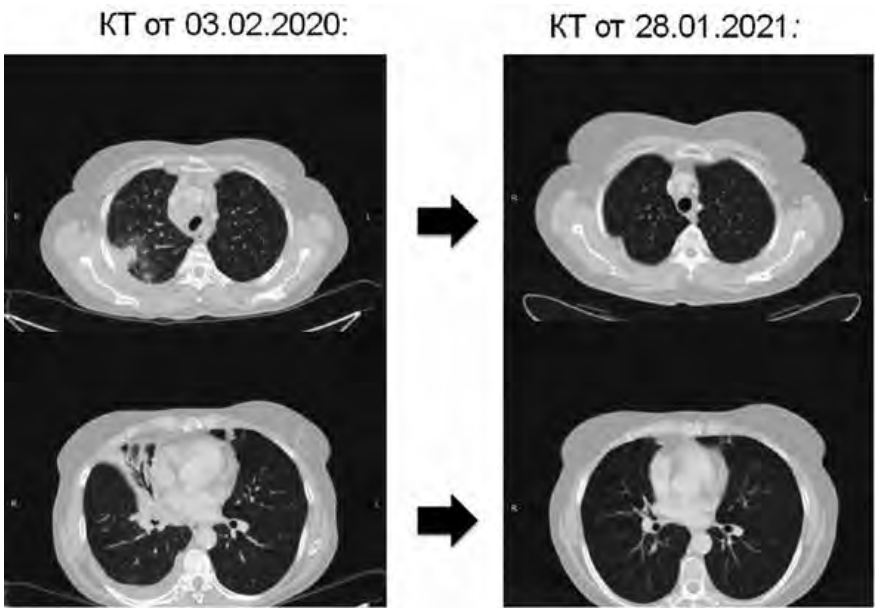


Рисунок 2. По сравнению с исследованием, проведенным до начала лечения пембролизумабом, на КТ органов грудной клетки через 15 циклов (12 месяцев иммунотерапии) определяется полный регресс всех патологических очагов в обоих легких за исключением образования в S2 правого легкого, размер которого уменьшился с 71 × 29 до 30 × 8 мм.

Рисунок 3. Выявленное у некурящего мужчины 72 лет новообразование левого легкого.

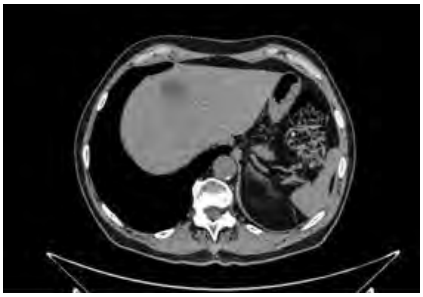


Рисунок 4. Выявленное образование в печени.

рака левого легкого с метастазами во внутригрудных лимфатических узлах, правом легком, костях (L1) cT4N1M1c, IVB стадия. Обращает на себя внимание нетипичный гистотип опухоли, более характерный для курильщиков. Для определения тактики дальнейшего лечения выполнено молекулярно-генетическое тестирование, исключившее наличие активирующих мутаций *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF*, а также ИГХ, в результате которого обнаружена высокая экспрессия PD-L1, равная 95%.

Учитывая степень распространенности процесса и высокий уровень экспрессии PD-L1, в качестве первой линии лекарственной терапии пациенту было проведено 16 циклов пембролизумаба с достижением эффекта стабилизации опухолевого процесса (–25% по критериям RECIST 1.1). В дальнейшем пациент не смог продолжать лечение вследствие разгара пандемии COVID-19. После коллегиального обсуждения было принято решение о прекращении имммунотерапии и проведении консолидирующей лучевой терапии (РОД 2 Гр, 20 сеансов, СОД 40 Гр), после чего пациент находился на динамическом наблюдении.

Спустя 5 месяцев после лучевой терапии при плановом обследовании выявлено образование в печени (*рис. 4*).

При обследовании, по данным КТ, в паренхиме печени идентифицированы четыре метастатических очага, которые были верифицированы гистологически. При этом мембранная экспрессия PD-L1 выявлена лишь в 10% опухолевых клеток. В связи с прогрессированием процесса была начата вторая линия химиоиммунотерапии по схеме «паклитаксел + карбоплатин + пембролизумаб». Всего проведено два цикла лечения, после чего спустя 10 дней от последнего введения препаратов возникло фатальное легочное кровотечение, которое привело к гибели пациента.

Обсуждение

Выявленная в клинических исследованиях эффективность монотерапии пембролизумабом является беспрецедентным подтверждением концепции чувствительности некоторых опухолей к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Так, в приведенном выше примере уже через 3 месяца был выявлен частичный регресс (–32% по RECIST 1.1).

К сожалению, довольно часто на фоне и после терапии может возникать прогрессирование заболевания. Например, в вышеупомянутом исследовании KEYNOTE-024 37,9% пациентов имели прогрессирование через 6 месяцев наблюдения, а 86,1% – через 12 месяцев. При этом в случае прогрессирования после планового окончания терапии считается возможным проводить реинтродукцию иммунотерапии, которая, по различным данным, может приводить к эффекту у 12–23% больных [6].

К сожалению, роль сокращенного цикла терапии для больных с высокой экспрессией не была отдельно изучена в рандомизированных клинических исследованиях. Все, что известно на настоящий момент, это данные из исследования CheckMate-153, которое продемонстрировало, что при сравнении терапии ниволумабом в течение года против лечения до прогрессирования (или непереносимой токсичности) получена значимая разница как в общей выживаемости (медиана 32,5 месяца в группе 1 года ниволумаба, не достигнута в группе ниволумаба до прогрессирования), так и в выживаемости без прогрессирования (медиана 9,4 и 24,7 месяца соответственно) в пользу более продолжительной терапии. При этом нежелательные явления III–IV степени возникали лишь в 9,4% случаев в группе продолженной терапии ниволумабом [7].

Так или иначе суррогатным маркером длительной выживаемости больных после начала терапии может являться достижение выраженного объективного от-

вета [9]. В нашем случае сокращенный цикл терапии пембролизумабом, даже несмотря на проведенное лучевое лечение всех видимых очагов, не позволил достичь продолжительного эффекта лечения и привел к прогрессированию заболевания менее чем через полгода после окончания первой линии терапии.

Оба клинических примера демонстрируют высокую эффективность монотерапии ингибиторами рецепторов PD-1 в терапии НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ≥ 50 %. Также проведенные рандомизированные клинические исследования подтвердили эффективность моноиммунотерапии пембролизумабом в лечении пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, но ни одно исследование не оценивало эффективность химиотерапии в сочетании с пембролизумабом по сравнению с одним пембролизумабом в данной группе больных, в связи с чем остается вопрос: выиграют ли пациенты с высоким уровнем экспрессии PD-L1 от добавления химиотерапевтических препаратов к пембролизумабу при отсутствии признаков быстрого прогрессирования заболевания. Проведенный перекрестный анализ KEYNOTE-024 и KEYNOTE-189 показал сопоставимые результаты между монотерапией пембролизумабом и комбинацией пембролизумаба и химиотерапии (общая выживаемость в течение года в группе пациентов с PD-L1 ≥ 50 % при комбинации химиотерапии с иммунотерапией в исследовании KEYNOTE-189 составила 73,0 %, аналогичный показатель группы моноиммунотерапии в исследовании KEYNOTE-024 составил 70,3 %) [8, 9].

При отсутствии прямых сравнительных данных пациентов данной группы должна быть назначена монотерапия пембролизумабом, учитывая ее лучшую переносимость, и возможность назначения платинового дуплета во второй линии терапии в случае рецидива или прогрессирования заболевания.

Список литературы / References

1. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660. Epub ahead of print. PMID: 33538338.*
2. *Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.*
3. *Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10; 375 (19): 1823–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.*
4. *Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, Kehl KL, Kravets S, Dahlberg S, Nishino M, Sholl LM, Adeni A, Subegdjo S, Khosrowjerdi S, Peterson RM, Digumarthy S, Liu C, Sauter J, Rizvi H, Arbour KC, Carter BW, Heymach JV, Altan M, Hellmann MD, Awad MM. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. Ann Oncol. 2019 Oct 1; 30 (10): 1653–1659. DOI: 10.1093/annonc/mdz288. PMID: 31435660.*
5. *Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 Mar 1; 37 (7): 537–546. DOI: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.*
6. *Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019 May 4; 393 (10183): 1819–1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.*
7. *Yang K, Li J, Sun Z, Zhao L, Bai C. Retreatment with immune checkpoint inhibitors in solid tumors: a systematic review. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12: 1758835920975353. Published 2020 Nov 27. DOI: 10.1177/1758835920975353.*
8. *Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153, David M. Waterhouse, Edward B. Garon, Jason Chandler, Michael McCleod, Maen Hussein, Robert Jotte, Leora Horn, Davey B. Daniel, George Keogh, Ben Creelan, Lawrence H. Einhorn, Justin Baker, Samer Kasbari, Petros Nikolinakos, Sunil Babu, Felix Couture, Natasha B. Leighl, Craig Reynolds, George Blumenschein Jr, Vijay Gunuganti, Ang Li, Niveditа Aanur, and David R. Spigel, Journal of Clinical Oncology 2020 38: 33, 3863–3873.*
9. *Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 Mar 1; 37 (7): 537–546. DOI: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.*
10. *Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31; 378 (22): 2078–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.*

Статья поступила / Received 01.06.21
Получена после рецензирования / Revised 08.06.21
Принята в печать / Accepted: 11.06.21

Сведения об авторах

Кузнецова О. А., *клинический ординатор направления «онкология»*[3]

Красавина М. А., *клинический ординатор направления «онкология»*[3]

Артемьева Елизавета Владимировна, *врач онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии*[1]

Волков Никита Михайлович, *к.м.н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профилей*[1]*. ORCID: 0000–0002–6232–257X*

Абдулоева Нуринисо Хамдуллоевна, *к.м.н., зав. амбулаторно-консультативным отделением*[1]*. ORCID: 0000–0001–5236–0241*

Жабина Альбина Сергеевна, *к.м.н., врач онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии*[1]*, н.с.*[4]

Моисеенко Федор Владимирович, *д.м.н., доцент, зав. онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) и биотерапии отделением*[1]*, проф. кафедры онкологии*[4]*. ORCID: 0000–0003–2544–9042*

[1]*ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург*

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

[3]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург*

[4]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург*

Автор для переписки:

About authors

Kuznetsova O. A., *clinical resident of 'Oncology' Direction*[3]

Krasavina M. A., c*linical resident of 'Oncology' Direction*[3]

Artemyeva Elizaveta V., *physician, Oncology Chemotherapy Dept (Anticancer Drug Therapy) Biotherapy*[1]

Volkov Nikita M., *PhD Med, head of Chemotherapy and Radiotherapy Depts*[1]*. ORCID: 0000–0002–6232–257X*

Abduloeva Nuriniso H., *PhD Med, head of Outpatient Consulting Dept*[1]*. ORCID: 0000–0001–5236–0241*

Zhabina Albina S., *PhD Med, physician at Oncological Chemotherapy Dept (Antitumor Drug Therapy) of Biotherapy*[1]*, researcher*[4]

Moiseenko Fedor V., *DM Sci, associate professor, head of Oncological Chemotherapy (Antitumor Drug Therapy) and Biotherapy Dept*[1]*, prof. at Dept of Oncology*[4]*. ORCID: 0000–0003–2544–9042*

[1]*Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Health Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia*

[2]*North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia*

[3]*Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia*

[4]*National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia*

Corresponding author:

Для цитирования: Кузнецова О. А., Красавина М. А., Артемьева Е. В., Абдулоева Н. Х., Жабина А. С., Волков Н. М., Моисеенко Ф. В. Клинические случаи применения иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии терапии. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):8–11. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-8-11

For citation: Kuznetsova O. A., Krasavina M. A., Artemieva E. V., Abduloeva N. H., Zhabina A. S., Volkov N. M., Moiseyenko F. V. Clinical cases of pembrolisumab immunotherapy treatment in patients with non-small lung cancer with high level of PD-L1 expression in first line therapy. *Medical alphabet.* 2021; (19):8–11. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-8-11

10.33667/2078-5631-2021-19-12-17

Лучевая терапия как метод salvage-терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта

Р.И. Хабарова[1], С.А. Кулева[1,2], С.В. Иванова[1,2], С.Н. Новиков[1], Э.Д. Гумбатова[1], Е.М. Сенчуров[1], Е.А. Михайлова[1], К.М. Борокшинова[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ
Феномен Казабаха–Мерритта – редкая тромбоцитопеническая коагулопатия потребления, возникающая на фоне таких сосудистых аномалий, как капошиформная гемангиоэндотелиома и гигантская ангиома. Своевременная диагностика и лечение синдрома Казабаха–Мерритта, включающее в себя терапию сосудистой опухоли и жизнеугрожающих состояний, имеют решающее значение в разрешении столь редкой сосудистой аномалии. Целью работы является анализ литературных публикаций по лучевой терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта, в качестве salvage-терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *дети, капошиформная гемангиоэндотелиома, гигантская ангиома, синдром Казабаха–Мерритта, лучевая терапия.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.* ***Финансирование.*** *Исследование проведено без спонсорской поддержки.*

Radiotherapy as salvage therapy for kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma associated with Kasabach–Merritt phenomenon

R.I. Khabarova[1], S.A. Kulyova[1,2], S.V. Ivanova[1,2], S.N. Novikov[1], E.D. Gumbatova[1], E.M. Senchurov[1], E.A. Mikhailova[1], K.M. Borokshinova[1]

[1]National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY
The Kasabach–Merritt phenomenon is a rare thrombocytopenic consumption of coagulopathy that occurs against the background of such vascular anomalies as kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma. Timely diagnosis and treatment of Kasabach–Merritt syndrome which includes therapy for vascular tumors and life-threatening conditions are critical in resolving this rare vascular anomaly. The aim of the study is to analyze radiation therapy as salvage therapy for kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma associated with the Kasabach–Merritt phenomenon.

KEY WORDS: *children, kaposiform hemangioendothelioma, giant angioma, Kasabach–Merritt syndrome, radiation therapy.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.* ***Funding.*** *The study was performed without external funding.*

Введение

Феномен Казабаха–Мерритта – редкая тромбоцитопеническая коагулопатия потребления, возникающая на фоне таких сосудистых аномалий, как капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ) и гигантская ангиома (ГА). Он характеризуется глубокой тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, ростом уровня D-димеров, продуктов распада фибриногена и быстрым ростом опухоли, что может являться жизнеугрожающим для ребенка состоянием. Частота встречаемости патологии не превышает 0,3% числа пациентов с сосудистыми мальформациями. Пик возраста больных приходится на период новорожденности [1].

Своевременная диагностика и лечение синдрома Казабаха–Мерритта (СКМ), включающее терапию сосудистой опухоли и жизнеугрожающих состояний, имеют решающее значение в разрешении столь редкой сосудистой аномалии. В литературе представлено множество подходов к терапии с применением системных кортикостероидов, цитостатических лекарственных средств, иммунотерапии, радиотерапии, антифибринолитических агентов, ингибиторов агрегации тромбоцитов, однако лечение пациентов со столь редким феноменом в подавляющем числе случаев достаточно индивидуально и основано на опыте учреждения. В случае отсутствия эффекта на фоне системного лечения рядом исследований подтверждена роль лучевой терапии (ЛТ) в качестве второй, третьей линий терапии детей с СКМ [2]. В работе представлен успешный опыт применения радиотерапии в качестве salvage-терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта.

Материалы и методы

В детском онкологическом отделении НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова с 2009 по 2018 год четырем пациентам с верифицированным диагнозом КГЭ, ассоциированной с СКМ, в качестве salvage-терапии была проведена лучевая

Таблица 1

Группа пациентов с капошиформной гемангиоэндотелиомой, ассоциированной с синдромом Казабаха–Мерритта

Пациенты	Возраст	Пол	Локализация образования	Размер (см, max)	Терапия 1-й линии	Лучевая терапия	Наблюдение, мес
Пациент Ш.	6 мес	Муж.	Передняя поверхность грудной, брюшной стенок	10	Пропранолол, эмболизация гемангиомы спиралью Жиантурко	2 курса: СОД 10 Гр	27
Пациент А.	3 нед.	Жен.	Мягкие ткани левого бедра, ягодичной области, промежности	32	Преднизолон, пропанолол	3 курса: СОД 20 Гр	34
Пациент П.	2 мес	Муж.	Мягкие ткани бедра, промежности и ягодичной области	7	Преднизолон, пропанолол	1 курс: СОД 3,6 Гр	72
Пациент В.	1 мес	Жен.	Боковая поверхность грудной стенки, распространение на диафрагму, правую плевральную полость	8	Преднизолон, анаприлин, винкристин	1 курс: СОД 8 Гр	5

терапия. Возраст детей на момент манифестации СКМ составил от 3 недель до 6 месяцев, медиана – 2,3 месяца. Локализация гемангиом была различной: боковая поверхность туловища, конечности, ягодичная область, промежность (*табл. 1*).

Пациенту Ш., 6 месяцев, в качестве терапии первой линии проводилось лечение неселективным бета-адреноблокатором (пропранолол), на фоне которого был зафиксирован рост размеров образования. В качестве второго этапа ребенку была выполнена эмболизация гемангиомы спиралью Жиантурко, однако положительной динамики в виде нормализации уровня тромбоцитов, уменьшения размеров сосудистого образования достигнуто не было.

За период системного лечения пропанололом новорожденной пациентки А. было зафиксировано увеличение размера КГЭ мягких тканей левого бедра, ягодичной области и промежности.

У *пациента П.* 2 месячного возраста с КГЭ мягких тканей правого бедра, промежности и ягодичной области на фоне терапии гормонами и неселективным бета-адреноблокатором была отмечена нормализация уровня тромбоцитов, тем не менее размер гемангиомы не претерпел каких-либо изменений.

Пациентка В., 1 месяца, в период фармакологической терапии получила наиболее интенсивное лечение: в схему системной терапии девочки входили такие лекарственные препараты, как преднизолон, анаприлин, винкристин. На фоне лечения сохранялась длительная тромбоцитопения тяжелой степени, требующая регулярной заместительной терапии гемокомпонентом.

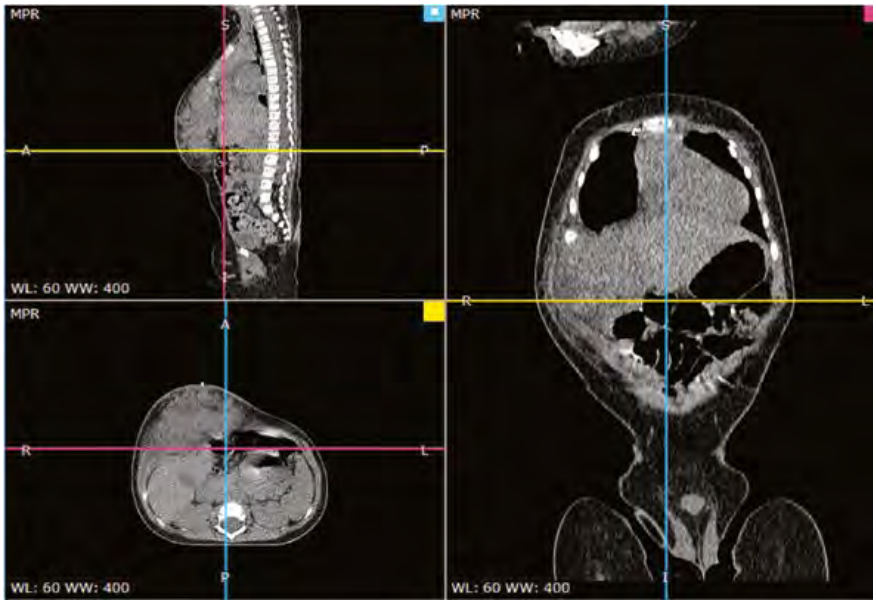


Рисунок 1. Компьютерная томография с контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости пациента Ш. 9 месяцев в дебюте заболевания.

В качестве salvage-терапии пациентам было выбрано лучевое лечение. С целью минимизации отдаленных нежелательных явлений суммарная очаговая доза (СОД) за курс не превышала 10 Гр. Двум пациентам были выполнены по одному курсу ЛТ в СОД 3,6 Гр (разовая очаговая доза [РОД] 1,2 Гр) и 8 Гр (РОД 2 Гр) соответственно. Одному ребенку понадобилось два курса радиотерапии в СОД 10 Гр (4 Гр [РОД 2 Гр] и 6 Гр [РОД 2 Гр]), одному – три курса терапии в СОД 20 Гр (4; 6; 10 Гр [РОД 2 Гр]). Интервал между курсами составил 2–3 месяца.

В целом за период наблюдения за пациентами отмечался постепенный регресс КГЭ с нормализацией уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови. Отдаленные побочные эффекты ЛТ в виде локальной атрофии кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц описаны у одного пациента спустя 13 месяцев динамического наблюдения. Стоит отметить, что нежелательные явления возникли у ребенка, число курсов ЛТ которого составило три, а максимальная СОД превысила 10 Гр.

Положительный результат применения ЛТ в качестве salvage-терапии отчетливо прослеживается на примере клинического случая лечения мальчика с КГЭ передних грудной и брюшной стенок, ассоциированной с феноменом Казабаха–Мерритта (*рис. 1*).

При рождении у ребенка была обнаружена гемангиома в области передних грудной и брюшной стенок. С 4 месяцев мальчик получал терапию бета-адреноблокаторами, на фоне которой размеры образования продолжали увеличиваться, а в 6 месяцев впервые была зафиксирована тромбоцитопения, тем самым выявлена манифестация синдрома Казабаха–Мерритта. В 7 месяцев

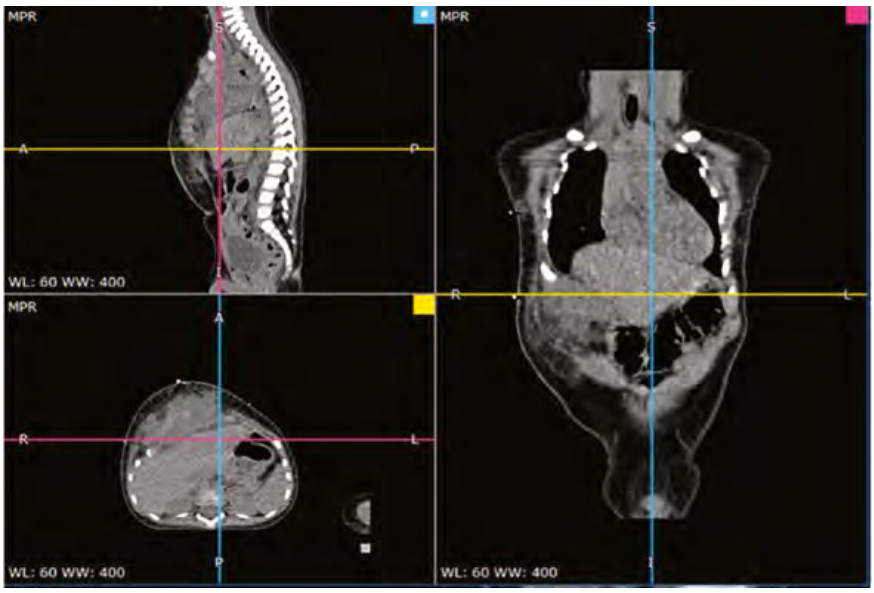


Рисунок 2. КТ с контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости после первого курса лучевой терапии пациента Ш.

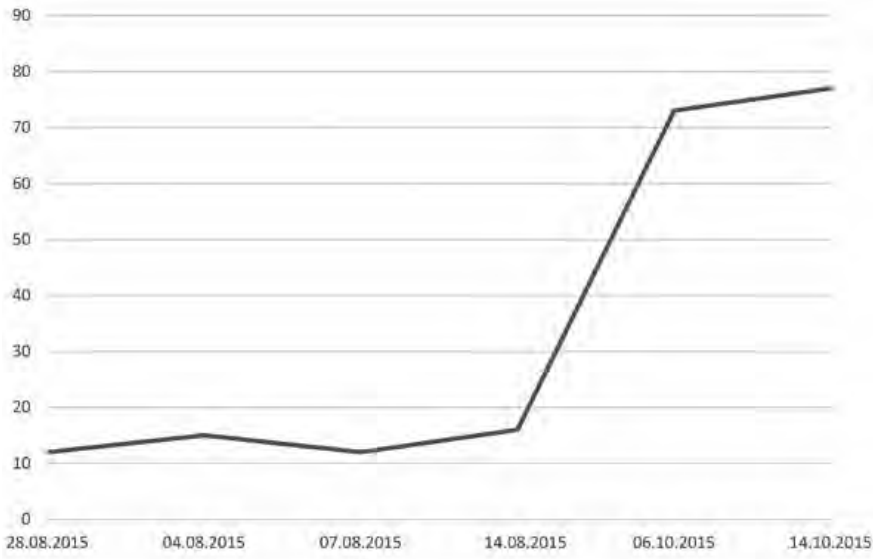


Рисунок 3. Динамика уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови пациента от начала терапии до завершения второго курса лучевой терапии.

пациенту выполнена эмболизация гемангиомы спиралью Жиантурко, однако эффекта в виде регресса гемангиомы или разрешения тромбоцитопении отмечено не было. На момент поступления мальчика в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова в возрасте 9 месяцев абсолютное число тромбоцитов в клиническом анализе крови не превышало 16 × 10^9 /л, уровень фибриногена составлял 1,0 г/л. При клиническом осмотре в области передних грудной и брюшной стенок визуализировалась кавернозная гемангиома размером до 10 см. По данным исследования, в мягких тканях передней брюшной стенки справа было выявлено гиперэхогенное образование неоднородной структуры с разветвленными сосудами, максимальным размером до 10 см и толщиной до 34 мм (*рис. 1*).

На междисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении пациенту в качестве salvage-терапии низкодозной ЛТ на область гемангиомы в СОД 4 Гр (РОД 1 Гр). После завершения лечения отмечены постепенный рост уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови и уменьшение размеров образования. По данным контрольного обследования (КТ) спустя 2 месяца после первого курса ЛТ, у ребенка зафиксирована тенденция к уменьшению размеров гемангиомы (*рис. 2*). На *рисунке 3* представлена динамика уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови. Учитывая положительные результаты радиотерапии, в возрасте 11 месяцев мальчику был проведен второй курс низкодозной ЛТ до СОД 6 Гр (РОД 2 Гр). На момент последнего осмотра пациента через 27 месяцев от начала терапии абсолютное число тромбоцитов ребенка было в пределах референсных значений (225 × 10^9/л). По данным УЗИ мягких тканей передней брюшной стенки и органов брюшной полости, отмечен дальнейший регресс образования.

Обсуждение

Классическая капошиформная гемангиоэндотелиома представляет собой большую (более 5 см) красно-пурпурную опухоль с нечеткими контурами, периодической тенденцией к нагрубанию и присоединению болевого синдрома. Особенностью ее является возможность спонтанной частичной регрессии. Полная же регрессия встречается крайне редко. Характерными локализациями КГЭ могут быть боковая поверхность шеи, конечности, туловище, области подмышечной впадины, паха. В литературе отсутствуют какие-либо данные по половому или этническому приоритету пациентов с КГЭ, упоминания о семейных случаях, лежащих в основе генетических мутаций.

Гигантская ангиома была впервые описана в конце 1980-х годов. В настоящее время принято считать, что ГА и КГЭ являются сосудистыми опухолями со схожим потенциалом для феномена Казабаха–Мерритта – редкого клинико-лабораторного состояния, характеризующегося глубокой тромбоцитопенией, коагулопатией потребления, включающей в себя гипофибриногенемию, рост уровня D-димеров и продуктов распада фибриногена. Генез коагулопатии потребления является, вероятнее всего, вторичным, связанным с захватом тромбоцитов аномальным пролиферирующим эндотелием опухоли [1].

СКМ – потенциально угрожающее жизни состояние, характеризующееся высокой летальностью (не менее 30 %), связанной как с геморрагическими осложнениями, так и с инвазивным ростом опухоли и сдавлением жизненно-важных структур. Лечение гемангиом, осложненных СКМ, включает в первую очередь лечение сосудистого образо-

вания и терапию жизнеугрожающих состояний. Развитие синдрома коррелирует с такими факторами риска, как глубина инфильтрации, диаметр образования 5–8 см и более, поражение средостения или забрюшинного пространства. Полное хирургическое иссечение является методом выбора при небольших локализованных формах, однако в связи с инфильтративным ростом и развивающейся коагулопатией потребления операция редко является возможной. Различные методы лечения пациентов с феноменом Казабаха–Мерритта описаны в мировой литературе, тем не менее на сегодняшний день подход к терапии чаще всего остается индивидуальным и базируется на клиническом опыте учреждения [3].

В октябре 2011 года в Медицинском колледже штата Висконсин (г. Милуоки, США) состоялась встреча экспертов, целью которой была разработка стандартов терапии первой линии КГЭ. При возможности радикального иссечения коллегиально была отмечена актуальность хирургической резекции. В случаях КГЭ, связанной с СКМ, в качестве терапии первой линии было рекомендовано использование цитостатического препарата винкристин в дозе 0,05 мг/кг в режиме еженедельного введения и пероральный прием глюкокортикостероида преднизолона в дозе 2 мг/кг в день. В качестве альтернативного режима принято возможным еженедельное внутривенное введение кортикостероида метилпреднизолона в дозе 1,6 мг/кг в день. Авторами была отмечена эквивалентность перорального приема преднизолона и внутривенного введения метилпреднизолона. Предполагаемая продолжительность терапии винкристином определялась переносимой токсичностью, составляя в среднем 20–24 недели [3].

В 2013 году междисциплинарной группой экспертов Северной Америки были разработаны основанные на консенсусе практические стандарты терапии больных с КГЭ. Экспертами была рекомендована схема использования системных глюкокортикостероидов и еженедельного введения винкристина в качестве стандарта лечения КГЭ, сочетающейся с синдромом Казабаха–Мерритта. В то же время было проведено исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности препарата группы иммунодепрессантов (сиролимус) в терапии больных с КГЭ с СКМ: у 100 % пациентов (10 человек) был достигнут частичный ответ в виде уменьшения размеров гемангиомы с быстрым разрешением феномена Казабаха–Мерритта. Принимая во внимание более низкую частоту развития нежелательных явлений на фоне терапии по схеме «сиролимус + глюкокортикоиды», по сравнению с ранее существовавшей схемой терапии «винкристин + глюкокортикоиды», возможность перорального приема лекарственных средств, многие центры приняли схему с использованием сиролимуса в качестве фармакологической терапии первой линии [3].

Европейской группой исследователей были описаны успешные результаты применения винкристина в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов аспирином и тиклопидином в лечении сосудистых опухолей с феноменом Казабаха–Мерритта. Представленный режим терапии дает возможность избежать применения гормональных препаратов, однако применение аспирина у детей связано с потенциальным риском развития синдрома Рея, что ограничивает его применение [3].

Длительность системной терапии диктуется скоростью разрешения СКМ. Тенденция к росту уровня тромбоцитов может быть отмечена спустя несколько дней от начала фармакологической терапии со значительной положительной динамикой в отношении коагулопатии на протяжении нескольких недель.

Японскими исследователями опубликована работа, в которой описана терапия семи пациентов с КГЭ и ГА с феноменом Казабаха–Мерритта с 1970 по 1994 год. Соотношение мальчиков и девочек составило 4:3, медиана возраста больных составила 1 месяц. Локализация гемангиом была различной: конечности, надключичная, подмышечная области, спина. Исходное количество тромбоцитов было менее 40 × 10^9/л. Период наблюдения составил 257 месяцев. Терапия пациентов с СКМ была индивидуализирована в зависимости от размера и локализации образования, возраста и общего состояния больного. Всем детям была проведена лучевая терапия, пятерым – после неэффективности системного лечения глюкокортикостероидами. Суммарная очаговая доза составила 8–10 Гр (РОД 1 Гр). Трое больных получили один курс радиотерапии, остальным пациентам в связи с развитием рецидивов тромбоцитопении тяжелой степени потребовалось несколько курсов (трое детей получили два курса терапии с интервалом 1–3 месяца, один – три курса лучевой терапии). Ни у одного ребенка не было зафиксировано признаков рецидива заболевания за период наблюдения. Авторами был подчеркнут успех проведения радиотерапии в качестве salvage-терапии в лечении КГЭ и ГА, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта [2].

В статье британских коллег E. Leong и S. Bydder (2009) сообщено о двух новорожденных с феноменом Казабаха–Мерритта, ремиссия заболевания которых была достигнута путем проведения лучевой терапии [4]. У первого ребенка при рождении была обнаружена гемангиома боковой поверхности туловища, подтвержденная визуализирующими методами исследования. Изначальное число тромбоцитов новорожденного составило 90 × 10^9/л, однако к 3-му дню оно стремительно снизилось до 21 × 10^9/л. На фоне терапии преднизолоном был зафиксирован рост уровня тромбоцитов до 54 × 10^9/л, и ребенок был выписан домой. На фоне гормонального лечения отмечен полный регресс гемангиомы, однако после на 24-й день после отмены были диагностированы стремительный рост образования, выраженная тромбоцитопения (5 × 10^9/л), анемия II степени (82 г/л). По данным компьютерной томографии было выявлено образование, протянувшееся от края реберной дуги до гребня подвздошной кости и распространяющееся в забрюшинное пространство. Несмотря на то что пациенту были возобновлены глюкокортикостероидная, заместительная терапия, инициирована иммунотерапия α-интерфероном, уровни гемоглобина и тромбоцитов продолжали снижаться, уменьшения размеров сосудистого образования не было. В качестве salvage-терапии ребенку была проведена лучевая терапия в СОД 10 Гр (РОД 2 Гр), после чего до 56-го дня пациент получал заместительную терапию. К 71-му дню была выполнена постепенная редукция дозы преднизолона. В течение следующих 3 месяцев количество тромбоцитов

постепенно увеличивалось; преднизолон, α-интерферон были отменены, при этом рецидива коагулопатии не наступило. При контрольном обследовании ребенка в возрасте 10 месяцев по данным КТ был отмечен дальнейший регресс гемангиомы. В работе описан единственный поздний эффект лучевой терапии, отмеченный более чем через 8 лет после лечения – умеренная гипоплазия мягких тканей спины слева [4].

Вторым пациентом был мальчик, родившийся в срок путем кесарева сечения. Число тромбоцитов в 1-й день его жизни составило 18 × 10^9/л. По данным лучевой диагностики было выявлено образование мягких тканей эпигастральной области до 4 см, распространяющееся на чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию, поджелудочную железу. Ребенку была инициирована гормональная, иммунная, заместительная терапия. На 17-й день был выполнен хирургический этап в объеме лапаротомии, частичной резекции образования. По результатам гистологического исследования процесс был верифицирован как КГЭ. Послеоперационный период сопровождался проявлениями коагулопатии потребления, развитием печеночной недостаточности, асцита, сепсиса. В качестве salvage-терапии была выбрана ЛТ в СОД 10 Гр, проведенная с 21-го по 28-й дни жизни ребенка. Количество тромбоцитов постепенно росло, однако в связи с периодическими эпизодами лихорадки и нутритивной недостаточностью ребенок длительный период оставался в стационаре. На 83-й день жизни в связи с развитием клиники острой кишечной непроходимости мальчик был повторно прооперирован. Интраоперационно обнаружен практически полный регресс гемангиоэндотелиомы. На протяжении длительного периода наблюдения за ребенком (5 лет) отдаленные последствия лучевой терапии у ребенка выявлены не были [4].

В работе исследователей университета госпиталя Фудзигаока Сева (г. Йокогама, Япония) сообщено о пациенте с СКМ, который успешно прошел лечение с использованием низкодозной лучевой терапии. Спустя 5-летний период наблюдения за ребенком каких-либо отдаленных побочных эффектов не отмечено. Новорожденный был госпитализирован по поводу гигантской гемангиомы кожи левого бедра. Лабораторные данные соответствовали картине коагулопатии потребления: тромбоциты – 12 × 10^9 /л; D-димер – 25,6 нг/мл и фибриноген – 88 мг/дл. На фоне терапии преднизолоном, гепарином, трансфузий тромбоцитарного концентрата эффекта достигнуто не было. В качестве salvage-терапии ребенку была проведена низкодозная ЛТ в СОД 6 Гр, на третий день которой количество тромбоцитов пациента увеличилось до 50 × 10^9 /л. После завершения курса радиотерапии был зафиксирован значительный регресс гемангиомы. На 120-й день терапия преднизолоном была прекращена [5].

Американскими учеными описан случай успешного лечения новорожденного пациента с КГЭ. Гестационный возраст больного составлял 33 недели, оценка по шкале Апгар на 10-й минуте не превышала 5 баллов. Мягкие ткани туловища, верхних конечностей ребенка были отечны, кожные покровы шеи и правого плеча имели фиолетовую окраску. Магнитно-резонансная томография показала диффузную массу в правой надключичной области с распространением на мягкие ткани головы. Картина крови пациента в дебюте заболевания была следующей: тромбоциты – 17 × 10^9 /л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 114 МЕ/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 1060 МЕ/л, показатель международного нормализованного отношения (МНО) – 5,2, и уровень фибриногена – 100 мг/дл. В результате гистологического исследования сосудистого образования была верифицирована КГЭ. План терапии новорожденного, включавший эмболизацию ветвей правой подключичной артерии, лекарственное лечение метилпреднизолоном и дексаметазоном, пропранололом, оказался неэффективным: уровень тромбоцитов пациента продолжал стремительно снижаться. В возрасте 2,5 месяца ребенку была индуцирована низкодозная дистанционная лучевая терапия в СОД 6 Гр. Спустя 2 недели были отмечены значительный прирост числа тромбоцитов (до 195 × 10^9/л), нормализация МНО, снижение трансаминаз (АЛТ 95 МЕ/л; АСТ 96 МЕ/л). В возрасте 33 месяцев КГЭ практически полностью регрессировала, оставив незначительный косметический дефект [6].

Выводы

Оптимальный подход к лечению капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта, на сегодняшний день остается предметом споров.

Низкодозная лучевая терапия является ключевым звеном в лечении жизнеугрожающих состояний, развивающихся при СКМ, тем самым являясь методом salvage-терапии детей со столь редким патологическим сосудистым состоянием. С целью минимизации риска поздних нежелательных эффектов радиотерапии, рекомендуемая СОД не должна превышать 10 Гр.

Резистентность гемангиом к фармакологической терапии является дополнительным показанием к проведению низкодозной лучевой терапии.

Долгосрочное наблюдение за пациентами имеет решающее значение для полной оценки рисков развития возможных отдаленных нежелательных явлений.

Список литературы / References

1. *Beth A. Consensus – Derived Practice Standards Plan for Complicated Kaposiform Hemangioendothelioma. A. Beth, C. Cameron, R. Leonardo et al. The Journal of Pediatrics. 2013. 163 (1). P: 285–291. DOI.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.080.*
2. *Mitsuhashi N. Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach–Merritt syndrome. N. Mitsuhashi., M. Furuta, H. Sakura et al. Department of Radiology and Radiation Oncology, Gunma University School of Medicine. 1998. 1. P: 50–56. DOI.org/10.1016/S0360–3016(97)00140–5.*
3. *Mahajan P. Kasabach–Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. P. Mahajan, J. Margolin, I. Iacobas. Clin Med Insights Blood Disord. 2017. 1. P: 1–5. DOI: 10.1177/1179545X17699849.*
4. *Leong E., Bydder S. Use of radiotherapy to treat life-threatening Kasabach–Merritt syndrome. J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2009. 53 (1). P: 87–91. DOI: 10.1111/j.1754–9485.2009.02042.*
5. *Yamamoto S. Successful low-dose radiotherapy treatment for Kasabach–Merritt syndrome. S. Yamamoto, K. Akiyama, R. Kaneko et al. Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan. 2016. 58 (10). P: 1084–1086. DOI.org/10.1111/ped.13083.*
6. *Malhotra Y. Congenital Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach–Merritt Phenomenon Successfully Treated with Low-Dose Radiation Therapy. Y. Malhotra, C. Yang, J. Namara et al. Pediatric Dermatology. 2014. 31 (5). P: 595–598. DOI.org/10.1111/pde.12090.*

Статья поступила / Received 15.05.21
Получена после рецензирования / Revised 02.06.21
Принята в печать / Accepted: 11.06.21

Сведения об авторах

Хабарова Рина Игоревна, *врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации[1]. E-mail: izmozherova@yandex.ru. SPIN: 6824–8710. ORCID: 0000–0002–6433–8487*

Кулева Светлана Александровна, *д.м.н., зав. детским онкологическим отделением, в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела[1], зав. кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии[2]. E-mail: kulevadoc@yandex.ru. SPIN: 3441–4820. ORCID: 0000–0003–0390–8498*

Иванова Светлана Вячеславовна, *к.м.н., врач – детский онколог детского онкологического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации[1], доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии[2]. E-mail: tabalinadoc@yandex.ru. SPIN: 9442–5015. ORCID: 0000–0002–0585–0907*

Новиков Сергей Николаевич, *д.м.н., зав. отделением радиотерапии, зав. научным отделением, в.н.с., профессор[1]. E-mail: krokon@mail.ru. SPIN: 7346–0687. ORCID: 0000–0002–7185–1967*

Гумбатова Эльвира Джангировна, *к.м.н., врач – детский онколог детского онкологического отделения[1]. E-mail: gumbatovaelvira@gmail.com. ORCID: 0000–0002–9489–8311, SPIN: 6082–3330*

Сенчуров Евгений Михайлович, *врач – детский онколог детского онкологического отделения[1]. E-mail: senchurov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6742–5754*

Михайлова Елена Андрреевна, *врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации[1]. E-mail: helen_mikhailova@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1081–5118*

Борокшинова Ксения Михайловна, *врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации[1]. E-mail: 0807@bk.ru. ORCID: 0000–0002–5004–1543*

[1]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург*
[2]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург*

Автор для переписки: *Хабарова Рина Игоревна. E-mail: izmozherova@yandex.ru*

About authors

Khabarova Rina I., *MD, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept, postgraduate student of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation[1]. E-mail: izmozherova@yandex.ru. SPIN: 6824–8710. ORCID: 0000–0002–6433–8487*

Kulyova Svetlana A., *DM Sci, head of Pediatric Oncology Dept, senior researcher at Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, professor at Educational and Methodological Dept[1], head of Dept of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy[2]. E-mail: kulevadoc@yandex.ru. SPIN: 3441–4820. ORCID: 0000–0003–0390–8498*

Ivanova Svetlana V., *PhD Med, MD, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept, researcher of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation[1], associate professor at Dept of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy[2]. E-mail: tabalinadoc@yandex.ru. SPIN: 9442–5015. ORCID: 0000–0002–0585–0907*

Novikov Sergey N., *DM Sci, head of Radiation Therapy Dept, head of Scientific Dept, freelance researcher, professor[1]. E-mail: krokon@mail.ru. SPIN: 7346–0687. ORCID: 0000–0002–7185–1967*

Gumbatova Elvira D., *PhD Med, MD, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept[1]. E-mail: gumbatovaelvira@gmail.com. ORCID: 0000–0002–9489–8311, SPIN: 6082–3330*

Senchurov Evgeny M., *MD, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept[1]. E-mail: senchurov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6742–5754*

Mikhailova Elena A., *MD, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept, post-graduate student of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation[1]. E-mail: helen_mikhailova@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1081–5118*

Borokshinova Ksenia M., *MD, pediatric oncologist of Pediatric Oncology Dept, post-graduate student of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation[1]. E-mail: 0807@bk.ru. ORCID: 0000–0002–5004–1543*

[1]*National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia*
[2]*Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia*

Corresponding author: *Khabarova Rina I. E-mail: izmozherova@yandex.ru*

Для цитирования: Хабарова Р.И., Кулева С.А., Иванова С.В., Новиков С.Н., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Михайлова Е.А., Борокшинова К.М. Лучевая терапия как метод salvage-терапии капошиформной гемангиоэндотелиомы и гигантской ангиомы, ассоциируемых с феноменом Казабаха–Мерритта. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):12–17. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-12-17

For citation: Khabarova R.I., Kulyova S.A., Ivanova S.V., Novikov S.N., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Mikhailova E.A., Borokshinova K.M. Radiotherapy as salvage therapy for kaposiform hemangioendothelioma and giant angioma associated with the Kasabach–Merritt phenomenon. *Medical alphabet.* 2021; (19):12–17. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-12-17

10.33667/2078-5631-2021-19-18-22

Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями

С.М. Каспшик[1], Е.В. Артамонова[1], А.А. Маркович[1], М.Е. Билик[1], Г.С. Емельянова[2], А.Д. Рыжков[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ
С каждым годом увеличивается заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО). Нейроэндокринные опухоли Grade 1 и 2 имеют более благоприятный прогноз, чем Grade 3. При НЭО без выявленного первичного очага 10-летняя выживаемость составляет 22% [1]. Поэтому необходимо прикладывать все усилия и технические возможности для установления локализации первичной опухоли даже при наличии метастазов, потому что резекция первичной опухоли (опухолей) может увеличить безрецидивную и общую выживаемость. Также от этого может зависеть выбор химиотерапевтического препарата или назначение биотерапии. Поиск локализации опухолей остается сложной задачей и должен включать в себя комбинацию рентгенологических, радиологических и эндоскопических методов визуализации. Существует множество различных мифов о назначении радиологических исследований и интерпретации их результатов у пациентов с НЭО. И в этой статье мы постараемся развенчать часть из них на примере опыта в нашем онкоцентре. Мы отобрали 111 пациентов с НЭО (подтвержденные гистологически). Всем пациентам выполнена сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с препаратом ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC (^{99m}Tc-Тектротид) в режиме «все тело» и дополнительный досмотр грудной клетки, брюшной полости и таза в режиме ОФЭКТ либо ОФЭКТ/КТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ядерная медицина, соматостатин.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors

S.M. Kaspshik[1], E.V. Artamonova[1], A.A. Markovich[1], M.E. Bilik[1], G.S. Emelyanova[2], A.D. Ryzhkov[1]

[1]National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
[2]Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY
The disease incidence of neuroendocrine tumors (NET) is increasing every year. Neuroendocrine tumors Grade 1 and 2 have a more favorable prognosis than Grade 3. When we are talking about NET with non-detected initial focus, the 10-year survival rate is 22% [1]. Therefore, it is necessary to make every effort and use all technical abilities to localize the primary tumor, even in the presence of metastases, because resection of the primary tumor(s) can increase disease-free and overall survival rate. Also, the choice of chemotherapy drug or the appointment of biotherapy may depend on this. Finding tumor localization remains challenging and must involve a combination of radiological, nuclear medicine and endoscopic imaging techniques. There are many different myths about the purpose of nuclear medicine examinations and interpretation of the results in NET patients. And in this article we will try to debunk some of them, using examples from our experience in our center. We choose 111 patients with NET (histologically confirmed). All patients underwent scintigraphy of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC (^{99m}Tc-Tektrotyd) in the «whole body» mode and additional SPECT or SPECT/CT examination of the chest, abdomen and pelvis.

KEY WORDS: *^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC, neuroendocrine tumors, scintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, nuclear medicine, somatostatin.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Миф I: низкодифференцированные (Grade 3) НЭО не поддаются радионуклидной диагностике с мечеными аналогами соматостатина

Существует мнение, что НЭО Grade 3 не поддается рецепторной визуализации и следует выполнять лишь исследование с 18F-ФДГ для оценки метаболической активности опухоли. Однако это не так. Не существует корреляции между уровнем накопления РФП и гистологической степенью (Grade) НЭО [2]. Действительно, многие низкодифференцированные НЭО накапливают меченые аналоги соматостатина гораздо хуже, чем высокодифференцированные. Но свидетельствует это лишь о том, что эти опухоли ведут себя более агрессивно, а даже низкоинтенсивная или неравномерная аккумуляция препарата (при рецепторной визуализации) позволяет определить гетерогенность клеточной структуры образования, а соответственно неоднородность рецепторной экспрессии, что не всегда возможно при гистологическом исследовании образца, взятого из одной зоны. Более того, пациентам с НЭО Grade 3 при возможности следует проводить два варианта исследования: ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами или альтернативно сцинтиграфию с ^{99m}Tc-Тектротид с последующим досмотром в режиме ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ. Иногда такая комбинация исследований достаточна, чтобы оценить рецепторный статус опухоли и ее метастазов, а также определить метаболическую активность измененной ткани. Также радиологические

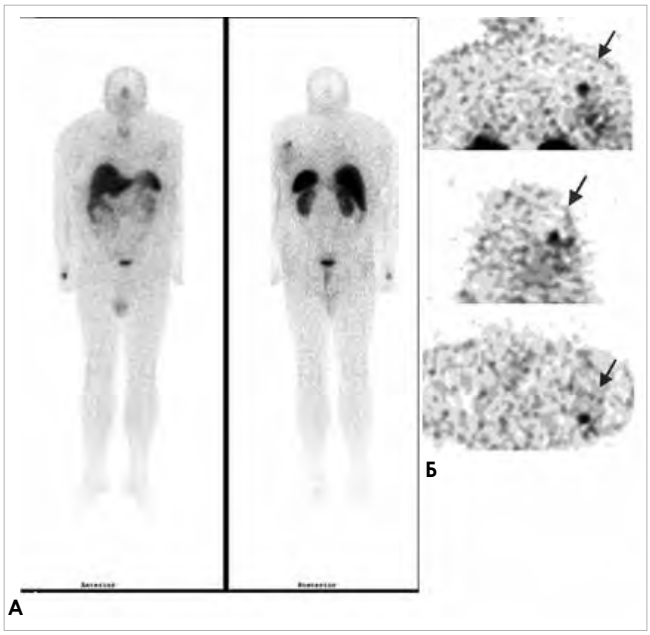


Рисунок 1. Пациент Р. А – сцинтиграфия в режиме «все тело» с препаратом ^{99m}Tc-Тектротид. Б – коронарный, сагиттальный и аксиальный срезы в режиме ОФЭКТ. Патологический очаг в проекции мягких тканей левой лопаточной области (красная стрелка).

Примечание. Данное исследование ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Тектротид сопоставлялось с данными ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Результаты исследования свидетельствуют о наличии патологической ткани, экспрессирующей соматостатиновые рецепторы, в проекции узловых образований левой лопаточной области и базальных отделов правого легкого. При сравнении с данными ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (метаболическая визуализация) и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Тектротид (рецепторная визуализация) можно заключить, что образования в левой лопаточной области и правом легком обладают повышенной метаболической активностью, а также экспрессируют рецепторы соматостатина. Следующим этапом было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата из левой подмышечной области. И по совокупности полученных данных, с учетом комплекса морфологических и ИГХ особенностей опухоли и последней клинической информации (экспрессии рецепторов соматостатина), следует с бóльшей долей вероятности классифицировать опухолевый процесс в лимфатических узлах и мягких тканях левой подмышечной области как метастаз низкодифференцированной нейроэндокринной неоплазии, наиболее вероятно, крупноклеточного нейроэндокринного рака. Принимая во внимание клинические данные, возможным первоисточником опухоли может являться легкое.

исследования позволяют решить спорные вопросы при гистологическом исследовании и помогают с выбором терапии для пациентов (*рис. 1, 2, 3).*

Более того, уже доказано, что у пациентов с низкодифференцированным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным раком ([GEP] G3 NECs) позитивная визуализация при ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTA-конъюгатами коррелирует с хорошим прогнозом в отношении общей выживаемости. Также наши зарубежные коллеги нашли зависимость между отрицательным и положительным результатами при радионуклидной рецепторной визуализации у таких пациентов [3]. Эта зависимость выражается в том, что позитивный результат визуализации был у пациентов в группе без потери экспрессии RB1 иммуногистохимического маркера, в то время как отрицательный результат был получен у пациентов с мутациями или потерей его экспрессии.

И это не единственное исследование в своем роде. Более простые

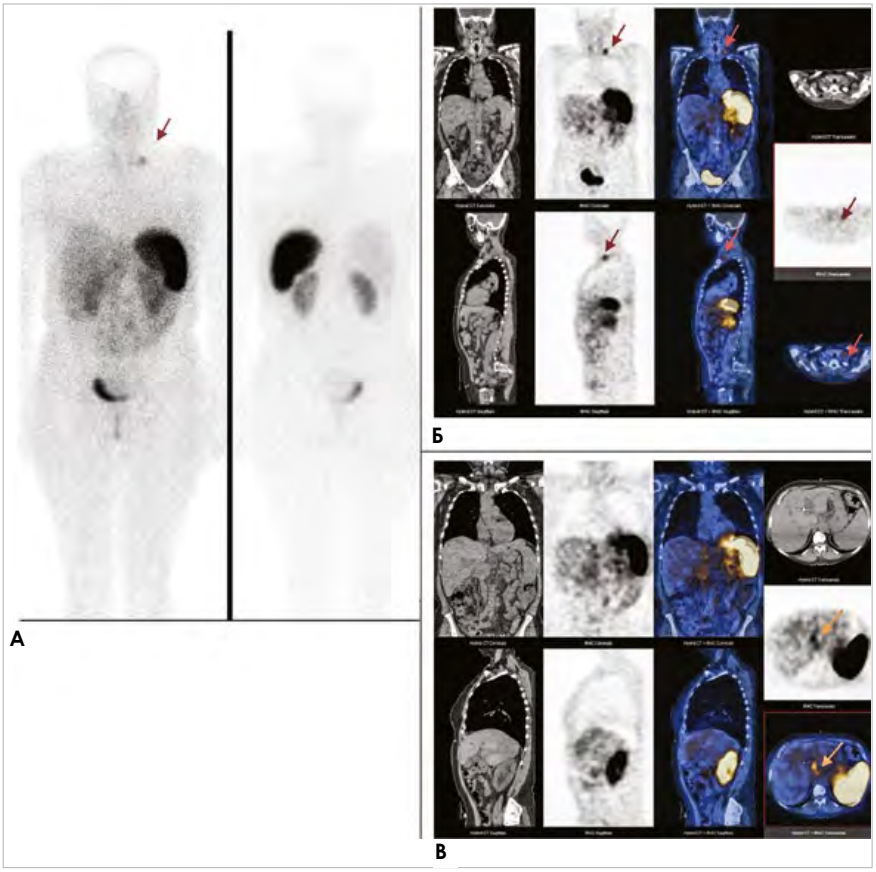


Рисунок 2. Пациентка К. А – Сцинтиграфия в режиме «все тело» с препаратом ^{99m}Tc-Тектротид. Б, В – в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Определяются патологические очаги накопления РФП в шейных лимфоузлах слева (красные стрелки), в опухолевом конгломерате брюшной полости (рыжие стрелки).

Примечание. С25.0. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Стадия опухолевого процесса T4N0M0 III. G3-метастазы в забрюшинных, внутрибрюшных лимфоузлах, лимфоузлах малого сальника, лимфоузлах ворот печени и селезенки, канцероматоз брюшины, асцит, метастазы в печени. Состояние после чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС). В процессе химиотерапии (ХТ) Аранозой. Состояние после замены холангиостомы. ИГХ индекс пролиферации равен 50%, что позволяет классифицировать опухоль панкреас как NET G3.
Материал в парафиновом блоке крайне (!) скудный, представлен частичкой с поверхности слизистой тонкой кишки и небольшими комплексами НЭО. Проведено ИГХ-исследование лекарственной чувствительности НЭО с использованием антител к рецепторам соматостатина 2-го и 5-го типа, в результате которого не получено экспрессии опухолевыми клетками рецепторов соматостатина ни 2-го, ни 5-го типа. Позитивный результат сцинтиграфии позволил назначить аналоги соматостатина.

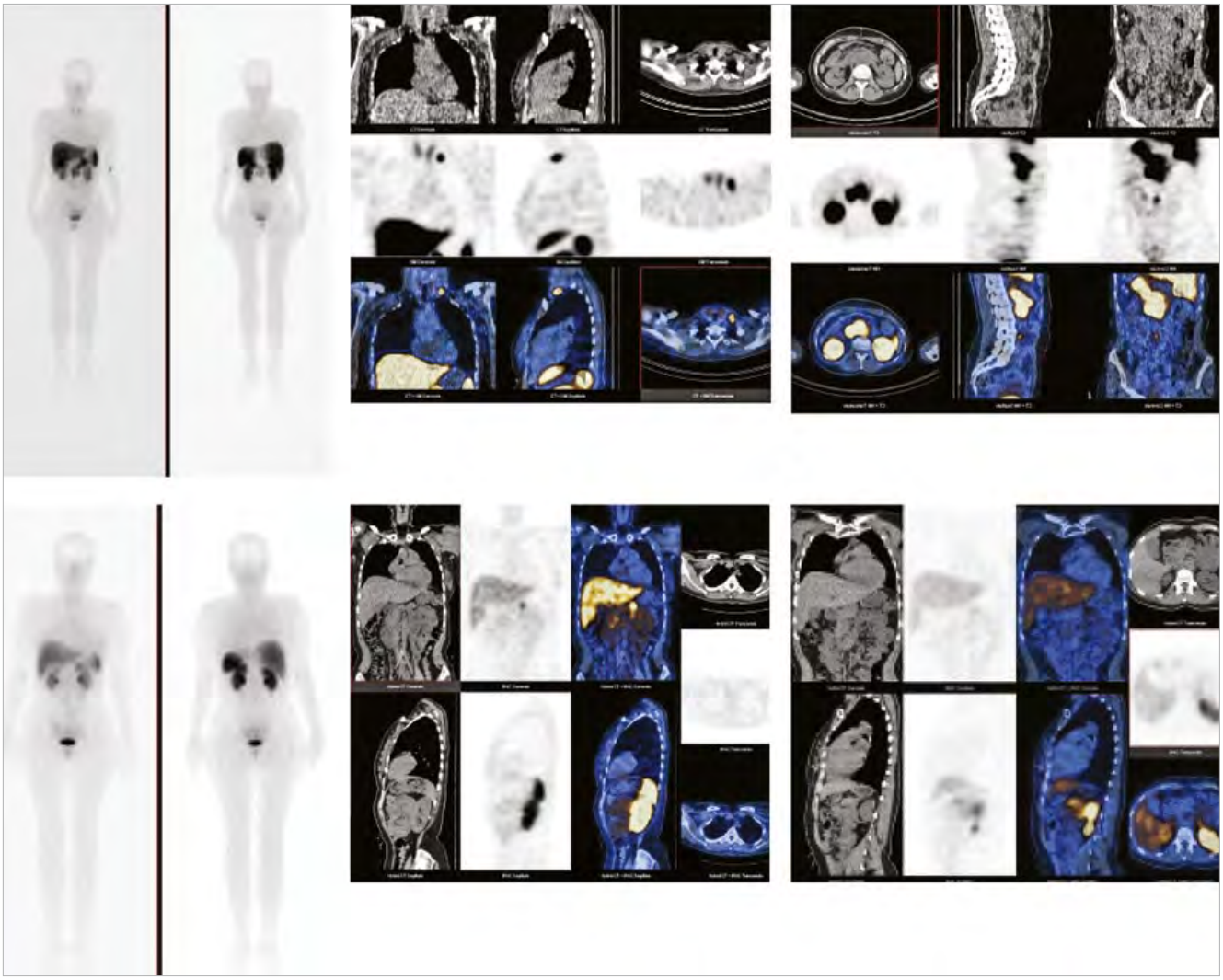


Рисунок 3. Пациентка Л. Сцинтиграфия в режиме «все тело» и в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion) с препаратом ^{99m}Tc-Тектротид. Верхний ряд: исследование до начала лечения. Нижний ряд: контрольное исследование через 8 месяцев после начала терапии. ИГХ – низкодифференцированная карцинома Grade 3, Ki67 – до 50%.
Примечание. Определяется опухолевый конгломерат в забрюшинном пространстве, преимущественно слева (на уровне Th11–L3), тесно прилежащий к малой кривизне желудка, с вовлечением тела и хвоста поджелудочной железы (по сравнению с предыдущим исследованием отмечается сокращение размеров: ширина сократилась с 4,5 до 2,8 см). Указанные изменения сопровождаются повышенным накоплением РФП. Сравнивая с ранее проведенным исследованием, отмечается исчезновение образования в надключичной области слева, уменьшение опухолевого конгломерата в забрюшинном пространстве. Положительная динамика.

модальности, такие как МРТ, уже давно исследуются в отношении предикативности стадирования и довольно успешно применяются для разделения G1- и G2-опухолей [4]. Аналогичные исследования проводились и при компьютерной томографии у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы для выявления тех, кто находятся в группе риска раннего прогрессирования после хирургической резекции [5]. Поэтому необходимо проведение глубоких исследований для изучения роли радиологических диагностических методов с целью усовершенствования прогностических инструментов у пациентов с НЭО, особенно когда есть техническая возможность применения современных модальностей и гибридных технологий, таких как ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ, сочетающих в себе получение консервативных (стандартных) анатомических изображений с наложением на них радиологических (специфически отражающих ту или иную функцию).

Миф II: повышение SUV при ПЭТ/КТ свидетельствует о прогрессировании нейроэндокринной опухоли

Существует мнение, что повышение уровня накопления (SUV) радиофармпрепарата (РФП) при диагностике отображает прогрессирование процесса. Но так ли это на самом деле? Истина кроется гораздо глубже, и необходимо учитывать, с каким РФП выполнено исследование. Если говорить о ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, то в данном случае это не миф, а суровая правда. 18F-ФДГ – это препарат, созданный для метаболической визуализации; он попадает внутрь клетки и включается в ее функциональные процессы, отражая их интенсивность. В данном случае возможно применение критериев PERCIST для оценки динамики.

Но совершенно другое – это препараты, созданные для рецепторной визуализации, которые взаимодействуют с рецепторами, отображая их плотность на поверхности клетки. Об этом всегда нужно помнить, так

как результатом некорректной интерпретации может быть заключение о псевдопрогрессировании и пациент, у которого в действительности его нет, может лишиться необходимого ему лечения.

Неоднократно доказывалось, что повышение SUV при ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами отражает лишь хороший прогностический ответ на использование аналогов соматостатина. Также известно, что у пациентов, уже находящихся на лечении аналогами соматостатина, может повышаться SUV при рецепторной визуализации [6]. К сожалению, механизм этого явления до конца не изучен. Но отмечается, что у пациентов, принимающих аналоги соматостатина, уменьшается накопление РФП в здоровой ткани (печени, щитовидной железе и селезенке) и увеличивается в патологических очагах. Более того, существуют протоколы для пептид-рецепторной радионуклидной терапии с ^{177}Lu, в которых рекомендуют применение длительных аналогов соматостатина для уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани и увеличения ее в патологических очагах. Также следует отметить, что при данном исследовании нельзя использовать PERCIST-критерии, разработанные для метаболической визуализации. О прогрессировании в данном случае может говорить лишь появление новых очагов в динамике и увеличение истинных размеров контрольных очагов.

Миф III: рецепторная визуализация требует полной отмены аналогов соматостатина перед исследованием

В онкологическом центре имени Н.Н. Блохина пока не слишком большой опыт, но уже было отмечено, что на успешность рецепторной визуализации не влияет проведенное до исследования лечение аналогами соматостатина. Мы проводили исследования пациентам, которые приходили к нам до, после и даже во время лечения (с разными временными интервалами от введения длительных аналогов соматостатина до сцинтиграфии) (*рис. 4*). Также это наблюдение перекликается с мифом II.

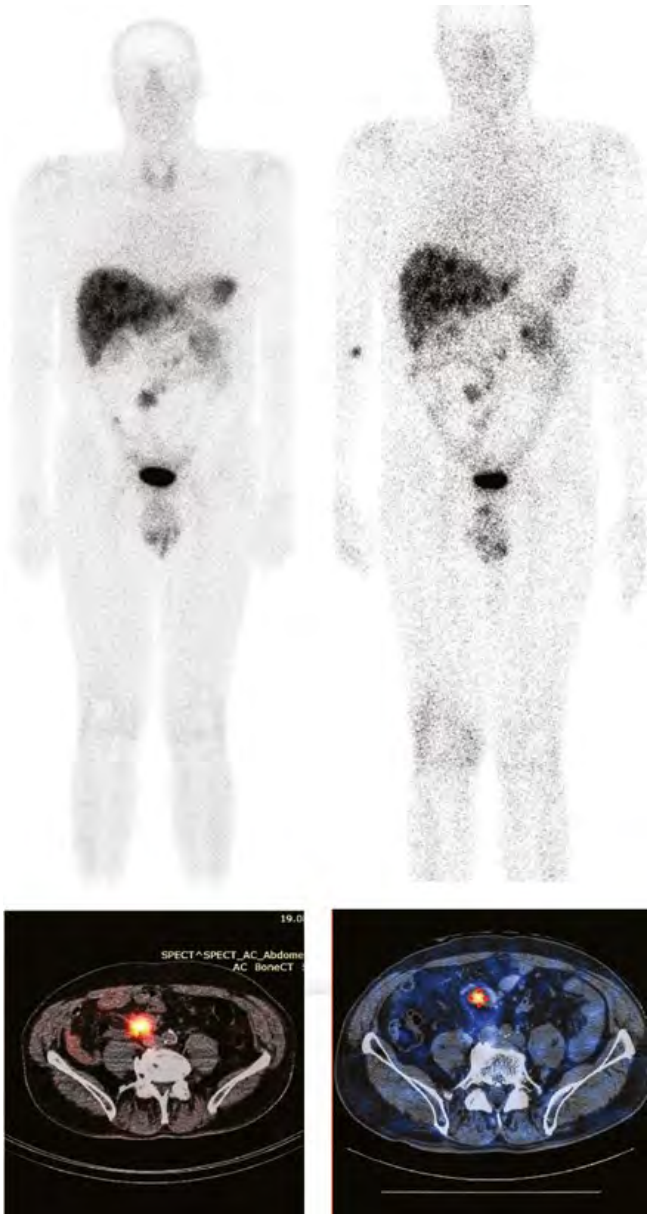


Рисунок 4. Пациент П. Слева: после длительного отсутствия лечения (около года не принимал аналоги соматостатина). Справа: контрольное исследование через год на фоне лечения (исследование было проведено на 3-й день после введения длительного аналога соматостатина).

Заключение и перспектива

На сегодняшний день существует несколько работ, в которых сравниваются различные подходы к диагностике НЭО. Хотя ПЭТ/КТ с ^{68}Ga DOTA-конъюгатами остается «золотым стандартом», мы хотим, чтобы вы не забывали про альтернативные, не менее значимые, методы диагностики. Применение ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC в больницах или центрах, где нет возможности проводить ПЭТ/КТ, может ускорить время до постановки диагноза и помочь своевременно и правильно начать лечение. ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC (Тектротид) показывает высокую чувствительность и высокое качество изображения при более низком уровне радиационного облучения пациентов. Кроме того, отмечается более высокое поглощение препарата Тектротид типичными карциноидами по сравнению с атипичными и низкодифференцированными опухолями, что может быть использовано в прогностических целях. Поэтому там, где недоступна ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами, может быть предложена сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей при всех показаниях, связанных с аналогами соматостатина, включая не только диагностику, но и прогноз, а также набор пациентов для терапии аналогами соматостатина. Теперь, когда вы знаете про новые возможности ядерной медицины и ее некоторые подводные камни, у вас будет меньше сомнений и больше уверенности в ведении пациентов с НЭО.

Список литературы / References

1. *Santhanam P., Chandramahanti S., Kroiss A., Yu R., Ruszniewski P., Kumar R. and Taïeb D. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015; 42 (7): 1144–1155. https://doi.org/10.1007/s00259–015–3027–4*

2. *Kaewput C., Suppiah S. and Vinjamuri S. Correlation between standardized uptake value of 68Ga-DOTA-NOC positron emission tomography/computed tomography and pathological classification of neuroendocrine tumors. World Journal of Nuclear Medicine. 2018; 17 (1): 34–40. https://doi.org/ 10.4103/wjnm.WJNM_16_17*
3. *Liverani C., Bongiovanni A., Mercatali L., Foca F., Pieri F., De Vita A., Spadazzi C., Miserocchi G., Recine F., Riva N., Nicolini S., Severi S., Martinelli G. and Ibrahim T. Grading of Neuroendocrine Carcinomas: Correlation of 68Ga-PET/CT Scan with Tissue Biomarkers. Disease Markers. 2018; Vol (2018): 1–8. https://doi.org/10.1155/2018/6878409*
4. *W. Zhao, Z. Quan, X. Huang et al. Grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms using pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI. Oncology Letters. 2018; 15 (6): 8349–8356. https://doi.org/10.3892/ol.2018.8384*
5. *R. Canellas, K. S. Burk, A. Parakh, and D. V. Sahani. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grade based on CT features and texture analysis. American Journal of Roentgenology. 2018; 210 (2): 341–346. https://doi.org/10.2214/AJR.17.18417*
6. *Cherk M., Kong G., Hicks R. and Hofman M. Changes in biodistribution on 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT after long acting somatostatin analogue therapy in neuroendocrine tumour patients may result in pseudoprogression. Cancer Imaging. 2018; 18 (1). https://doi.org/10.1186/s40644–018–0136-x*

Статья поступила / Received 02.06.21
Получена после рецензирования / Revised 11.06.21
Принята в печать / Accepted: 13.06.21

Сведения об авторах

Каспшик Степан Максимович, *аспирант, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии[1]. E-mail: kaspshik@inbox.ru. SPIN: 6151–5809. AuthorID: 976833. ORCID: 0000–0002–1384–9551*

Артамонова Елена Владимировна, *д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1[1]. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. AuthorID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

Маркович Алла Анатольевна, *к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения[1]. E-mail: a-markovich@yandex.ru. AuthorID: 898498. ORCID: 0000–0002–5548–1724*

Билик Мария Евгеньевна, *врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии[1]. E-mail: bilik81@mail.ru. SPIN: 4653–5942. AuthorID: 976615. ORCID: 0000–0002–2592–685X*

Емельянова Галина Сергеевна, *ассистент кафедры онкологии ФПДО[2]. E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN: 7407–1472. AuthorID: 899882. ORCID: 0000–0002–2017–6324*

Рыжков Алексей Дмитриевич, *д.м.н., в.н.с. лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии[1]. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. SPIN: 6472–4859. AuthorID: 424746. ORCID: 0000–0002–9571–801X*

[1]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва*
[2]*ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва*

Автор для переписки: *Степан Максимович Каспшик. E-mail: kaspshik@inbox.ru*

About authors

Kaspshik Stepan M., *post-graduate student, doctor-radiologist of Laboratory of Radioisotope Diagnostics of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy[1]. E-mail: kaspshik@inbox.ru. SPIN: 6151–5809. AuthorID: 976833. ORCID: 0000–0002–1384–9551*

Artamonova Elena V., *DM Sci, head of Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1[1]. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. AuthorID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

Markovich Alla A., *PhD Med, senior researcher at Scientific Advisory Dept[1]. E-mail: a-markovich@yandex.ru. AuthorID: 898498. ORCID: 0000–0002–5548–1724*

Bilik Maria E., *MD, radiologist at Laboratory of Radioisotope Diagnostics of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy[1]. E-mail: bilik81@mail.ru. SPIN: 4653–5942. AuthorID: 976615. ORCID: 0000–0002–2592–685X*

Emelyanova Galina S., *assistant at Dept of Oncology in Faculty of Continuing Professional Education[2]. E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN: 7407–1472. AuthorID: 899882. ORCID: 0000–0002–2017–6324*

Ryzhkov Alexey D., *DM Sci, leading researcher at Laboratory of Radioisotope Diagnostics of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy[1]. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. SPIN: 6472–4859. AuthorID: 424746. ORCID: 0000–0002–9571–801X*

[1]*National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia*

[2]*Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia*

Corresponding author: *Stepan M. Kaspshik. E-mail: kaspshik@inbox.ru*

Для цитирования: Каспшик С. М., Артамонова Е. В., Маркович А. А., Билик М. Е., Емельянова Г. С., Рыжков А. Д. Мифы о нецелесообразности проведения пептид рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):18–22. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22

For citation: Kaspshik S. M., Artamonova E. V., Markovich A. A., Bilik M. E., Emelyanova G. S., Ryzhkov A. D. Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors. *Medical alphabet.* 2021; (19):18–22. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22

«Русатом Хэлскеа» и GE Healthcare подписали производственное соглашение о локализации производства

4 июня в рамках Санкт-Петербургского международного экономического форума АО «Русатом Хэлскеа» (дивизион, аккумулирующий решения госкорпорации «Росатом» в области радиационных технологий в медицине и промышленности) и GE Healthcare подписали производственное соглашение о локализации производства трех моделей магнитно-резонансных томографов GE в России. Это первый проект GE по локализации производства МРТ на территории Российской Федерации. Суммарный объем инвестиций в проект превысит 8,5 миллиона долларов США.

Производственное соглашение о локализации производства было подписано директором АО «Русатом Хэлскеа» Натальей Комаровой и президентом и исполнительным директором GE Healthcare в России и СНГ Еленой Легезиной. На церемонии подписания также присутствовали заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации Василий Шпак, первый заместитель генерального директора – директор блока по развитию и международному бизнесу госкорпорации «Росатом» Кирилл Комаров и Катрин Эстрамп, президент и главный исполнительный директор GE Healthcare в регионе EMEA (Европа, Ближний Восток, Африка).

Локализация предусматривает создание современной площадки производства трех моделей МРТ – Signa Creator, Signa Explorer и Signa Voyager. Модельный ряд магнитно-резонансных томографов, которые «Русатом Хэлскеа» будет серийно производить на территории РФ, относится к самому востребованному на рынке сегменту систем с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Современные технологии, используемые в данных системах, позволяют решать самый широкий спектр задач, включая диагностику онкологических и кардиологических заболеваний, и закрывать клинические потребности клиники любого уровня – от поликлиник до федеральных научных центров. Мощности нового производства позволят выпускать до 50 единиц МРТ ежегодно. Это позволит обеспечить существенную долю годовой потребности российского здравоохранения в магнитно-резонансных томографах.

Наталья Комарова, генеральный директор АО «Русатом Хэлскеа», сказала: «Сотрудничество с GE Healthcare позволит нам получить передовую технологическую экспертизу одного из лидеров мирового производства медицинского оборудования и сократить срок доставки необходимого российским пациентам высокотехнологичного оборудования от производственной площадки до лечебного учреждения, что особенно актуально для сохранения надежности логистических цепочек в условиях пандемии. Уже в следующем году первые магнитно-резонансные томографы, произведенные „Русатом Хэлскеа“ в рамках подписанного сегодня соглашения, будут работать в российских клиниках».

10.33667/2078-5631-2021-19-23-29

Диагностика опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы в условиях модернизации системы здравоохранения: необходимость комплексного подхода

И. П. Аминодова[1,2,3], Т. П. Васильева[2], Е. В. Перминова[1], Е. С. Касторская[1]

[1]АНО «Медицинский центр «Белая Роза», г. Иваново
[2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва
[3]ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов обусловлена высокими показателями заболеваемости, тенденцией к снижению возраста их возникновения, неудовлетворительными результатами терапии. Показатели активного выявления рака молочной железы и шейки матки, диагностики опухолей в преинвазивной и ранней стадиях остаются низкими, оказывая неблагоприятное влияние на качество и продолжительность жизни пациентки и ее репродуктивную функцию. Цель исследования: оценить эффективность диагностики опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы на основании комплексного обследования. Материал и методы исследования. Анализ структуры патологических состояний органов репродуктивной системы, выявленных в ходе комплексного обследования. Обследование включало анкетирование, гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, исследование цервикального эпителия методом жидкостной цитологии, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, цифровую рентгеновскую маммографию. Полученные результаты подтвердили данные литературы о высокой частоте сочетания гинекологических заболеваний с патологическими состояниями молочных желез, целесообразность скринингового подхода в диагностике начальных форм злокачественных новообразований, значимость факторов риска в генезе опухолевых процессов половых органов и молочных желез, необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода при формировании персонального диагностического алгоритма. Ориентированность на самостоятельное обращение женщин, выполнение комплексной оценки состояния половых органов и молочных желез на базе одного учреждения позволяет повысить информативность диагностических мероприятий, повышает комплаентность медицинской услуги и приверженность женщин к прохождению профилактических осмотров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *скрининг, рак молочной железы, рак шейки матки, опухолевые заболевания репродуктивных органов.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.*
Финансирование. *Исследование не получило спонсорской поддержки.*

Diagnosis of neoplastic diseases of reproductive system in context of healthcare system modernization: need for integrated approach

I. P. Aminodova[1,2,3], T. P. Vasilieva[2], E. V. Perminova[1], E. S. Kastor[1]

[1]Medical Centre 'White Rose', Ivanovo, Russia
[2]National Research Institute of Public Health n.a. N. A. Semashko, Moscow, Russia
[3]Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

SUMMARY

The relevance of the problem of screening of tumor diseases of reproductive organs is caused by high rates of incidence of tendencies to rejuvenation, unsatisfactory results of therapy. In Russia, indicators of active detection of acute respiratory disease, diagnosis in the preinvasive and early stages remain low, adversely affecting the quality and life expectancy of the patient and her reproductive function. The purpose of the study: on the basis of the analysis of literature sources to establish the reasons for the ineffectiveness of screening of tumorous diseases of the reproductive organs. The results of the bibliographic analysis of modern screening principles and methods have shown that the main reasons for unsatisfactory screening and early diagnosis of tumor diseases of reproductive organs should be considered low scoring coverage rates, inconsistency of the legislative base, inconsistency of the start time, end of examination and screening interval, lack of a single information base with the possibility of fixing and archiving results of the survey, violation of the logistics of data exchange conducted research, expressed the dissonance of diagnostic capabilities in different regions, lack of an integrated approach and a single screening program nationwide. One of the possible solutions to decide this problem should be a solution to the implementation of a comprehensive diagnostic survey with a simultaneous assessment of the condition of all organs of the reproductive system, including the mammary glands, in order to timely identify the tumor diseases of reproductive organs with the formation of risk groups for tumor pathology and to correct tactic of reference.

KEY WORDS: *screening, breast cancer, cervical cancer, tumor diseases of reproductive organs.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no competing interests. The study had no funding.*

Актуальность проблемы онкологического скрининга и ранней диагностики опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) обусловлена высокими показателями заболеваемости, тенденцией к «омоложению», неудовлетворительными результатами терапии [1, 2, 3]. Обширные научные исследования последних десятилетий установили основные тенденции онкологической заболеваемости, однако практически не улучшили ситуацию со своевременным выявлением и лечением предраковых и раковых заболеваний. В настоящее время показатели активного выявления ОЗРО, диагностики в преинвазивной и ранней стадиях остаются недопустимо низкими, результатом чего являются сохраняющиеся высокие показатели летальности [4, 5, 6].

Цель исследования: оценить перспективы комплексного мультидисциплинарного подхода в диагностике опухолевых заболеваний репродуктивных органов.

Материал и методы исследования

Анализ структуры патологических состояний органов репродуктивной системы, выявленных в ходе комплексного обследования в АНО «Медицинский центр «Белая Роза» г. Иванова в 2019 году (11 200 случаев) и анкетирование пациенток, прошедших комплексное обследование (2 774 женщины).

Результаты и их обсуждение

Все пациентки обратились на обследование по собственному желанию. Возраст респонденток колебался от 18 до 77 лет, в среднем составив 48,2 ± 9,6 года. В структуре обращений преобладали возрастные группы 40–49 и 50–59 лет, составившие соответственно 27,7 и 31,7 % обследованных. Пациентки до 40 лет обращались на обследование достоверно реже по сравнению с женщинами более старшего возраста (28,9 против 71,1 %; $p \leq 0{,}0001$).

Большинство обследованных составили жительницы областного центра (68,5 %), женщины из районных городов и сельские жительницы обращались на обследование значительно реже (соответственно 16,9 и 11,8 %; $p \leq 0{,}001$), доля пациенток из других регионов РФ была наименьшей – 2,8 %.

Нерожавшие женщины составили 17,8 % респонденток, в том числе по причине бесплодия – 3,3 %. Большинство обратившихся составили рожавшие женщины – 82,2 %. Рожали дважды 65,5 %, один раз – 29,3 %, три раза и более – 5,2 %, первые роды в возрасте старше 30 лет отметили 6,3 % женщин. Вспомогательные репродуктивные технологии использовались у 1,5 %.

Использование контрацепции отметили 74,7 % респонденток. Низкоэффективные методики (прерванный половой акт – 43,9 %) использовались достоверно чаще по сравнению с другими методами предотвращения беременности: барьерные методики – 26,4 %, принимали КОК 3,5 %, использовали ВМС 1,4 %. Не использовали контрацепцию 25,3 % обратившихся. Прерывание беременности в анамнезе производилось у 58,3 % обследованных, в том числе более трех раз у 4,5 %.

Полученные результаты подтверждают низкую приверженность жительниц России плановой контрацепции, что закономерно приводит к сохраняющейся высокой частоте абортов и снижению показателей репродуктивного здоровья.

Менопаузальную гормональную терапию, расцениваемую многими авторами в качестве одного из протекторов возраст-ассоциированных заболеваний и методики, позволяющей сохранить качество жизни [7, 8], применяли 0,6 % респонденток в менопаузе.

Знали о наличии у себя гинекологических заболеваний 53,2 % обратившихся. У большинства в анамнезе отмечены заболевания влагалища (вагинит, вагиноз) – 50,3 % и шейки матки – 29,7 %. Нарушение менструальной функции в анамнезе отметили 19,0 % опрошенных. Наблюдались у врача по поводу заболеваний молочных желез 16,7 % респонденток.

Гиперпластические процессы половых органов ранее диагностированы у 40,0 % обратившихся, в том числе миома матки – у 24,9 % эндометриоз – у 11,7 %, гиперпластические процессы эндометрия – у 3,4 % опрошенных.

Наличие вредных привычек указали 14,9 % респонденток, в том числе переедание – 11,9 %, низкую физическую активность – 7,3 %, употребление алкоголя – 5,7 %, курение – 2,0 %.

Сочетанная экстрагенитальная патология (ЭГП) имела место у 23,2 % обследованных, безусловным лидером в ее структуре являлась избыточная масса тела у 20,8 %. Заболевания печени (4,5 %), болезни щитовидной железы (3,8 %), сахарный диабет (2,8 %) отмечены значительно реже.

Скрининговое обследование подразумевает обследование людей, не имеющих жалоб [8, 9, 10], причем для эффективного скрининга охват населения должен составлять не менее 70 % [2, 11, 12]. Убедительным примером положительных результатов цитологического скрининга на выявление рака шейки матки можно считать опыт скандинавских стран, добившихся значительного снижения показателей смертности с середины X столетия [13, 14], скрининга на рак молочной железы – опыт США, по праву считающихся основоположниками маммографического скрининга [2, 12, 15]. В России показатели скринингового охвата не превышают 40 %, в отдельных регионах не достигая даже 20 % [1].

Отсутствие жалоб на момент обращения отметили 68,6 % респонденток, имели клиническую симптоматику со стороны органов репродуктивной системы 31,4 % опрошенных. Следует отметить, что 81,8 % женщин с узловыми заболеваниями молочных желез и 38,6 % с предраковыми заболеваниями шейки матки, диагностированными в ходе обследования, активно жалоб не предъявляли, но при целенаправленном сборе анамнеза было установлено наличие клинических симптомов на протяжении нескольких месяцев до момента обращения. Более половины пациенток, обратившихся на обследование, имели симптоматику со стороны молочных желез и (или) половых органов, расцениваемую ими как нормальное состояние. Таким образом, данные пациентки исходно не относились к категории скрининговых.

Проходили профилактический осмотр ежегодно 52,0 % обследованных, не посещали врача более 1,5 года на момент обращения 15,1 % респонденток, проходили обследование и лечение у гинеколога в течение предшествующих 6 месяцев – 32,9 %. Выявлена низкая информированность пациенток о правилах прохождения профилактического осмотра. При обращении не могли указать дату последней менструации 17,9 %, не знали о необходимости согласования даты обследования с менструальным циклом 37,1 %, не считали нужным соблюдение полового покоя накануне осмотра 10,3 %, обратились к врачу во время проведения местного лечения 22,7 %.

Следует отметить, что у 16,9 % женщин на руках были заключения с рекомендациями по дальнейшему обследованию по поводу подозрения на гиперпластические и диспластические процессы органов репродуктивной системы (гиперплазия эндометрия, образования яич-

ников в менопаузе, высокоатипичные цитологические заключения, изменения при маммографии) давностью от 3 до 5 месяцев. В ходе комплексного обследования у двух пациенток этой группы был верифицирован рак молочной железы, у одной – рак эндометрия, у одной плоскоклеточный инвазивный рак шейки матки, у двух – тяжелая дисплазия цервикального эпителия.

Среди симптомных пациенток обратились на обследование спустя более 3 месяцев после появления симптомов 31,8 %, перед консультацией врача использовали лекарственные препараты, БАДы и народные средства – 43,1 %. Более половины обратившихся (53,0 %) отметили нерегулярное выполнение назначений врача, несоблюдение сроков диспансерного обследования, 12,0 % опрошенных не выполняли рекомендации по лечению и дообследованию.

Наличие факторов риска на развитие рака молочной железы, эндометрия и яичников отмечено у 24,9 % респонденток. В их структуре избыточная масса тела составила 20,8 %, нарушения менструальной функции – 19,0 %, эндометриоз – 11,7 %, раннее менархе – 6,7 %, поздняя менопауза – 7,3 %. Значительно реже отмечены заболевания щитовидной железы – 3,8 %, употребление алкоголя – 2,0 %, травмы молочных желез – 1,7 %, отягощенная наследственность – 1,3 %.

В литературе описана значимость хронического воспаления в канцерогенезе и необходимость терапии цервицитов для вторичной профилактики РШМ [16, 17, 18]. Доказано, что нарушения вагинального микробиома способствуют инициации и промоции опухолей цервикального эпителия [3, 14, 19]. Факторы риска развития цервикального рака отмечены у 36,1 % опрошенных. В их структуре лидировал хронический цервицит, частота которого составила 26,1 %. Бактериальный вагиноз и рецидивирующий вагинит выявлены у 14,7 %, наличие большого количества половых партнеров отмечено у 11,7 %, деструкции на шейке матки имели место у 10,6 %. Частота курения составила 3,2 %, лечение по поводу ВПЧ-ассоциированных состояний и дисплазия шейки матки в анамнезе отмечены соответственно у 2,7 и 0,5 %. Более половины опрошенных (53,4 %) не знали о связи нарушений вагинального биотопа, ИППП, инфицированности полового партнера и курения с цервикальным раком. Среди пациенток с хроническим цервицитом только треть подтвердили проведение ВПЧ тестирования. После лечения дисплазии шейки матки половина пациенток не проходили последующего диспансерного наблюдения.

При комплексном обследовании не выявлено органической патологии со стороны органов репродуктивной системы у 19,5 % обследованных. Злокачественные новообразования диагностированы у 0,8 %. Заболевания половых органов установлены у 37,2 % женщин, болезни молочный железы – у 21,8 %, сочетанная патология половых органов и молочных желез выявлена у 18,7 % обратившихся. Структура диагностированной доброкачественной патологии среди симптомных и бессимптомных пациенток достоверно не различалась. Ранние стадии онкологических и предраковых заболеваний органов репродуктивной системы во всех случаях диагностированы у женщин без клинической симптоматики

В структуре заболевания молочных желез преобладали диффузные доброкачественные дисплазии молочных желез (ДДМЖ) – 53,2 %. Узловые образования диагностированы у 47,1 %, в том числе фиброаденомы у 24,3 % обследованных, солитарные кисты более 15 мм у 22,8 %. Неуточненная природа образований молочных желез потребовала направления на дальнейшее обследование, где у 5,1 % женщин обнаружен рак молочной железы, верифицированный у 27,8 % из них.

Многочисленными исследованиями доказана высокая частота сочетания опухолевых процессов различных локализаций, обусловленных сходными механизмами патогенеза и едиными факторами риска [8, 12, 17], а также отмечена высокая частота сочетания гинекологических болезней с заболеваниями молочной железы [15, 20].

Среди пациенток с ДДМЖ сочетанная гинекологическая патология диагностирована у 77,6 %. Различные варианты нарушений менструальной функции выявлены у 69,6 %, эндометриоз – у 66,3 %, миома матки – у 53,5 %, хронический цервицит – у 31,8 %,

У 61,1 % женщин с кистами и у 33,6 % пациенток с фиброаденомами молочных желез диагностированы сочетанные гинекологическое заболевания. Гиперпластические процессы эндометрия среди пациенток с диффузными доброкачественными заболеваниями диагностировались достоверно чаще, чем у женщин с узловыми образованиями молочных желез (13,4 против 6,7 %; $p \leq 0{,}050$).

Высокая частота сочетания гинекологических болезней с заболеваниями молочных желез может приводить к превалированию симптомов со стороны половых органов над жалобами со стороны молочных желез и дезориентировать врача, обусловливая трудности в диагностике. Так, у пациенток с диффузными доброкачественными заболеваниями частота гинекологических жалоб составила 70,4 %, что значительно выше по сравнению с симптомами со стороны молочных желез – 30,5 %; $p \leq 0{,}0001$). При фиброаденомах частота жалоб со стороны молочных желез также была ниже, чем гинекологических (24,8 против 74,0 %; $p \leq 0{,}001$), при кистах доля женщин с наличием симптомов со стороны половых органов и молочных желез статистически не различалась (по 42,0 %).

Полученные результаты подтверждают необходимость комплексного подхода к диагностике. В ходе анкетирования установлено, что у половины пациенток, которым проводилось в анамнезе обследование по поводу гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), и у 43,6 % женщин, наблюдавшихся у гинеколога по поводу миомы матки, эндометриоза и хронического цервицита, не был проведен клинический осмотр молочных желез на приеме, у 21,8 % более 2 лет не выполнялось инструментальное обследование молочных желез.

Одновременное обследование репродуктивной системы, включающее комплексную мультипараметрическую оценку состояния половых органов и молочных желез на базе одного лечебного учреждения, синхронизиро-

ванное с менструальным циклом, позволяет повысить эффективность диагностических и скрининговых мероприятий, способствует обоснованному принятию врачебного решения, определению группы диспансерного наблюдения, способствует правильному выбору тактики ведения каждой конкретной пациентки.

В структуре выявленной гинекологической патологии первое место занимали гиперпластические процессы органов репродуктивной системы – 48,4 %. Среди них наиболее часто отмечена миома матки – 21,4 %, эндометриоз диагностирован у 13,9 %, полипы эндометрия и цервикального канала – у 6 %, гиперплазия эндометрия – у 4,9 %. Заболевания шейки матки диагностированы у 22,8 % обратившихся. В их структуре наиболее часто отмечен цервицит – 47,2 %, частота верификации диспластических процессов шейки матки составила 9,8 %, в том числе доля тяжелых поражений цервикального эпителия – 1,7 %. Кисты яичников выявлены у 5,4 % женщин, опухолевые образования придатков, потребовавшие дополнительного уточняющего обследования, отмечены значительно реже – 0,3 % по сравнению с другими нозологическими формами гинекологических заболеваний ($p \leq 0{,}001$).

Среди пациенток с диагностированными гиперпластическими процессами эндометрия и CIN II+ доля женщин, имевших факторы риска возникновения злокачественных новообразований, была выше по сравнению с группой обследованных без данной патологии. Так, среди пациенток с CIN II+ имели более пяти половых партнеров 76,8 %, курили более 10 лет – 45,3 %, в анамнезе перенесли деструктивные воздействия на шейку матки 61,3 %, проходили лечение по поводу рецидивирующего бактериального вагиноза и хронического цервицита 48,0 и 45,3 % соответственно. В группе пациенток с гиперплазией эндометрия 78,8 % имели избыточную массу тела, в анамнезе проходили лечение по поводу НМФ 61,9 %, имели сочетанную миому матки 34,0 %, эндометриоз – 41,0 %.

Сочетанные заболевания молочных желез в группе женщин с гиперпластическими процессами половых органов (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия) диагностированы у 34,9 %, среди пациенток с тяжелой дисплазией и раком шейки матки – у 41,9 %. В структуре патологии преобладали доброкачественные диффузные дисплазии молочных желез (ДДМЖ), частота которых составила 42,7 %, фиброаденомы диагностированы у 28,3 %, солитарные кисты – у 18,1 %, неуточненные образования, потребовавшие гистологической верификации,– у 10,9 %. Особого внимания заслуживает тот факт, что у 6,4 % женщин с тяжелой дисплазией и раком шейки матки и у 4,5 % пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия верифицирован синхронный рак молочной железы, что обосновывает необходимость единовременной оценки состояния половых органов и молочных желез во избежание диагностических ошибок в ходе определения лечебной тактики.

Обращала на себя внимание высокая частота диагностики пролапсов половых органов среди пациенток с гиперпластическими и диспластическими процессами органов репродуктивной системы. Среди пациенток с ГПЭ частота пролапсов составила 52,6 %, среди женщин с тяжелыми поражениями цервикального эпителия (CIN II+) – 56,0 %, среди обследованных с ДДМЖ – 47,8 %. У пациенток с ДДМЖ пролапс половых органов сочетался с избыточной массой тела и ожирением у 45,9 %, при ГПЭ – у 38,3 %, при CIN II+ – только у 13,3 %. Мы полагаем, что в основе развития пролапса при гиперпластических процессах эндометрия и ДДМЖ у большинства женщин лежало повышение внутрибрюшного давления, обусловленное избытком массы. Пролабирование стенок влагалища у женщин с цервикальными дисплазиями чаще было обусловлено хирургическими манипуляциями: эпизиотомия и перинеотомия в анамнезе отмечена у 50,8 % из них (при ГПЭ и ДДМЖ аналогичный показатель составил 21,3 %).

Первое место в структуре диагностированных злокачественных новообразований занимал рак молочной железы (21 случай), второе – цервикальный рак (11 случаев), третье – рак эндометрия (8 случаев). Предраковые заболевания шейки матки (CIN II+) верифицированы у 40 обследованных, атипическая гиперплазия эндометрия – у трех женщин. Рак яичников диагностирован у одной женщины. Помимо злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, в ходе обследования выявлены один случай рака кожи (базалиома), один случай рака мочевого пузыря и один случай колоректального рака.

Выявлена взаимосвязь частоты сопутствующей экстрагенитальной патологии с нозологической формой выявленных заболеваний органов репродуктивной системы. Согласно данным литературы, зависимыми от ожирения являются злокачественные новообразования десяти локализаций, в том числе у женщин молочные железы, эндометрий и яичники. Взаимосвязь ожирения с риском развития онкопатологии имеет наибольшую доказательную базу в отношении колоректального рака, постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия [20, 21, 22].

Среди больных раком молочной железы сочетанные эндокринопатии диагностированы у 72,0 % пациенток. В структуре данной патологии доля заболеваний щитовидной железы составила 55,8 %, ожирение выявлено у 41,9 %, сахарный диабет – у 36,0 %, дискинезия желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь – у 20,5 %.

Частота сопутствующих эндокринных болезней у больных раком эндометрия составила 78,8 %. Структура ее не имела достоверных различий по сравнению с таковой у женщин с доброкачественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы.

Описана взаимосвязь состояния молочных желез с метаболическими нарушениями и болезнями щитовидной железы [15, 23]. Частота сочетания эндокринопатий с диффузными дисплазиями и кистами молочных желез составила по 75,3 %, у пациенток с фиброаденомами – 65,7 %. В структуре ЭГП при кистах и фиброаденомах молочных желез первое место занимала избыточная масса тела (у 46,4 и 37,1 % соответственно), заболевания щитовидной железы

диагностированы у 20,3 и 13,6 %. Частота сахарного диабета в обеих группах была ниже и составила 9,5 и 11,4 %. Заболевания печени практически с равной частотой диагностировались при диффузных и узловых заболеваниях: 7,8, 8,2 и 6,3 % обследованных. При диффузных заболеваниях молочных желез у половины (50,4 %) пациенток диагностированы сочетанные болезни щитовидной железы (АИТ, узловой зоб, гипотиреоз), у 40,8 % – избыточная масса тела.

Среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия 78,1 % имели избыточную массу тела, у 33,3 % диагностированы заболевания щитовидной железы, у 18,6 % – сахарный диабет, у 12,2 % – желчнокаменная болезнь. Среди пациенток с миомой матки и пролапсами половых органов доля женщин с избыточной массой тела составила соответственно 24,0 и 33,3 % и была достоверно выше по сравнению с другими нозологическими формами заболеваний (6,8 % – 7,3 %; $p \leq 0{,}001$).

Современные клинические рекомендации и Порядок оказания медицинской помощи № 1130н при заболеваниях молочных желез предписывают маршрутизацию женщин с узловыми образованиями (BIRADS 3) на консультацию к онкологу для определения тактики ведения и решения вопроса о выполнении биопсии. Однако в перечень обследования перед консультацией онколога у таких пациенток не включены цитологическое исследование и УЗИ органов малого таза, что препятствует адекватной оценке акушерско-гинекологического статуса, онколог не располагает необходимой информацией об акушерских и гинекологических факторах риска, что затрудняет принятие решения об инвазивной манипуляции. Таким образом, одной из причин недостаточной эффективности диагностических мероприятий может являться разобщенность оценки состояния половых органов и молочных желез, обусловленная проведением диагностических мероприятий на базах различных лечебных учреждений, а также отсутствием комплексного подхода при формировании групп наблюдения. Консультация эндокринолога и наличие заключения данного специалиста также не регламентированы в перечне обследований у пациенток с узловыми заболеваниями молочных желез, направляемых в онкологический диспансер (BIRADS 3, 4, 5).

Еще одной причиной недостаточной диагностической эффективности опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы может являться ориентированность специалистов на результаты клинических методик обследования и недооценка важности инструментальной и лабораторной диагностики, а также недостаточная информированность медицинских сотрудников об эффективности различных диагностических методик.

Инструментальная диагностика заболеваний молочных желез чаще всего основывается на данных маммографии и ультразвукового исследования [2, 4, 24]. Среди респонденток старше 40 лет 20,2 % ранее ни разу не проходили маммографию (ММГ). Среди причин большинство из них указали рекомендации врачей об отсутствии необходимости рентгеновского исследования в случае проведения ультразвукового исследования. 26,4 % респонденток отметили, что проходили ММГ в течение предшествующего года, однако не получили ее результатов.

Узловые образования молочных желез достоверно чаще диагностированы на основании инструментального обследованиями по сравнению с физикальным осмотром: у 90,2 % пациенток при ММГ, у 74,6 % – при ультразвуковом исследовании ($p \leq 0{,}050$), на основании физикального осмотра – только у половины обследованных – 53,65 % ($p \leq 0{,}050$ по сравнению с УЗИ; $p \leq 0{,}001$ по сравнению с ММГ). Рак молочных желез (РМЖ) I стадии в 79,5 % случаев был заподозрен на основании инструментальных методов диагностики. Информативность рентгеновской маммографии была выше, чем у сонографического исследования: 64,7 против 36,3 % ($p \leq 0{,}001$). В то же время информативность маммографии в диагностике ДДМЖ составила всего 22,0 %, что значительно ниже по сравнению как с физикальным осмотром (76,0; $p \leq 0{,}050$), так и с сонографией (96,0; $p \leq 0{,}001$).

Известно, что у 10–30 % женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носительницами ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN I до CIN III и карциномы *in situ*, а у 1,5 % развивается инвазивный РШМ [25, 26]. Риск злокачественной трансформации и цервикального эпителия повышается при хроническом воспалении, бактериальном вагинозе [14, 16, 17]. Среди респонденток с хроническим цервицитом тестирование на вирус папилломы высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР) проводилось лишь у 12,2 % пациенток, исследование вагинального микробиома – у 6,6 %. В качестве причин отказа от проведения ПЦР-тестирования и исследования вагинального биоценоза треть респонденток указали на высокую стоимость обследования, каждая четвертая отметила, что не получила от врача достаточной информации о значимости этого анализа.

Эффективность цитологического скрининга основывается на квалификации врача-цитолога, правильности забора, окрашивания и интерпретации мазка. В РФ в настоящее время цитологические исследования проводятся в различных лабораториях, нередко кардинально различающихся по уровню оборудования и квалификации специалистов. Среди пациенток с высокоатипичными цитограммами и верифицированными в ходе комплексного обследования дисплазиями шейки матки (CIN II+) 18,0 % женщин в течение 4–6 месяцев, предшествовавших обращению в центр, сдавали мазки при прохождении периодических осмотров в частных клиниках. Часть из них не имели данных о результатах обследования (34,3 %), у остальных патологии не было выявлено.

При первичном осмотре в зеркалах среди женщин с CIN II+ выраженные изменения цервикального эпителия, требовавшие выполнения биопсии, отмечены лишь у 7,0 %, у 54,1 % превалировали явления цервицита, у 23,5 % – атрофические изменения цервикального эпителия. В группе женщин с диагностированным раком шейки матки у 9 из 11 обследованных не отмечено визуальных изменений на шейке матке до проведения кольпоскопии.

В основе неправильного выбора лечебной тактики может лежать ориентированность специалиста на одну диагностическую методику. В работах отечественных авторов (Л. И. Короленкова, 2017; С. И. Роговская, 2016) убедительно продемонстрировано повышение точности диагностики ранних форм цервикального рака при заборе материала для цитологического и гистологического анализов под кольпоскопической навигацией. Однако следует помнить, что кольпоскопия не относится к скрининговым методикам при раке шейки матки и изолированное применение данной методики, не подкрепленное результатами ВПЧ-тестирования и цитологического исследования, препятствует адекватному принятию решения о выполнении биопсии, определению объема инвазивного вмешательства, выбору методики удаления патологического очага (деструкция или эксцизия). Это может приводить, с одной стороны, к чрезмерной оперативной активности, чреватой необоснованными радикальными вмешательствами, такими как конизация шейки матки, особенно опасной у женщин репродуктивного возраста. С другой стороны – к гиподиагностике новообразований шейки матки, когда выполнение криолечения или аблации патологического очага проводится у пациенток с тяжелыми интраэпителиальными дисплазиями. Среди обследованных 10,8 % составили женщины, у которых в анамнезе были выполнены деструктивные вмешательства на шейке матки. При анкетировании только 36,4 % из них указали, что перед выполнением деструкции у них были выполнены все три компонента предоперационного обследования – цитологическое исследование, ВПЧ-тестирование и кольпоскопия. Ни одна из опрошенных не отметила, что биопсия проводилась под кольпоскопическим контролем.

Информативность расширенной кольпоскопии при тяжелых поражениях цервикального эпителия была значительно выше по сравнению с визуальным осмотром – аномальные КС-картины отмечены у 73,3 % обследованных с CIN II+, в том числе высокоаномальные – у 54,9 %. У 26,7 % пациенток с цитограммами HSIL кольпоскопическое заключение констатировало выраженные атрофические или воспалительные изменения. Полученные результаты подтверждают мнение ведущих специалистов и значимость комплексной оценки состояния цервикального эпителия [3, 14, 27]. Высокоатипичные результаты цитологического исследования не эквивалентны постановке диагноза. Верификация диагноза CIN и РШМ на основании кольпоскопии и цитологического заключения необоснованна [3, 6, 28, 29]. Среди пациенток, направленных на биопсию шейки матки по поводу цитологического результата HSIL, у 7,8 % диагностирован преинвазивный или микроинвазивный рак шейки матки, у 64,5 % диагностирована тяжелая дисплазия CIN II+, у 10 % – CIN I–II, у 15,0 % – хронический цервицит, у 2,2 % – рак эндометрия. У 18,9 % пациенток с CIN II+ диагностирована сочетанная гиперплазия эндометрия, в том числе у одной женщины – атипическая. Целесообразность мультидисциплинарного подхода подтверждает тот факт, что у 74,4 % пациенток с CIN II+ диагностирована сочетанная патология молочных желез, в том числе у одной женщины – рак молочной железы.

Выводы

В основе неэффективности ранней диагностики и скрининга опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы лежат низкая информированность и отсутствие готовности населения к активному участию в превентивных мероприятиях, недоверие к результатам обследования и мнению врачей, приводящее к удлинению времени обследования и прогрессированию опухолевого процесса. Несогласованность и избирательность диагностических мер, применяемых в настоящее время для выявления опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы, ориентированность на клиническую симптоматику и неадекватное использование методов инструментального обследования препятствуют своевременному выявлению предраковых заболеваний и сочетанных болезней половых органов и молочных желез. Применение комплексного мультидисциплинарного подхода и разработка новой модели диагностического алгоритма могут способствовать повышению эффективности вторичной профилактики рака репродуктивных органов. Одним из вариантов решения проблемы может стать создание амбулаторных диагностических центров, позволяющих на базе одного учреждения в короткие сроки обеспечить комплексную мультипараметрическую оценку органов репродуктивной системы, сформировать группы диспансерного наблюдения, уменьшить диагностический интервал от подозрения на опухолевый процесс до верификации диагноза, обеспечить своевременное начало и адекватность терапии.

Список литературы / References

1. *Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. М. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П. А. Герцена, 2019. 236 с.*
   Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. M. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). MNIOI n.a. P. A. Herzen, 2019. 236 p. DOI: https://doi.org/10.35576/article 5d651dbc693279.10409311
2. *Семиглазов В. Ф., Мерабишвили В. М., Семиглазов В. В., Комяхов А. В., Демин Е. В., Атрощенко А. В., Харитонов М. В. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017; 3 (63): 375–384.*
   Semiglazov V. F., Merabishvili V. M., Semiglazov V. V., Komyakhov A. V., Demin E. V., Atroshchenko A. V., Kharitonov M. V. Epidemiology and Screening of Breast Cancer. Oncology issues. 2017; 3 (63): 375–384.
3. *Короленкова Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017: 300.*
   Korolenkova L. I. Cervical intraepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M., 2017: 300.
4. *Кедрова А. Г. Онкорасслабленность. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017. № 3 (39). С. 149–151.*
   A. G. Kedrova Onco Relaxation. Status Praesens. Gynecology, obstetrics, sterile marriage. 2017. No. 3 (39). S. 149–151.
5. *Барчук А. А., Беляев А. М., Филочкина А. В., Арсеньев А. И., Ансси Аувинен. Скрининг рака и смертность. Практическая онкология. 2016; 4 (17): 229–246.*
   Barchuk A. A., Belyaev A. M., Filochkina A. V., Arseniev A. I., Anssi Auvinen. Cancer screening and mortality. Practical oncology. 2016; 4 (17): 229–246.
6. *Маммология: национальное руководство. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.*
   Mammology: a national guide. Ed. HELL. Kaprina, N. I. Rozhkova. M.: GEOTAR-Media, 2016. 496 p.
7. *Протасова А. Э., Юренева С. В., Вандеева Е. Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы. Гинекология. 2017. № 3.*

Protasova A. E., Yureneva S. V., Vandeeva E. N. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk factors. Gynecology. 2017. No. 3.

8. *Минкина Г. Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 1 (11): 56–63.*
   Minkina G. N. Cytological screening for cervical cancer: from traditional PAP test to computer technology. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2017; 1 (11): 56–63. DOI: https://doi.org/10.17749/2313–7347.2017.11.1.056–063
9. *Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 17–21.*
   Bayramova G. R., Faizullin L. Z., Korolkova A. I., Poloznikov A. A., Kiselev V. I. Screening for cervical cancer: what's new in world practice. Obstetrics and gynecology. 2016; 7: 17–21. DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.17–21
10. *Гарифуллова Ю. В. Лучевые методы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез. Практическая медицина. 2017. № 7 (108).*
    Garifullova Yu. V. Radiation methods for the diagnosis of benign diseases of the mammary glands. Practical medicine. 2017. No. 7 (108).
11. *Фириченко С. В., Манухин И. Б., Роговская С. И., Манухина Е. И. Подводные камни цервикального скрининга. Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 26–34.*
    Firichenko S. V., Manukhin I. B., Rogovskaya S. I., Manukhina E. I. Cervical screening pitfalls. Doctor.Ru. 2018. No. 2 (146). S. 26–34. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.41–46
12. *Бурчаков Д. В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 22–27.*
    Burchakov D. V. New and modifiable risk factors for breast disease. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology. 2017; 2: 22–27.
13. *Марочко К. В. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. Российский медицинский журнал. 2016; 2: 51–55.*
    K. V. Marochko Sensitivity of research methods in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Russian medical journal. 2016; 2: 51–55.
14. *Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой М.: Status Praesens, 2014. 832.*
    Cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practitioners. Ed. S. I. Rogovskaya, E. V. Lipovoy M.: Status Praesens, 2014. 832.
15. *Молочные железы и гинекологические болезни.– 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. В. Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2017. 352 с.*
    Breasts and gynecological diseases.– 2nd ed., Rev. and add. Ed. V. E. Radzinsky. M.: Editorial office of the journal Status Praesens, 2017. 352 p.
16. *Паяниди Ю. Г., Жордания К. И., Савостикова М. В. Рак шейки матки традиционные и новые подходы к проблеме. Акушерство и гинекология. 2015. № 7. С. 94–99.*
    Payanidi Yu.G., Zhordania K. I., Savostikova M. V. Cervical cancer traditional and new approaches to the problem. Obstetrics and gynecology. 2015. No. 7. P. 94–99.
17. *Бебнева Т. Н., Муйжнек Е.Л., Роговская С. И., Киселеев В. И., Ашрафян Л. А. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы. Доктор.Ру. 2016; 3(120): 9–14.*
    Bebneva T. N., Muyzhnek Ye.L., Rogovskaya S. I., Kiselov V. I., Ashrafyan L. A. Pathogenetic treatment of neoplastic processes of the cervix uterus: new approaches. Doktor.Ru. 2016; 3 (120): 9–14.
18. *Белокриницкая Т. Е., Фролова И. И., Тарбаева Д. А., Глотова Е. Ю., Золотарева А. А., Мальцева Т. В. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин. Доктор.Ру. 2015; 14 (115): 7–12.*
    Belokrinitskaya T. Ye., Frolova I. I., Tarbayeva D. A., Glotova Ye. Yu., Zolotaryova A. A., Mal'tseva T. V. Confounding factors of human papillomavirus infection and cervical dysplasia in young women. Doktor.Ru. 2015; 14 (115): 7–12.
19. *Бурменская О. В., Назарова Н. М., Прилепская В. Н., Мзарелуа Г. М., Бестаева Н. В., Трофимов Д. Ю., Сухих Г. Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2016. № 2. С. 92–98.*
    Burmenskaya O. V., Nazarova N. M., Prilepskaya V. N., Mzarelua G. M., Bestayeva N. V., Trofimov D. Yu., Sukhikh G. T. Prediction of the risk of development and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with human papillomavirus infection. Akusherstvo i ginekologiya. 2016. No. 2. S. 92–98. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.92–98
20. *Французова И. С. Анализ факторов риска развития рака молочной железы. И. С. Французова. Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 3 (81). С. 68–74.*
    Frantsuzova I. S. Analysis of risk factors for the development of breast cancer. I. S. Frantsuzova. International research journal. 2019. No. 3 (81). S. 68–74. DOI: 10.23670/IRJ.2019.81.3.
21. *Салухов В. В., Кадин Д. В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. Медицинский совет. 2019; 4: 94–102.*
    Salukhov V. V., Kadin D. V. Obesity as a factor of cancer risk. Literature review. Medical advice. 2019; 4: 94–102. DOI: https://doi.org/10.21518/2079–701X-2019–4–94–102
22. *Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. J Clin Oncol 2016 Dec 10; 34 (35): 4225–4230.*
23. *Кузнецова И. А. Состояние щитовидной железы у женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы. Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2009. Вып. 3. С. 198–203.*
    Kuznetsova I. A. The condition of the thyroid gland in women with multiple hyperplastic processes of the reproductive system. Bulletin S.-Peterb. Univer. Ser. 11. 2009. Vol. 3. P. 198–203.
24. *Якобс О. Э., Рожкова Н. И., Каприн А. Д. Возможности соноэластографии при дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2017. № 1 (15).*
    Jacobs O. E., Rozhkova N. I., Kaprin A. D. Possibilities of sonoelastography in the differential diagnosis of breast diseases accompanied by the accumulation of microcalcifications. Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training. 2017. No. 1 (15).
25. *Li C., Ma C., Zhang W., Wang J. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2014. Vol. 35. N 5. P. 557–561. DOI: https://doi.org/10.7150/jca.29034*
26. *Gultekin M., Kucukyildiz I., Karaca M. Z., Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. International Journal of Cancer 2017; 142 (9). DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.31212*
27. *Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Зароченцева Н. В., Джиджихия Л. К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика): Учебное пособие. М.: Политехника-Сервис, 2015. 71 с.*
    Krasnopolsky V. I., Logutova L. S., Zarochentseva N. V. Dzhidzhikhiya L. K. Cervical intraepithelial neoplasia (diagnosis, treatment, prevention): Tutorial. M.: Polytechnic Service, 2015. 71. DOI: https://doi.org/10.17116/rosakush20202001144
28. *Бебнева Т. Н. Умеем, но используем недостаточно. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017. № 3 (39). С. 113–120.*
    Bebneva T. N. We are able, but not enough. Status Praesens. Gynecology, obstetrics, barren marriage. 2017. No. 3 (39). P. 113–120. DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.26–32
29. *Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017: 53.*
    Benign and precancerous diseases of the cervix uteri from the standpoint of cancer prevention. Clinical recommendations (protocols for the diagnosis and management of patients). M., 2017: 53.

Статья поступила / Received 24.11.20
Получена после рецензирования / Revised 10.02.21
Принята в печать / Accepted: 10.04.21

Сведения об авторах

Аминодова Изабелла Петровна, *к.м.н., гл. врач[1], н.с.[2], ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО[3]. E-mail: aminodovsi@mail.ru http://orcid.org/0000–0002–0017–2836*

Васильева Татьяна Павловна, *д.м.н., проф., г.н.с.[2]. E-mail: vasileva_tp@mail.ru. http://orcid.org/0000–0002–3605–8592*

Перминова Елизавета Васильевна, *врач[1].*

Касторская Елена Сергеевна, *врач[1].*

[1]АНО «Медицинский центр «Белая Роза», г. Иваново
[2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва
[3]ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

Автор для переписки: *Аминодова Изабелла Петровна. E-mail: aminodovsi@mail.ru.*

About authors

Aminodova Isabella P., *PhD Med., chief DM[1], researcher[2], assistant[3]. E-mail aminodovsi@mail.ru. http://orcid.org/0000–0002–0017–2836*

Vasilieva Tatyana P., *DM Sci, prof., chief researcher[2]. E-mail: vasileva_tp@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000–0002–3605–8592*

Perminova Elizaveta V., *physician[1].*

Kastorskaya Elena S., *physician[1].*

[1]Medical Centre 'White Rose', Ivanovo, Russia
[2]National Research Institute of Public Health n.a. N. A. Semashko, Moscow, Russia

[3]Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Corresponding author: *Aminodova Isabella P. E-mail aminodovsi@mail.ru*

Для цитирования: Аминодова И. П., Васильева Т. П., Перминова Е. В., Касторская Е. С. Диагностика опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы в условиях модернизации системы здравоохранения: необходимость комплексного подхода. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):23–29. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-23-29

For citation: Aminodova I. P., Vasilieva T. P., Perminova E. V., Kastor E. S. Diagnosis of neoplastic diseases of reproductive system in context of healthcare system modernization: need for integrated approach. *Medical alphabet.* 2021; (19):23–29. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-23-29

10.33667/2078-5631-2021-19-30-35

Место регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии?

А. Л. Пылев[1], А. А. Жандарова[1], Д. С. Романов[1,2], В. А. Лисовой[1]

[1]ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва
[2]ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва

РЕЗЮМЕ
Вопрос применения регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком разделяет российских и зарубежных онкологов на два лагеря. Многие специалисты откладывают его назначение до ситуации, когда все другие варианты системной терапии исчерпаны, физическое состояние пациента близко к неудовлетворительному, а метастатический процесс достигает максимального объема. Позиция онкологов, придерживающихся такой позиции, основана на небольшой частоте объективных ответов и невысоких показателях выживаемости без признаков прогрессирования процесса, при наличии свидетельств о наличии большей эффективности повторного назначения уже использованных в лечении данного пациента химио- и таргетных препаратов. С другой стороны, анализ мировой литературы, посвященной регорафенибу и вариантам III линии терапии метастатического колоректального рака, показывает неоднозначность вышеуказанного подхода и потенциал препарата с точки зрения улучшения перспектив пациента за счет преодоления резистентности опухолевой массы к уже использованным лекарственным препаратам и возможности предоставить пациенту так называемые химиотерапевтические каникулы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *метастатический колоректальный рак, третья линия терапии, регорафениб.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line?

A. L. Pylev[1], A. A. Zhandarova[1], D. S. Romanov[1,2], V. A. Lisovoy[1]

Centre for Innovative Medical Technologies, Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine'; Moscow, Russia

SUMMARY
The use of regorafenib in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer divides Russian and foreign oncologists into two camps. Many specialists postpone its appointment until a situation where all other options for systemic therapy have been exhausted, and the physical condition is close to unsatisfactory, and the metastatic process reaches its maximum volume. The position of oncologists adhering to such positions is based on a small number of objective answers and low survival rates without signs of progression of the process, with evidence of a more effective re-prescription of chemotherapy and targeted drugs already used in the treatment of this patient. On the other hand, an analysis of the world literature on regorafenib and options for the third line of therapy for metastatic colorectal cancer shows the ambiguity of the above approach and the potential of the drug in terms of improving the patient's prospects by overcoming the resistance of the tumor mass to already used drugs and the ability to provide the patient with the so-called chemotherapeutic holiday.

KEY WORDS: *metastatic colorectal cancer, third line therapy, regorafenib.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Введение

Колоректальный рак – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, имеющее существенное значение, с точки зрения смертности от таких болезней [1, 2]. Первые две линии системного лечения больных метастатическими формами колоректального рака известны – они основаны на применении оксалиплатина и иринотекана в комбинации с химиопрепаратами 5-фторурацилом, капецитабином, лейковорином и (или) таргетными препаратами бевацизумабом, цетуксимабом и панитумумабом в зависимости от наличия мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*. Особняком стоят пациенты с опухолями с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H), мутацией в гене *BRAF*, с амплификацией Her2, у которых в лечении могут и должны применяться иные иммуно- и таргетные лекарства. Большим вопросом является назначение препарата или комбинации препаратов в третьей линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком [1–4].

Хотя повторное назначение уже использованных химиопрепаратов может быть решением в такой ситуации, оно нецелесообразно, если у пациента сохраняются явления резидуальной токсичности [1, 3], а также может иметь недостаточную эффективность у пациентов с зафиксированным прогрессированием заболевания при лечении данными лекарствами [5]. Систематический обзор терапии больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые уже получали лечение 5-фторурацилом, оксалиплатином и иринотеканом с или без добавления таргетных препаратов, показал, что ряд препаратов, включая капецитабин, митомицин С и гемцитабин, могут иметь минимальную эффективность [6], и использование этих и ряда других препаратов в качестве третьей и более поздних линий терапии не поддерживается актуальными клиническими рекомендациями. Позднее стали появляться доказательства потенциальной эффективности применения регорафениба

в качестве третьей и более поздних линий лечения больных мКРР. Таким образом, в настоящее время выбор III линии терапии сводится к повторному назначению уже использованных химиопрепаратов, возможно, в комбинации с таргетными, или к назначению лекарств, указанных в предыдущем предложении [1, 7].

Указанные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) гласят: из-за небольшого количества эффективных опций поздних линий терапии существует значительный интерес в возможности повторного назначения препаратов системного лечения, уже использованных в предшествующих линиях лечения. Большая часть исследований такого подхода являются ретроспективными и описывают собственный опыт клиник в повторном использовании химиотерапевтических агентов [6, 8, 9] и таргетных препаратов, например ингибиторов EGFR [6, 10–14, 32], и подтверждают возможность применения такого тактического варианта с учетом данных об ответе на данные препараты и их токсичности.

Как бы то ни было, по большей части это небольшие исследования, не разделяющие пациентов в зависимости от того, стали ли причинами прекращения предшествующих линий терапии прогрессирование болезни или иные резоны, что лимитирует качество полученных данных. Возможно, ответом на вопрос станут результаты исследования FIRE-4, в котором, в частности, предполагается сравнение регорафениба с комбинацией иринотекана, 5-фторурацила и цетуксимаба в качестве III линии системной терапии, с точки зрения показателей общей выживаемости (первичная конечная точка), частоты объективных ответов, выживаемости без признаков прогрессирования болезни и других параметров, избранных в качестве вторичных конечных точек.

Об исследованиях повторного назначения

В ожидании результатов исследования FIRE-4 (ожидаемый срок – весна 2022 года) клиницисты могут полагаться на опыт отдельных исследований, часть из которых, как подчеркнуто в NCCN, носит ретроспективный характер и имеет недостатки в дизайне, метаанализы и предложенные по результату их изучения алгоритмы. Важной составляющей выбора лекарства, особенно в той ситуации, когда речь уже не идет о наличии значимого шанса на достижение ремиссии, является качество жизни пациента, поэтому авторы исследований и метаанализов в большинстве случаев останавливали внимание на профиле токсичности препарата наряду с показателями общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования процесса.

Кроме того, нужно понимать, что классически под назначением схемы лечения в третьей линии подразумеваются ситуации, когда выбор в первых двух был произведен в соответствии с принятыми и рекомендованными алгоритмами, то есть у пациента с мКРР были своевременно осуществлены анализы на наличие мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитной нестабильности, и назначение препаратов в первых двух линиях производилось с учетом этих данных. Если оставить за скобками два последних параметра (статус BRAF, 5–9% среди всех больных [20, 21]) и MSI (3,5–6,5% среди всех больных [22–24], хотя при полноэкзомном секвенировании в рамках специализированного исследования микросателлитная нестабильность была выявлена в 19% опухолей толстой кишки [46]), а также амплификацию Her2 (3% среди всех больных, 5–14% у больных с *wtRAS/wtBRAF* [25, 26]), то речь идет о назначении препаратов таргетной терапии цетуксимаба и панитумумаба в первой и второй линиях в зависимости от статуса генов *RAS* и локализации опухоли в толстой кишке.

Также необходимо отметить, что повторное назначение уже использованных в предшествующих линиях противоопухолевых препаратов не является одинаково перспективным решением для любого пациента с мКРР. В этом контексте необходимо выделить два англоязычных термина (re-introduction и re-challenge) для которых, к сожалению, в русскоязычной терминологии есть только одно обозначение – «повторное назначение». Оно не отражает разницы в сути данных решений. Так, re-introduction (наиболее близким по смыслу понятием к которому является «возобновление») – это назначение лекарства или комбинации лекарств, которые уже продемонстрировали свою эффективность у данного пациента и лечение которыми было прекращено в отсутствии признаков прогрессирования болезни (например, в связи с запланированным переходом на поддерживающую терапию или в связи с развитием кумулятивной токсичности или с целью его предупреждения). В противовес этому re-challenge – это назначение лекарств, к которым на каком-либо этапе лечения у пациента развилась и была зафиксирована резистентность [31].

О последовательном назначении

Альтернативой назначения уже использованных химио- и таргетных препаратов в третьей линии является регорафениб.

Регорафениб является ингибитором множества киназ, вовлеченных в различные процессы, включая рост и ангиогенез опухоли. В настоящее время несколько исследований указывает на его эффективность в качестве третьей и последующих линий терапии мКРР. Основными из этих работ являются исследования III фазы CORRECT и CONCUR.

CORRECT, рандомизировавший 760 пациентов с прогрессированием после стандартных линий на группы регорафениба и плацебо, достоверно лучшие показатели общей выживаемости (6,4 vs 5,0 месяца; HR = 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,94; p = 0,005) и выживаемости без признаков прогрессирования болезни (1,9 vs 1,7 месяца; HR = 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,58; p < 0,000001) [15]. Аналогично представленному выше CORRECT, CONCUR продемонстрировало достоверно лучшие показатели выживаемости (8,8 vs 6,3 месяца; HR = 0,55; 95% ДИ: 0,40–0,77; p < 0,001) [16]. В исследовании REBECCA, в рамках которого были полноценно проанализированы 654 пациента, медиана общей выживаемости составила 5,6 месяца (IQR (межквартильный диапазон): 2,4–11,4), 12-месячный показатель – 22%. Авторы установили факторы, негативно влияющие на эти показатели: ECOG > 0, время

от постановки диагноза мКРР до начала приема регорафениба менее 1,5 года, стартовая суточная доза регорафениба < 160 мг, наличие метастазов в печени, наличие трех и более пораженных метастазами органов, наличие мутации в гене *KRAS*. Также авторы выделили прогностические группы, в которых медиана ОВ от начала приема регорафениба составила 9,2, 5,2 и 2,5 месяца соответственно. Медиана показателя выживаемости без признаков прогрессирования болезни составила 2,7 месяца (IQR: 1,6–6,4) [18]. Невзирая на наблюдение авторов, заключающееся в том, что пациенты с опухолями с мутацией в гене *KRAS* могут иметь худшие показатели, в настоящее время назначение препарата в третьей и последующих линиях лечения мКРР может и должно производиться без учета данного параметра. Схожие с предшествующими исследованиями показатели ОВ (7,7 месяца; 95% ДИ: 7,2–8,3) и ВБППБ (2,9 месяца; 95% ДИ: 2,8–3,0) продемонстрировало и исследование CORRELATE, включившее в себя 1037 пациентов [19]. Очень интересны результаты исследования IMBlaze370, где показатель медианы общей выживаемости 90 пациентов в группе регорафениба (8,51 месяца) не только практически не уступил комбинации атезолизумаба и кобиметиниба (8,87 месяца) и превзошел атезолизумаб в монорежиме (7,1 месяца), но и оказался выше, чем в других исследованиях этого препарата [47].

О токсичности схем

Что касается профиля токсичности регорафениба, то различные исследования данного препарата демонстрируют относительно схожие показатели частоты развития и степени выраженности побочных явлений. Так, в исследовании CONSIGN наиболее частыми побочными эффектами III и выше степени стали артериальная гипертензия (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), повышенная утомляемость (13%), повышение уровня общего билирубина (13%), АСТ (7%) и АЛТ (6%) [17]. В данном исследовании, как и в CONCUR, не было отмечено ухудшение качества жизни больных, получавших регорафениб, в сравнении с группой плацебо. В CORRECT наиболее частыми проявлениями токсичности III и выше степени оказались ладонно-подошвенный синдром (17%), повышенная утомляемость (10%), артериальная гипертензия (7%), диарея (7%), сыпь и шелушение кожи (6%) [15]. При анализе результатов лечения регорафенибом в различных исследованиях 1100 пациентов была установлена 0,3%-ная вероятность развития тяжелой и летальной гепатотоксичности [27]. Таким образом, важным преимуществом регорафениба является отсутствие гематологической токсичности, свойственной химиопрепаратам и, в частности, нейротоксичности, свойственной оксалиплатину. Это позволяет рассчитывать даже на возможность восстановления функционала соответствующих органов и систем органов на фоне терапии этим препаратом за счет наступления так называемых химиотерапевтических каникул.

Об эффективности

В поддержку назначения регорафениба в III линии лечения больных мКРР может выступать и потенциальная польза от так называемых химиотерапевтических каникул. В частности, в «трилогии» ‘How to incorporate a chemo-free interval into the management of metastatic colorectal cancer’ Fortunato Ciardiello высказывается об этом вопросе в следующем ключе [33]: «Есть несколько причин, по которым стоит рассмотреть химиотерапевтические каникулы в момент наступления необходимости назначить третью линию системной терапии. Результаты исследований демонстрируют то, что частота объективных ответов на лечение уменьшается при переходе от одной линии терапии к другой [34–36]. Частота достижения всего лишь стабилизации в качестве максимального эффекта возрастает во второй линии лечения. Большая длительность перерыва между первым применением химиотерапии с включением анти-EGFR-препаратов и повторным назначением (здесь – re-challenge, хотя re-introduction также подходит по контексту) такой комбинации позволяет достичь лучшего ответа на последующее лечение. Этот промежуток времени позволяет резистентным к анти-EGFR-терапии клонам, приобретшим мутации RAS и EGFR, утратить преимущества роста над прочими клонами и погибнуть [37]. Также есть данные, свидетельствующие в пользу более длинного перерыва между первичным и повторным назначением оксалиплатина [38, 39]».

Несмотря на то что регорафениб, по результатам ряда исследований, выглядит менее эффективным с точки зрения частоты достижения объективных ответов препаратом, чем химио- и таргетные препараты при их повторном назначении (re-introduction и даже при re-challenge) возможности его влияния на продолжительность жизни пациента не ограничиваются лишь прямой элиминацией опухолевых клеток. Очень интересны с этой точки зрения результаты исследования REVERCE [40], в которых определенная последовательность назначения регорафениба и цетуксимаба с или без иринотекана имела большее влияние на продолжительность жизни больных мКРР, чем непосредственно более высокая противоопухолевая эффективность конкретного лекарства. В исследование были включены пациенты с метастатической или местно-распространенной аденокарциномой толстой кишки, без мутации во втором экзоне гена *KRAS* (12-й и 13-й кодоны) (впоследствии были исключены пациенты и с другими мутациями в генах *RAS*), с прогрессированием на фторпиримидинах, оксалиплатине и иринотекане в анамнезе, с ECOG 0–2, и т.д. С ноября 2013 по сентябрь 2016 года 101 пациент был рандомизирован в две группы: 51 – для получения лечения в последовательности «регорафениб, затем цетуксимаб ± иринотекан (R-C)», 50 – «цетуксимаб ± иринотекан, затем регорафениб (C-R)». Авторы указывают на отсутствие статистически значимых отличий в характеристиках двух групп, однако складывается впечатление о несколько худших показателей ряда параметров в группе R-C. Медиана продолжительности наблюдения составила 29 месяцев. В результате исследования было установлено преимущество в эффективности цетуксимаба над регорафенибом при применении в любой из последовательностей. Так, у пациентов с измеряемыми проявлениями болезни показатели ответа и контроля болезни для цетуксимаба составили 20 и 78% в группе C-R и 28 и 77% в группе R-C, а для регорафениба – 4 и 46% в группе R-C и 0

и 31 % в группе C-R соответственно. Медианы показателя выживаемости без признаков прогрессирования процесса также были больше на этапе применения цетуксимаба: 4,2 месяца в группе C-R и 5,2 месяца в группе R-C в сравнении с 2,4 месяца в группе R-C и 1,8 месяца в группе C-R для регорафениба. Мы можем увидеть, что показатели частоты объективных ответов и медианы времени до прогрессирования болезни при лечении цетуксимабом (с или без иринотекана) выше при использовании его уже после регорафениба нежели до него. Это, вероятно, и стало ключевым фактором столь заметной и статистически достоверной разницы в медианах показателей ОВ: 17,6 месяца в группе R-C и 11,6 месяца в группе C-R ($p = 0,0293$). В дискуссии авторы предполагают связь этого феномена с уже описанным положительным влиянием регорафениба на эффективность назначенных вслед за ним лекарств, а также синергии между цетуксимабом и регорафенибом в отношении развития антипролиферативных и апоптогенных эффектов [41–44].

Основываясь на данных ряда из приведенных исследований, не включающих при этом результаты исследования REVERCE, опубликованные на год позже, в 2018 году группа авторов представила алгоритм, выглядящий актуально как минимум до завершения исследования FIRE-4 [45] (*схема 1*).

Схема 1

Алгоритм выбора терапии поздних линий мКРР, по данным исследования REVERCE.

Примечание: ТТ – таргетная терапия; ПЗ – прогрессирование заболевания.

Короткая дискуссия

Обсуждаемыми недостатками регорафениба являются низкая степень влияния на показатели выживаемости без признаков прогрессирования процесса и малая частота объективных ответов. Однако мы должны спросить себя: являются ли эти показатели реально значимыми у больного метастатическим колоректальным раком при прогрессировании после первых двух линий системной противоопухолевой терапии? Не являются ли по-настоящему значимыми показателями лишь общая выживаемость и качество жизни пациента? Вышеприведенное исследование REVERCE показывает, что более раннее назначение регорафениба позволяет рассчитывать на лучшие показатели общей выживаемости невзирая на то, что цетуксимаб (с иринотеканом или без него) формально выглядит более эффективным препаратом. Еще одно, немного схожее, но ретроспективное исследование, где сравнивалось назначение регорафениба и химиотерапии по схеме FOLFIRINOX в редуцированных дозах, показало, что, несмотря на то что частота достижения частичной регрессии была очевидно выше в группе химиотерапии (10,9 vs 2,9 %), медиана показателя общей выживаемости оказалась достоверно выше при более раннем назначении регорафениба (13,8 vs 10,7 месяца; $p = 0,038$), несмотря на то что более раннее назначение химиотерапии предлагалось пациентам в, вероятно, более благоприятной прогностической ситуации (в частности, разница в среднем возрасте: 57,3 vs 65,8 года; $p < 0,010$) [48]. Более того, встречающийся во всех исследованиях показатель выживаемости без признаков прогрессирования болезни, примерно равный 2 месяцам, указывает на то, что прогрессирование почти всегда фиксируется уже при первом контрольном исследовании на фоне приема регорафениба. Но у нас нет показателя «интенсивности прогрессирования», ведь его темпы на фоне лечения данным препаратом и лучшей симптоматической терапии (best palliative care) могут существенно различаться. И увеличение таргетных очагов, например, на 30 % – это совсем не двукратный, к примеру, их рост, с точки зрения ожидаемой продолжительности жизни пациента.

Мы далеки от того, чтобы уверенно обосновать результаты всех вышеперечисленных исследований. Вероятно, имеет место химиосенсибилизация и «иммуносенсибилизация», о чем пишет в своей статье один из ведущих российских специалистов по проблеме колоректального рака Елена Владимировна Артамонова [49]. Вероятно, и взаимосвязана (или является причиной) с химиосенсибилизацией – гибель приобретших резистентность к анти-EGFR-терапии за счет мутаций в генах *RAS* и *EGFR* клонов опухолевых клеток в течение паузы в этой терапии на фоне приема регорафениба. Мы не должны забывать о том факте, что опухолевая масса является неоднородной по клеточному составу, и, например, таргетные препараты оказываются неэффективными против какой-либо части клеток в одной опухоли или против отдельных метастазов, генетические характеристики клеток которых отличаются от проявлений болезни, отвечающих на таргетную терапию. Это мнение основано на растущем количестве исследований, посвященных мультиклональности (или поликлональности) опухолей, в частности метастатических, на которую в том числе влияет уже проведенное противоопухолевое лечение. Такие работы посвящены раку молочной железы [50, 51], раку легких и колоректальному раку [50].

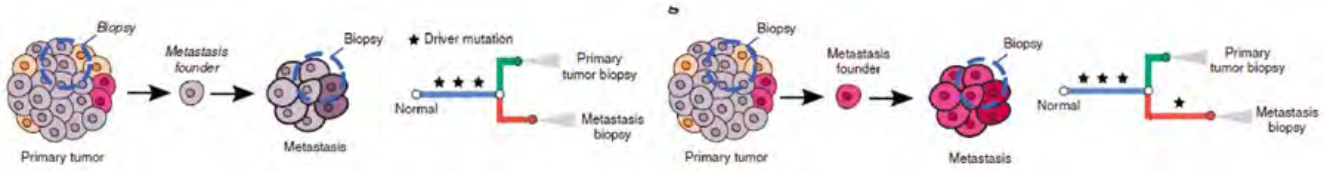


Рисунок 1. Схематичное изображение мультиклональности [50].

В одной из работ [50] авторы показывают, что в одной опухолевой массе могут быть клоны клеток с различными мутациями. При этом метастатическая опухоль может существенно отличаться по набору мутаций от первичной (*рис. 1* и *2*).

В таком случае клетки, составляющие метастаз, могут быть не в полной мере или вовсе не быть чувствительными к той терапии, от которой онколог ждет очевидной эффективности. При назначении таргетной или иммунной терапии в комбинации с системной полихимиотерапией может быть получен хороший эффект, который будет достигнут действием только последней, а специфическая терапия будет эффективна только в отношении отдельных групп клеток. При этом может сформироваться ложное впечатление об эффективности именно специфической терапии, например, анти-EGFR-препаратов у больных мКРР. В таком случае при прогрессировании заболевания данному пациенту вновь будет назначен препарат, эффективный только в отношении определенного клона опухолевых клеток, что в совокупности с приобретенной резистентностью к химиопрепаратам не даст ожидаемого эффекта, который был зафиксирован в ответ на первичную терапию такой комбинацией противоопухолевых лекарств. В этом случае регорафениб, эффективность которого не зависима от статуса, в частности, таких генов, как *RAS* и *EGFR*, способен принести больше пользы, чем повторное назначение химио- и таргетных препаратов.

Вероятно, имеет значение и продолжительность химиотерапевтических каникул, которая способна позволить восстановить свой функционал красному костному мозгу за счет отсутствия у регорафениба гематологической токсичности, а также при наличии явлений периферической полинейропатии после химиотерапии оксалиплатином дать дополнительное время для восстановления нервной ткани перед повторным назначением этого препарата.

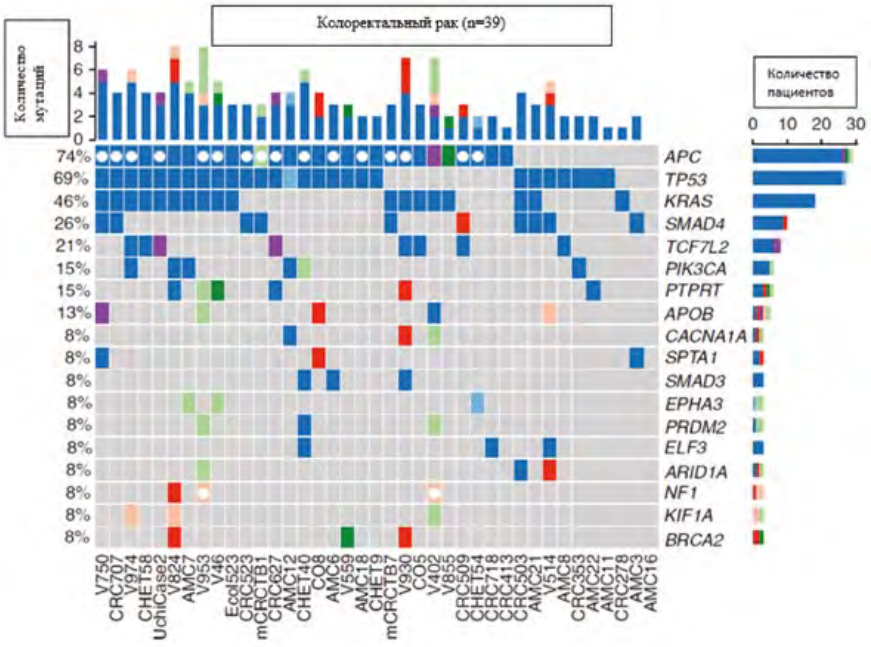


Рисунок 2. Встречаемость различных мутаций в основной опухоли и метастатическом отсеве [50].

Учитывая вышеперечисленное, а также тот факт, что более раннее назначение регорафениба ведет к максимизации ожидаемого от него эффекта (CONCUR: анализ подгруппы пациентов, которые не получали до регорафениба таргетные препараты, показал увеличение показателя общей выживаемости до 9,7 с 4,9 месяца в группе плацебо [16]), позволяет заявить, что назначение регорафениба в третьей линии терапии метастатического колоректального рака (там, где нецелесообразно повторное назначение химиопрепаратов в формате re-introduction) не только не является клинической ошибкой, но и может благоприятно сказаться на возможности терапии в последующих линиях. Напротив, назначение регорафениба после исчерпания всех других терапевтических опций ведет к минимизации его положительного влияния на продолжительность жизни пациента. Увеличение ее, пусть и достоверное, примерно на 1 месяц, указанное в ряде исследований,– не то, что мы ждем от дорогостоящего препарата, что указывает на нецелесообразность резервирования регорафениба для последней линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком.

Список литературы / References

1. *Van Cutsem E, Cervantes A. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016; 27 (8): 1386–1422.*
2. *McQuade RM, Stojanovska V. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches. Curr Med Chem 2017; 24: 1537–1557.*
3. *Maindrault-Goebel F, Tournigand C. et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004; 15 (8): 1210–1214.*
4. *Tonini G, Imperatori M. et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. J Exp Clin Cancer Res 2013; 32 (1): 92.*
5. *McLean J, Rho YS. et al. Clinical practice patterns in chemotherapeutic treatment regimens for metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2016; 15 (2): 135–140.*
6. *Nielsen DL, Palshof JA. et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan ± targeted therapy. Cancer Treat Rev 2014; 40 (6): 701–715.*
7. *Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer Version 2.2017. Fort Washington, Version 2. 2021. January 21, 2021.*

8. Costa T, Nunes J. et al. REOX: evaluation of the efficacy of retreatment with an oxaliplatin-containing regimen in metastatic colorectal cancer: a retrospective single-center study. Clin Colorectal Cancer 2017; 16: 316–323.
9. Besora S, Santos C. et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 2018; 144: 1793–1801.
10. Tanioka H, Asano M. et al. Cetuximab retreatment un patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: a retrospective study. Oncol Lett 2018; 16: 3674–3680.
11. Mauri G, Pizzutilo EG. et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: systematic review of different strategies. Cancer Treat Rev 2019; 73: 41–53.
12. Liu X, George GC. et al. Retreatment with anti-EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response. BMS Cancer 2015; 15: 713.
13. Kajitani T, Makiyama A. et al. Anti-epidermal Growth Factor Receptor antibody readministration in chemorefractory metastatic colorectal cancer. Anticancer Res 2017; 37: 6459–6468.
14. Cremolini C, Rossini D. et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol 2019; 5: 343–350.
15. Grothey A, van Cutsem E. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial**.** Lancet 2013; 381 (9863): 303–12.
16. Li J, Qin S. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16 (6): 619–629.
17. Van Cutsem E, Martinelli E. et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. Oncologist. 2019; 24 (2): 185–192.
18. Adenis A, de la Fouchardiere C. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program [published correction appears in BMC Cancer. 2016 Jul 25; 16 (1): 518]. BMC Cancer. 2016; 16: 412. Published 2016 Jul 7. DOI: 10.1186/s12885–016–2440–9.
19. Ducreux M, Petersen LN. et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. Eur J Cancer 2019; 123: 146–154.
20. Tol J, Nagtegaal ID. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 361: 98–99.
21. Van Custem E, Kohne CH. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011; 29: 2011–9.
22. Koopman M, Kortman GAM. et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2009; 100: 266–73.
23. Lochhead P, Kuchiba A. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1151–6.
24. Venderbosch S, Nagtegaal ID. et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO 2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res 2014; 20: 5322–30.
25. Sartore-Bianchi A, Trusolino L. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 738–46.
26. Sartore-Bianchi A, Amatu A. et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness of EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. Oncologist 2019.
27. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, for oral use. 2020.
28. Bendell JC, Rosen LS. et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer [published correction appears in Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Feb; 77 (2): 439]. Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 76 (5): 925–932. DOI: 10.1007/s00280–015–2850–4.
29. Yoshino T, Mizunuma N. et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Oct; 13 (10): 993–1001. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70345–5. Epub 2012 Aug 28.
30. Mayer RJ, Van Cutsem E. et al; RECOURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015 May 14; 372 (20): 1909–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
31. Tonini G, Imperatori M. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. J Exp Clin Can Res: CR 2013; 32: 92.
32. Karani A, Felismino TC. et al. Is there a role for rechallenge and reintroduction of anti-EGFR plus chemotherapy in later lines of therapy for metastatic colorectal carcinoma? A retrospective analysis. Ecancer 2020, 14: 1069. https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1069.
33. Grothey A, Ciardiello F. How to Incorporate a Chemo-Free Interval Into the Management of Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Advances in Hematology & Oncology October 2020. Volume 16, Issue 10, Supplement 16.
34. Tournigand C, André T. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22 (2): 229–237.
35. Loupakis F, Cremolini C. et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014; 371 (17):1609–1618.
36. Cremolini C, Antoniotti C. et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC [ASCO abstract 3508]. J Clin Oncol. 2019; 37 (15 suppl).
37. Parseghian CM, Loree JM. et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. Ann Oncol. 2019 Feb 1; 30 (2): 243–249. DOI: 10.1093/annonc/mdy509. PMID: 30462160; PMCID: PMC6657008.
38. Cerchiaro E, Squadroni M. et al. Intermittent maintenance treatment with bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a single centre experience [ASCO GI abstract 776]. J Clin Oncol. 2017; 35 (suppl 4S).
39. Chibaudel B, Tournigand C. et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. Eur J Cancer. 2013; 49 (18): 3813–3820.
40. Shitara K, Yamanaka T. et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2019; 30 (2): 259–265.
41. Kidd MT, Wilcox RE. et al. Efficacy of chemotherapy after treatment with regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). JCO 2015; 36 (Suppl 3S): Abstract 678.
42. Marks EI, Tan C. et al. Regorafenib with a fluoropyrimidine for metastatic colorectal cancer after progression on multiple 5-FU-containing combination therapies and regorafenib monotherapy. Cancer Biol Ther 2015; 16 (12): 1710–1719.
43. Lu CY, Yeh YS. et al. FOLFIRI and regorafenib combination therapy with dose escalation of irinotecan as fourth-line treatment for patients with metastatic colon cancer according to UGT1A1 genotyping. Onco Targets Ther 2014; 7: 2143–2146.
44. Napolitano S, Martini G. et al. Primary and acquired resistance of colorectal cancer to anti-EGFR monoclonal antibody can be overcome by combined treatment of regorafenib with cetuximab. Clin Cancer Res 2015; 21 (13): 2975–2983.
45. Vogel A, Hofheinz RD. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer–Beyond first and second line combination therapies. Cancer Treatment Reviews 2017; 59: 54–60. http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.0070305–7372
46. Трякин АА, Федянин МЮ, и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли 2019; 9 (4): 59–69.
Tryakin AA, Fedyanin MJ, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of the effectiveness of immunotherapy. Malignant tumors 2019; 9 (4): 59–69.
47. Eng C, Kim TW. et al; IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2019; 20 (6): 849–861.
48. Tai CC, Chen WS. et al. Comparing late-line treatment sequence of regorafenib and reduced-intensity FOLFOXIRI for refractory metastatic colorectal cancer. Am J Clin Oncol. 2020; 43 (1): 28–34.
49. Артамонова ЕВ. Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID-19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?). Медицинский алфавит: диагностика и онкотерапия 2020; 29: 3–9.
Artamonova EV. Late lines of therapy for metastatic colorectal cancer in the setting of COVID-19: start cannot be delayed (where to put the comma?). Medical alphabet: diagnostics and oncotherapy 2020; 29: 3–9.
50. Hu Z, Li Z. et al. Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases. Nature Genetics 2020; 52: 701–8.
51. Bertucci F, Finetti P. et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and metastases in breast cancer. Oncotarget 2016; 7 (19): 27208–19.

Статья поступила / Received 18.05.21
Получена после рецензирования / Revised 27.05.21
Принята в печать / Accepted: 05.06.21

Сведения об авторах

Пылев Андрей Львович, *к.м.н., главный врач федеральной сети клиник экспертной онкологии «Евроонко»*[1]*. E-mail: pylev@mail.ru. ORCID: 0000–0002–8525–2906*

Жандарова Анна Александровна, *зав/ онкологическим отделением клиники «Евроонко»*[1]*. E-mail: zhandarova@euroonco.ru. ORCID: 0000–0003–1696–9097*

Романов Денис Сергеевич, *к.м.н., заместитель ген. директора по научной деятельности федеральной сети клиник экспертной онкологии «Евроонко»*[1]*, зав. радиологическим отделением*[2]*. E-mail: romanovronc@gmail.com. ORCID: 0000–0003–3942–4102*

Лисовой Вячеслав Анатольевич, *врач-онколог клиники «Евроонко»*[1]*. E-mail: viachaslau.lisavy@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0384–0596*

[1]*ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва*
[2]*ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“», Москва*

Автор для переписки: *Романов Денис Сергеевич. E-mail: romanovronc@gmail.com*

About authors

Pylev Andrey L., *PhD Med, chief physician of Federal Network of Expert Oncology Clinics 'Euroonco'*[1]*. E-mail: pylev@mail.ru. ORCID: 0000–0002–8525–2906*

Zhandarova Anna A., *head of Oncology Dept of 'Euroonco' clinic*[1]*. E-mail: zhandarova@euroonco.ru. ORCID: 0000–0003–1696–9097*

Romanov Denis S., *PhD Med, deputy CEO for scientific activities of Federal Network of Expert Oncology Clinics 'Euroonco'*[1]*, head of Radiological Dept*[2]*. E-mail: romanovronc@gmail.com. ORCID: 0000–0003–3942–4102*

Lisovoy Vyacheslav A., *oncologist at 'Euroonco' clinic*[1]*. E-mail: viachaslau.lisavy@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0384–0596*

[1]*Centre for Innovative Medical Technologies, Moscow*
[2]*Central Clinical Hospital 'Russian Railways – Medicine', Moscow, Russia*

Corresponding author: *Romanov Denis S. E-mail: romanovronc@gmail.com*

Для цитирования: Пылев А.Л., Жандарова А.А., Романов Д.С., Лисовой В.А. Место регорафениба в лечении больных метастатическим колоректальным раком: когда все варианты исчерпаны? Или в третьей линии? *Медицинский алфавит.* 2021; (19):30–35. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-30-35

For citation: Pylev A.L., Zhandarova A.A., Romanov D.S., Lisovoy V.A. Place of regorafenib in treatment of patients with metastatic colorectal cancer: when are all options exhausted? Or in third line? *Medical alphabet.* 2021; (19):30–35. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-30-35

10.33667/2078-5631-2021-19-36-40

Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных раком почки

А. В. Алясова[1], К. Н. Конторщикова[1,3], З. В. Амоев[2], Е. А. Фарафонтова[1,3], Т. Н. Горшкова[2], М. М. Конторщиков[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород
[2]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород
[3]Институт биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. *Оценить состояние процессов липопероксидации у больных раком почки во взаимосвязи с клиническими факторами прогноза заболевания и на фоне проведения оперативного вмешательства.*

Материал и методы. *Для проведения исследования использованы образцы плазмы крови 300 больных раком почки T1–4N0–1M0–1, полученные до проведения оперативного вмешательства и через 8–9 дней после операции. Окислительный стресс оценивали по интенсивности свободнорадикальных процессов методом индуцированной биохемилюминесценции на аппарате биохемилюминометр БХЛ-07 (ООО «Медозонс», Россия), активность процессов липопероксидации – по накоплению в плазме крови начальных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и конечных – оснований Шиффа (ОШ) по методу И. А. Волчегорского с соавт. (1989). Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программ Statistica 12 и Microsoft Office Exel 2010.*

Результаты. *У больных раком почки наблюдалось снижение уровня ДК, возрастание ОШ и соотношения ОШ / (ДК+ТК), по сравнению с контролем ($p \le 0,05$), на фоне истощения ресурсов антиоксидантной системы защиты. Содержание ДК не отличалось от нормы при размерах первичной опухоли почки pT1–pT2 и снижалось ($p \le 0,05$) в случаях наличия опухоли pT3–pT4. Одновременно имело место возрастание содержания ОШ ($p \le 0,05$). У больных, имевших тромбы в системе нижней полой вены, наблюдалось снижение уровня ДК ($p \le 0,05$), уровень ОШ не отличался от показателей здоровых лиц. В послеоперационном периоде отмечалось повышение содержания ДК ($p \le 0,05$) и снижался коэффициент ОШ / (ДК+ТК) ($p \le 0,05$) по сравнению с исходным уровнем.*

Заключение. *Рак почки сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления на фоне истощении ресурсов антиоксидантной системы защиты. Изменения проантиоксидантного звена гомеостаза взаимосвязаны с размером первичной опухоли и наличием опухолевого тромба. В послеоперационном периоде активность процессов свободнорадикального окисления в организме больных снижается.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *рак почки, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with kidney cancer

A. V. Alyasova[1], K. N. Kontorshchikova[1,3], Z. V. Amoev[2], E. A. Farafontova[3], T. N. Gorshkova[2], M. M. Kontorshchikov[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
[2]Privolzhsky District Medical Centre, Nizhni Novgorod, Russia
[3]Nizhni Novgorod State University n.a. N. I. Lobachevsky, Nizhni Novgorod, Russia

SUMMARY

Purpose of the study: *to assess the state of lipid peroxidation processes in patients with kidney cancer in relation to the clinical factors of the prognosis of the disease and against the background of surgical intervention.*

Material and methods. *For the study, we used blood plasma samples from 300 patients with kidney cancer T1–4N0–1M0–1, obtained before surgery and 8–9 days after surgery. Oxidative stress was assessed by the intensity of free radical processes by the method of induced biochemiluminescence on the BKhL-07 biochemiluminometer apparatus (Medozons Co., Russia), the activity of lipid peroxidation processes was assessed by the accumulation of initial products in the blood plasma – diene conjugates (DC), triene conjugates (TC) and final Schiff bases (OSh) according to I. A. Volchegorsky et al. method. (1989). Statistical processing of the results was carried out using Statistica 12 and Microsoft Office Excel 2010 programs.*

Results. *In patients with kidney cancer, there was a decrease in the level of DC, an increase in OSh and the ratio of Osh / (DC + TC) compared with the control ($p \le 0.05$), against the background of depletion of the resources of the antioxidant defense system. The content of DC did not differ from the norm with the size of the primary tumor of the kidney pT1–pT2 and decreased ($p \le 0.05$) in the case of the presence of the tumor pT3–pT4. At the same time, there was an increase in the OSh content ($p \le 0.05$). In patients with thrombi in the inferior vena cava system, a decrease in the level of DC was observed ($p \le 0.05$), the OSh level did not differ from that of healthy individuals. In the postoperative period, there was an increase in the content of DC ($p \le 0.05$) and a decrease in the Osh / (DC + TC) coefficient ($p \le 0.05$) compared with the initial level.*

Conclusion. *Kidney cancer is accompanied by the activation of free radical oxidation processes against the background of depletion of the resources of the antioxidant defense system. Changes in the pro-antioxidant homeostasis are interrelated with the size of the primary tumor and the presence of a tumor thrombus. In the postoperative period, the activity of free radical oxidation processes in the patient's body decreases.*

KEY WORDS: *kidney cancer, lipid peroxidation, antioxidant defense system.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Введение

В настоящее время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития окислительного стресса является чрезвычайно актуальной для медицинской науки, так как затрагивает значительное количество патологий [1]. Участие продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе различных заболеваний дает возможность предположить общий механизм повреждающего действия продуктов ПОЛ на клетки и ткани. Впервые гипотезу о том, что вызванные свободными радикалами повреждения играют решающую роль в возникновении и развитии злокачественных новообразований, высказал Н. М. Эммануэль (1976). Активация процессов ПОЛ в биологических жидкостях выявлена у больных раком желудка [2], молочной железы [3], легкого [4], почки [5], эндометрия [6]. В эксперименте на клеточной культуре показано, что жизнеспособность опухолевых клеток светлоклеточной карциномы, в отличие от доброкачественных эпителиальных клеток почек, зависит от биосинтеза глутатиона и глутатионпероксидаз, необходимых для удаления клеточных гидропероксидов [7]. Однако в доступной нам литературе имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению ПОЛ и антиоксидантной системы защиты (АСЗ) у больных заболеваниями почек, в том числе раком почки.

Цель исследования

Оценить состояние процессов липопероксидации у больных раком почки во взаимосвязи с клиническими факторами прогноза заболевания и на фоне проведения оперативного вмешательства.

Материал и методы

Для проведения исследования использованы образцы плазмы крови 300 больных светлоклеточным раком почки T1–4N0–1M0–1 (средний возраст 55 лет), полученные до проведения оперативного вмешательства и через 8–9 дней после операции. У 38 % больных (114/300) новообразование почки соответствовало T1, у 13 % (40/300) – T2, у 37 % (108/300) – T3, у 12 % (38/300) – T4. Наличие тромбоза в системе нижней полой вены (СНПВ) было выявлено у 12,7 % больных (38/300). Объемы диагностики и лечения больных раком почки соответствовали рекомендуемым алгоритмам по диагностике и лечению злокачественных новообразований, утвержденным Минздравом России. Диагноз светлоклеточного рака почки у всех пациентов подтвержден гистологически. Оперативное вмешательство в объеме нефрэктомии или резекции почки было выполнено в 78,3 % случаев (235/300). Контролем служили образцы плазмы крови 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено этическим комитетом Приволжского окружного медицинского центра. От каждого пациента получено информированное согласие.

Окислительный стресс оценивали по интенсивности свободнорадикальных процессов методом индуцированной биохемилюминесценции (разработка Е. И. Кузьминой и соавт., 1983) на аппарате «Биохемилюминометр БХЛ-07 (ООО «Медозонс», Россия), сопряженном с компьютером в диалоговом режиме с учетом следующих параметров: tg(–2α) – показатель, характеризующий скорость спада процессов свободнорадикального окисления в плазме; I_{max} (mv) – максимальная интенсивность свечения, показывающая потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению липидов, S – светосумма (за 30 с), отражающая содержание в плазме радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления, обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы, Z – отношение показателя S к I_{max}, характеризует активность антиоксидантной системы защиты.

Интенсивность процессов липопероксидации определяли по накоплению в плазме крови уровней молекулярных продуктов: начальных – диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), конечных – оснований Шиффа (ОШ) по методу И. А. Волчегорского с соавт. (1989). Концентрацию продуктов ПОЛ выражали в единицах оптической плотности. Подсчитывали коэффициент ОШ / ДК + ТК, позволяющий косвенно судить о преобладании в организме конечных или начальных продуктов ПОЛ и, таким образом, о направленности процесса.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в операционной системе Windows 10 с использованием программ Statistica 12 и Microsoft Office Exel 2010. Для проверки гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению применяли критерий Шапиро–Уилка. Определяли среднее арифметическое M и ошибку среднего квадратического отклонения m, для оценки существенности различий двух выборок использовали критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

У больных раком почки имело место статистически значимое, по сравнению с контролем, снижение уровня ДК – в 1,4 раза ($p \leq 0{,}05$), возрастание ОШ – в 2,17 раза ($p \leq 0{,}05$) и соотношения ОШ / (ДК + ТК) – в 3,95 раза ($p \leq 0{,}05$), что свидетельствовало о накоплении в плазме крови конечных продуктов липопероксидации. Низкий уровень первичных продуктов ПОЛ может являться результатом устойчивости опухолевой ткани к инициаторам перекисного стресса и модификации функционирования ферментативных систем, регулирующих свободнорадикальное окисление липидов. Повышение уровня ОШ является адаптивным процессом, направленным на выведение из клеток более токсичных метаболитов – ДК. Одновременно у больных наблюдалось увеличение показателя S в 1,95 раза ($p \leq 0{,}05$), I_{max} – в 1,32 раза ($p \leq 0{,}05$) по сравнению с группой здоровых лиц (*табл. 1*), что свидетельствовало об активации свободнорадикального окисления.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных раком почки и здоровых лиц

Группы	Показатель							
	tg(–2α), отн. Ед.	I_{max}, mv	S, mv	Z, отн. Ед.	ОШ / (ДК + ТК), отн. ед.	ДК, ед. опт. пл.	ТК, ед. опт. пл.	ОШ, ед. опт. пл.
Рак почки, *n* = 300	295,92 ± 55,40	985,91 ± 68,40*	5786,45 ± 232,70*	5,73 ± 0,63*	83,21 ± 23,83*	0,15 ± 0,02*	0,05 ± 0,02	15,81 ± 2,91*
Контроль, *n* = 30	362,00 ± 58,91	744,20 ± 76,82	2954,31 ± 343,80	4,0 0± 0,40	21,05 ± 18,81	0,21 ± 0,03	0,08 ± 0,03	7,27 ± 2,58

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных раком почки во взаимосвязи с размером первичного очага

Размер опухоли	Показатель							
	tg(–2α), отн. Ед.	I_{max}, mv	S, mv	Z, отн. Ед.	ОШ / (ДК + ТК), отн. ед.	ДК, ед. опт. пл.	ТК, ед. опт. пл.	ОШ, ед. опт. пл.
pT1, *n* = 114	292,59 ± 59,96	997,78 ± 82,46*	5940,08 ± 134,68*	5,68 ± 1,13*	63,66 ± 13,84*	0,16 ± 0,03	0,04 ± 0,02	13,20 ± 2,46*
pT2, *n* = 40	311,61 ± 47,87	959,98 ± 55,60*	5496,19 ± 375,58*	5,56 ± 0,41*	79,12 ± 29,06*	0,18 ± 0,02	0,05 ± 0,02	14,34 ± 3,63*
pT3, *n* = 108	303,06 ± 38,21	941,23 ± 70,16*	5459,08 ± 261,27*	5,97 ± 0,91*	85,55 ± 22,36*	0,14 ± 0,02*	0,04 ± 0,01	15,95 ± 3,90*
pT4, *n* = 38	297,33 ± 50,91	983,0 ± 66,34*	6025,33 ± 324,07*	6,07 ± 0,62*	119,31 ± 17,54*,#1–4	0,15 ± 0,01*	0,05 ± 0,02	22,06 ± 3,41*, #1–4
Контроль, *n* = 30	362,0 ± 58,91	744,20 ± 76,82	2954,31 ± 343,8	4,0 ± 0,40	21,05 ± 18,81	0,21 ± 0,03	0,08 ± 0,03	7,27 ± 2,58

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$); # – различия между группами статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Повышения tg(–2α), по сравнению контролем, не наблюдалось, напротив, прослеживалась тенденция к снижению этого показателя, что свидетельствовало об истощении ресурсов АСЗ и невозможности в полной мере тормозить возросший уровень процессов липопероксидации. На это же указывало повышение показателя Z в 1,4 раза ($\leq 0,05$) в группе рака почки. Накопление в плазме крови больных конечных продуктов ОШ, не подвергающихся дальнейшему окислению, в условиях недостаточной активации компонентов АСЗ свидетельствовало о развитии у пациентов состояния пероксидного стресса. Индивидуальный анализ показателей АСЗ и ПОЛ выявил подобные нарушения у всех обследованных больных, независимо от стадии заболевания, до начала проведения противоопухолевого лечения. Полученные данные согласуются с результатами других исследований особенностей перекисного звена гомеостаза при иных злокачественных новообразованиях [3]. Однако частота встречаемости состояния пероксидного стресса, например, у больных раком молочной железы, наблюдалась значительно реже – в 44 % случаев, что может быть связано с особенностями течения опухолевого процесса. В литературе [8] имеются сведения, что почки чрезвычайно чувствительны к повреждению, вызванному активацией процессов липопероксидации, возможно, из-за большого количества длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в их липидном составе. Окислительный стресс, в свою очередь, может вызывать или ускорять прогрессирование сопутствующих заболеваний органа и их осложнений, в том числе острой почечной недостаточности или хронической болезни почек.

По данным литературы, размер первичного новообразования (Т) оказывает независимое влияние на прогноз заболевания не только в условиях отсутствия отдаленных метастазов, но и при их наличии [9]. В нашем исследовании для большинства исследуемых показателей, характеризующих ПОЛ и АСЗ, статистически значимых различий у больных, имеющих различные размеры первичной опухоли, не отмечено (*табл. 2*).

Выявленные нарушения отражали общие закономерности, характерные для заболевания – активацию процессов липопероксидации на фоне недостаточности функционирования АСЗ, неспособной подавить избыточное образование продуктов ПОЛ в условиях опухолевого роста. Однако если при размерах опухоли почки, соответствующих pT1–pT2, содержание ДК не отличалось от показателя здоровых лиц, то у пациентов с pT3–pT4 – опухолями наблюдалось уменьшение содержания начальных продуктов ПОЛ ниже уровня нормы ($p \leq 0,05$). Другие исследователи [5], напротив, отметили увеличение содержания ДК в плазме крови у больных местнораспространенным раком почки по сравнению с группой здоровых лиц, что возможно, связано с различиями в методологии выполнения исследований.

Одновременно наблюдалось повышение уровня ОШ, содержание которых при опухолях pT4 было в 1,67 раза ($p \leq 0,05$) выше, чем в случаях pT1. Подтверждением накопления конечных продуктов ПОЛ в этой группе являлось возрастание коэффициента ОШ / (ДК + ТК) в 1,87 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями лиц с новообразованиями, оцениваемыми как pT1. Преобладание в плазме крови больных с опухолями pT4 содержания ОШ, повреждающих мембраны клеток, нарушающих

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных раком почки во взаимосвязи с наличием тромба в системе нижней полой вены

Группы	Показатель							
	tg(–2α), отн. Ед.	I_{max}, mv	S, mv	Z, отн. Ед.	ОШ / (ДК + ТК), отн. ед.	ДК, ед. опт. пл.	ТК, ед. опт. пл.	ОШ, ед. опт. пл.
Наличие тромба, *n* = 38	284,76 ± 71,75	920,46 ± 109,40	5635,96 ± 302,27*	5,73 ± 0,84	73,88 ± 22,91*	0,12 ± 0,02*	0,05 ± 0,02	13,47 ± 3,66
Отсутствие тромба, *n* = 262	292,18 ± 38,02	1038,95 ± 43,17*	5950,65 ± 158,84*	5,64 ± 0,51	89,45 ± 29,27*	0,17 ± 0,01#	0,05 ± 0,02	16,97 ± 2,59*
Контроль, *n* = 30	362,00 ± 58,91	744,20 ± 76,82	2954,31 ± 343,80	4,00 ± 0,40	21,05 ± 18,81	0,21 ± 0,03	0,08 ± 0,03	7,27 ± 2,58

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \le 0,05$); # – различия между группами статистически значимы ($p \le 0,05$).

Таблица 4

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных раком почки до и после оперативного вмешательства

Группы	Показатель							
	tg(–2α), отн. Ед.	I_{max}, mv	S, mv	Z, отн. Ед.	ОШ / (ДК + ТК), отн. ед.	ДК, ед. опт. пл.	ТК, ед. опт. пл.	ОШ, ед. опт. пл.
До операции, *n* = 235	328,00 ± 39,56	1087,01 ± 84,52*	5829,56 ± 254,78*	5,84 ± 0,58*	94,54 ± 16,42*	0,15 ± 0,02*	0,04 ± 0,02	14,95 ± 2,96*
После операции, *n* = 235	224,21 ± 35,48*,#	804,83 ± 79,32#	3527,38 ± 326,87#	4,35 ± 0,42#	50,63 ± 17,35#	0,19 ± 0,01#	0,07 ± 0,01	13,66 ± 2,52*
Контроль, *n* = 30	362,00 ± 58,91	744,20 ± 76,82	2954,31 ± 343,80	4,00 ± 0,40	21,05 ± 18,81	0,21 ± 0,03	0,08 ± 0,03	7,27 ± 2,58

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p \le 0,05$); # – различия между группами статистически значимы ($p \le 0,05$).

работу мембраносвязанных ферментов, ограничивающих поступление в нормальные, неизмененные клетки эндогенных антиоксидантов, способствует нарастанию симптомов эндогенной интоксикации, что, в свою очередь, взаимосвязано с ухудшением прогноза заболевания.

Поскольку одним из независимых клинических факторов прогноза, ассоциированных с высоким риском развития отдаленных метастазов, является наличие опухолевого тромба в СНПВ [10, 11], представлялось целесообразным оценить состояние ПОЛ и АСЗ в зависимости от его наличия. Проведенные исследования показали, что у больных, имевших тромбы в СНПВ, наблюдалось статистически значимое снижение уровня ДК по сравнению с группой контроля в 1,75 раза ($p \le 0,05$) и по сравнению с группой лиц, не имевших тромбов в СНПВ,– в 1,41 раза ($p \le 0,05$) (*табл. 3*).

Содержание ОШ в обеих группах статистически значимо не отличалось, однако прослеживалась тенденция к повышению концентрации ОШ и величины коэффициента ОШ / (ДК + ТК) у лиц, не имевших тромбов в СНПВ. В этой же группе уровень ОШ в плазме крови больных был статистически значимо выше, чем в контроле, а при наличии опухолевого тромба не отличался от показателей здоровых лиц ($p > 0,05$).

Величина I_{max} у этих пациентов была в 1,39 раза ($p \le 0,05$) выше, чем в контрольной группе. Напротив, у лиц, имевших опухолевые тромбы, величина I_{max} не отличалась ($p \le 0,05$) от показателя в контроле, указывая на уменьшение потенциальной способности биологического объекта к свободнорадикальному окислению. Представленные данные свидетельствовали, что наличие тромба в СНПВ сопровождается не только угнетением АСЗ, характерной для опухолевого роста. Истощение количества субстратов для реализации процессов ПОЛ, возможно, взаимосвязано с ухудшением прогноза заболевания.

Проанализировано влияние на показатели ПОЛ и АСЗ хирургического вмешательства. В послеоперационном периоде (9-й день после операции) наблюдались увеличение концентрации ДК ($p \le 0,05$ с исходным уровнем) и их нормализация ($p > 0,05$) по сравнению с контролем) (*табл. 4*).

Повышение содержания ДК, по сравнению с предоперационным уровнем, у больных раком почки наблюдали также другие исследователи [6]. Величина коэффициента ОШ / (ДК + ТК) статистически значимо не отличалась от показателя контрольной группы и была в 1,86 раза ниже, чем в предоперационном периоде ($p \le 0,05$). Одновременно имело место снижение величины I_{max} в 1,35 раза ($p \le 0,05$) и S – в 1,65 раза ($p \le 0,05$). Полученные данные свидетельствовали об ограничении активности процессов свободнорадикального окисления, по сравнению с исходным уровнем в условиях опухолевого роста, в организме больных в послеоперационном периоде. Однако к этому моменту времени не наблюдалось восстановления активности АСЗ, что, вероятно, связано не только с повышенным расходованием компонентов АСЗ в связи с высокой активностью процессов липопероксидации в первые дни после операции, но и с кровопотерей [12]. Величина tg(–2α) была ниже не только соответствующего показателя в группе контроля в 1,6 раза ($p \le 0,05$), но и ее исходного значения – в 1,46 раза ($p \le 0,05$). Об уменьшении функциональных резервов АСЗ свидетельствовало и уменьшение величины Z, не отличающейся ($p > 0,05$) в послеоперационный период от показателя в норме и снижающейся в 1,34 раза ($p \le 0,05$) относительно исходного уровня.

Заключение

Таким образом, развитие рака почки сопровождается снижением концентрации диеновых коньюгатов и повышением содержания оснований Шиффа на фоне истощения ресурсов антиоксидантной системы защиты, неспособной в полной мере тормозить возросший уровень процессов липопероксидации. Выявлены взаимосвязи показателей липопероксидации и антиоксидантной системы защиты с размером первичной опухоли и наличием опухолевого тромба. Выполнение оперативного вмешательства сопровождается снижением активности процессов свободнорадикального окисления в организме больных в послеоперационном периоде на фоне снижения активности антиоксидантной системы защиты.

Список литературы / References

1. *Колесникова Л. И., Даренская М. А., Колесников С. И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (4): 16–29. https://doi.org/ 10.20538/1682–0363–2017–4–16–29*

   Kolesnikova L. I., Darenskaya M. A., Kolesnikov S. I. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16 (4): 16–29. https://doi.org/ 10.20538 / 1682–0363–2017–4–16–29

2. *Смирнова О. В., Цуканов В. В., Модестов А. А., Синяков А. А., Москаленко О. Л., Елманова Н. Г., Овчаренко Е. С., Титова Н. М. Промежуточная оценка результатов клинического исследования закономерностей изменений процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при раке желудка. Фарматека, 2019; 26 (12): 50–55. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca*

   Smirnova O. V., Tsukanov V. V., Modestov A. A., Sinyakov A. A., Moskalenko O. L., Elmanova N. G., Ovcharenko E. S., Titova N. M. Interim assessment of the results of a clinical study of the patterns of changes in the processes of lipid peroxidation – antioxidant protection in gastric cancer. Pharmateca, 2019; 26 (12): 50–55. https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca

3. *Конторщикова К. Н., Алясова А. В., Новиков В. В. Возможности использования озонотерапии в онкологической клинике. Биорадикалы и антиоксиданты. 2020; 7 (3): 158–174. https://ozonetherapy.ru/wp-content/uploads/2021/04/t7n3.pdf*

   Kontorshchikova K. N., Alyasova A. V., Novikov V. V. Opportunities for using ozone therapy in cancer clinic. Bioradicals and antioxidants. 2020; 7 (3): 158–174. https://ozonetherapy.ru/wp-content/uploads/2021/04/t7n3.pdf

4. *Бельская Л. В., Косенок В. К., Массард Ж. Система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты слюны при раке легкого. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (9): 530–535. http://dx.doi.org/10.18821/0869–2084–2018–63–9–530–537*

   Belskaya L. V., Kosenok V. K., Massard J. System of lipid peroxidation and antioxidant protection of saliva in lung cancer. Clinical laboratory diagnostics. 2018; 63 (9): 530–535. http://dx.doi.org/10.18821/0869–2084–2018–63–9–530–537

5. *Герасименко М. Н., Зуков Р. А., Титова Н. М., Дыхно Ю. А., Модестов А. А., Попов Д. В. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5 (53): 39–43.*

   Gerasimenko M. N., Zukov R. A., Titova N. M., Dykhno Yu.A., Modestov A. A., Popov D. V. Antioxidant system and markers of oxidative stress in kidney cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012; 5 (53): 39–43

6. *Pejić S., Todorović A., Stojiljković V., Kasapović J., Pajović S. B. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrium of patients with polyps, myoma, hyperplasia and adenocarcinoma. Reprod Biol Endocrinol. 2009 Dec 23; 7: 149. http://dx.doi.org/ 10.1186/1477–7827–7–149.*

7. *Miess H., Dankworth B., Gouw A. M., Rosenfeldt M., Schmitz W., Jiang M., Saunders B., Howell M., Downward J., Felsher D. W., Peck B., Schulze A.. The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma Oncogene. 2018 October 4; 37 (40): 5435–5450. DOI: 10.1038/s41388–018–0315-z.*

8. *Harun H. Lipid Peroxidation: Aging Kidney [Online First], Intech Open, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.95801. Available from: https://www.intechopen.com/online-first/lipid-peroxidation-aging-kidney*

9. *Di Natale R. G., Xie W., Becerra M. F., et al. The Association between small primary tumor size and prognosis in metastatic renal cell carcinoma: insights from two independent cohorts of patients who underwent cytoreductive nephrectomy. Eur Urol Oncol. 2020; 3 (1): 47–56. http://dx.doi.org/10.1016/j.euo.2019.10.002*

10. *Serena G., Gonzalez J., Gaynor J. J., et al. Pulmonary tumor embolization as early manifestation in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: Perioperative management and outcomes. J Card Surg. 2019; 34 (10): 1018–1023. http://dx.doi.org/10.1111/jocs.14182.*

11. *Manso M., Pacheco-Figueiredo L., Santos-Silva A., et al. Renal cell carcinoma with venous thrombus: should surgery be offered when metastasis is present at diagnosis? Urol Int. 2018; 101 (4): 387–390. http://dx.doi.org/10.1159/000493510*

12. *Афанасьева А. Н., Афанасьев С. Г., Ли А. А., Тузиков С. А., Авдеев С. В., Евтушенко В. А., Удут В. В. Влияние интраоперационной лучевой терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных раком желудка в послеоперационном периоде. Сибирский онкологический журнал. 2007; 4 (24): 12–18.*

    Afanasyeva A. N., Afanasyev S. G., Li A. A., Tuzikov S. A., Avdeev S. V., Evtushenko V. A., Udut V. V. Influence of intraoperative radiation therapy on lipid peroxidation and antioxidant potential of blood serum of patients with gastric cancer in the postoperative period. Siberian Journal of Oncology. 2007; 4 (24): 12–18.

Статья поступила / Received: 10.02.21
Получена после рецензирования / Revised: 19.03.21
Принята в печать / Accepted: 31.05.21

Сведения об авторах

Алясова Анна Валерьевна, *д.м.н., проф. кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики[1]. E-mail: alyasovaav68@mail.ru. ORCID: 0000–0003–2621–0359*

Конторщикова Клавдия Николаевна, *д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики[1], проф. кафедры молекулярной биологии и иммунологии[3]. E-mail: kontkn@mail.ru. ORCID: 0000–0001–8345–9359*

Амоев Зураб Владимирович, *к.м.н., врач урологического отделения № 2 клинической больницы № 1[2]. E-mail: amoev_82@mail.ru. ORCID: 0000–0003–3510–4611*

Фарафонтова Екатерина Александровна, *магистр кафедры молекулярной биологии и иммунологии[3]. E-mail: ekaterina_farafontova@mail.ru. ORCID: 0000–0001–7940–0880*

Горшкова Татьяна Николаевна, *зав. клинической лабораторией клинической больницы № 1[2]. E-mail: lab@pomc.ru*

Конторщиков Михаил Михайлович, *студент IV курса лечебного факультета[1]. E-mail: palkin2608@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0262–5448*

[1]*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород*
[2]*ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород*
[3]*Институт биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород*

Автор для переписки: Анна Валерьевна Алясова. E-mail: alyasovaav68@mail.ru

About authors

Alyasova Anna V., *DM Sci, professor at Dept of Oncology, Radiation Therapy and Radiological Diagnostics[1]. E-mail: alyasovaav68@mail.ru. ORCID: 0000–0003–2621–0359*

Kontorshchikova Klavdia N., *doctor of Bio Sci, professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics[1], professor at Dept of Molecular Biology and Immunology[3]. E-mail: kontkn@mail.ru. ORCID: 0000–0001–8345–9359*

Amoev Zurab V., *PhD Med, physician of Urological Dept No. 2 of Clinical Hospital No. 1[2]. E-mail: amoev_82@mail.ru. ORCID: 0000–0003–3510–4611*

Farafontova Ekaterina A., *master of Dept of Molecular Biology and Immunology[3]. E-mail: ekaterina_farafontova@mail.ru. ORCID: 0000–0001–7940–0880*

Gorshkova Tatiana N., *head of Clinical Laboratory of Clinical Hospital No. 1[2]. E-mail: lab@pomc.ru*

Kontorshchikov Mikhail M., *4th year student of Medical Faculty[1]. E-mail: palkin2608@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0262–5448*

[1]*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

[2]*Privolzhsky District Medical Centre, Nizhni Novgorod, Russia*

[3]*Nizhni Novgorod State University n.a. N. I. Lobachevsky, Nizhni Novgorod, Russia*

Corresponding author: *Anna V. Alyasova. E-mail: alyasovaav68@mail.ru*

Для цитирования: Алясова А. В., Конторщикова К. Н., Амоев З. В., Фарафонтова Е. К., Горшкова Т. Н., Конторщиков М. М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных раком почки. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):36–40. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-36-40

For citation: Alyasova A. V., Kontorshchikova K. N., Amoev Z. V., Farafontova E. A., Gorshkova T. N., Kontorshchikov M. M. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with kidney cancer. *Medical alphabet.* 2021; (19):36–40. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-36-40

10.33667/2078-5631-2021-19-41-48

Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы

П.Г. Лабазанова[1], М.В. Буданова[1], И.И. Бурдина[1], С.Б. Запирова[1], М.Л. Мазо[1,2], С.Ю. Микушин[1,2], С.П. Прокопенко[1,2], Н.И. Рожкова[1,2]

[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва
[2]Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

«Маммографическая плотность» (МП) – понятие, вошедшее в медицинскую практику с 2017 года как маркер фактора риска рака молочной железы (РМЖ) согласно 1-й версии международной классификации NCCN2017 года Breast Cancer Risk Reduction (National Comprehensive Cancer Network). Термин отражает степень выраженности доброкачественной диффузной дисплазии молочной железы у женщин пострепродуктивного возраста. МП определяется соотношением стромальной, эпителиальной и жировой тканей. По данным литературы, у молодых женщин высокая МП ограничивает возможности рентгеновской маммографии, снижая ее эффективность при онкомаммоскрининге, приводя к выявлению запущенных форм РМЖ. У женщин пострепродуктивного периода при высокой МП вероятность возникновения РМЖ выше, чем при низкой МП. В этой связи МП представляет особый интерес для изучения ее роли в онкогенезе. Последние молекулярно-генетические исследования различий высокой и низкой МП объясняют основные биологические причины, по которым женщины пострепродуктивного возраста с плотной структурой молочной железы подвергаются более высокому риску развития РМЖ. Цель: выделить факторы, влияющие на взаимосвязь МП с риском развития РМЖ на основании сравнительного анализа молекулярно-генетических исследований и рентгенологических проявлений МП разной степени выраженности, и выявить факторы, способствующие формированию вариантов МП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *маммографическая плотность, рак молочной железы, факторы риска, маркеры рака молочной железы.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer

P.G. Labazanova[1], M.V. Budanova[1], I.I. Burdina[1], S.B. Zapirova[1], M.L. Mazo[1,2], S. Yu. Mikushin[1,2], S.P. Prokopenko[1,2], N.I. Rozhkova[1,2]

[1]Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

'Mammographic density' (MD) is a concept that has entered medical practice since 2017. as a marker of breast cancer risk factor (BC) according to the international classification of NCCN. The term reflects the degree of severity of benign diffuse breast dysplasia in women of post-reproductive age. MD is determined by the ratio of stromal, epithelial, and adipose tissue. According to the literature, in young women, high MD limits the possibilities of X-ray mammography, reducing its effectiveness in oncomammoscreening, leading to the detection of advanced forms of breast cancer. Post-reproductive women with high MD are more likely to develop breast cancer than those with low MD. In this regard, MD is of particular interest for studying its role in oncogenesis. Recent molecular genetic studies of the differences between high and low MD explain the main biological reasons why post-reproductive women with dense breast structure are at a higher risk of developing breast cancer. The aim is to identify the factors that influence the relationship of MD with the risk of developing breast cancer based on a comparative analysis of molecular genetic studies and radiological manifestations of MD of different severity and to identify the factors that contribute to the formation of MD variants.

KEY WORDS: *mammographic density, breast cancer, risk factors, breast cancer markers.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

В России к 2020 году рак молочной железы сохраняет лидерство среди других локализаций с приростом за 10 лет почти на 30% и угрожающей тенденцией «омоложения» на 64% у женщин в возрасте 14–45 лет [1]. Это определило приоритетное место в национальной программе развития онкологической службы [2]. Достижения научного и технического прогресса позволили добиться серьезных успехов в разработке эффективных методов диагностики и лечения рака молочной железы, которые внесли значительный вклад в снижение уровня смертности [2]. Вместе с тем сохраняются ограничения в выявляемости ранних форм РМЖ при высокой маммографической плотности и тенденция к повышению частоты развития РМЖ при этих состояниях. Вследствие этого более 50% женщин старше 40 лет требуют повышенного внимания, так как попадают в группу повышенного риска из-за высокой МП [3].

МП обусловлена фиброгландулярной тканью молочной железы, состоящей из фибробластов, эпителиальных клеток [6] и подразумевает процент плотной ткани от общего объема груди. На маммограммах этот процент МП определяется степенью прохождения рентгеновского излучения через структуры разной плотности ткани [4]. Жировая ткань рентгенологически прозрачна, и рентгеновские лучи беспрепятственно проходят через нее, обусловливая затемнение на маммограмме. Фиброзная и железистая ткань менее проницаемы для рентгеновских лучей и на маммограммах выглядят белыми [5]. Объективным методом оценки МП на маммограмме является международная система визуализации груди BI-RADS – ACR [6]. BI-RADS – ACR делит МП на четыре основные категории (*рис. 1–4*):

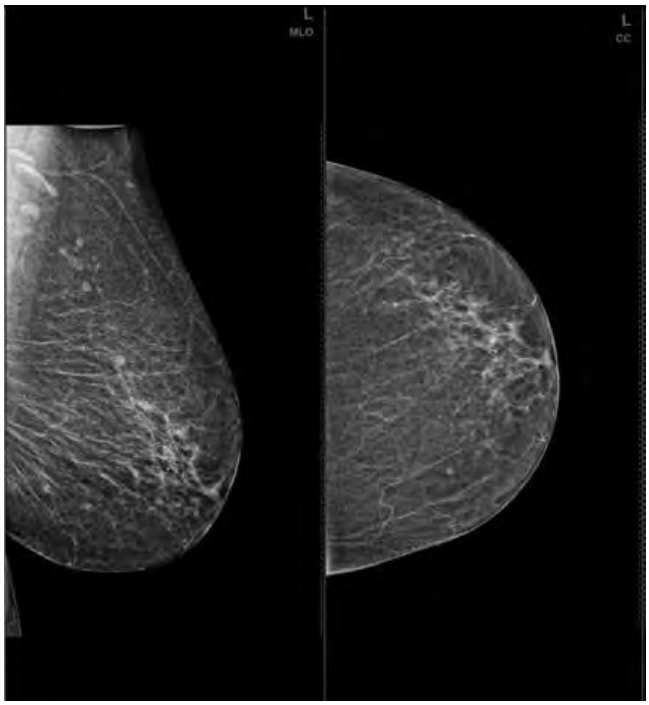


Рисунок 1. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип A – молочная железа представлена жировой плотностью (до 25%).

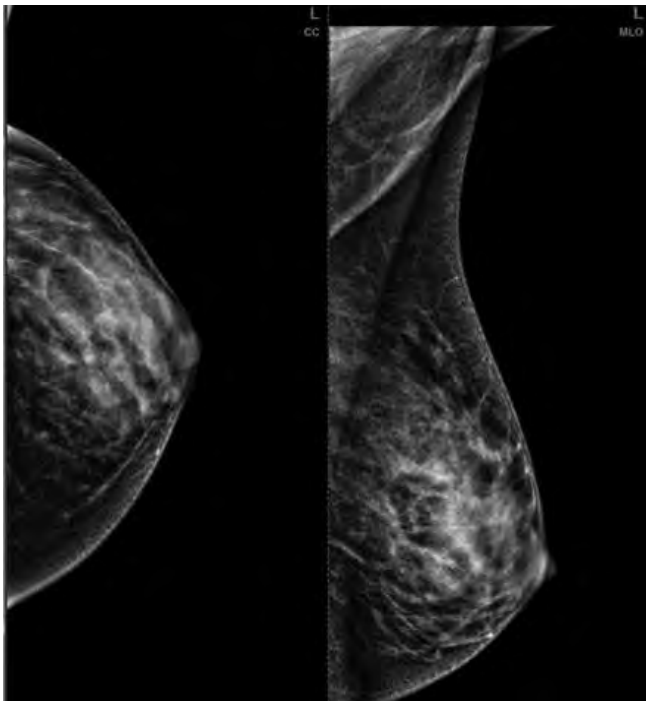


Рисунок 2. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип B – отдельные участки фиброгландулярной (фиброзно-железистой) ткани (25–50%).

Рисунок 3. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип C – молочные железы неоднородной (гетерогенной плотности) либо отдельные участки молочных желез достаточно плотные и могут скрывать небольшие образования (50–75%).

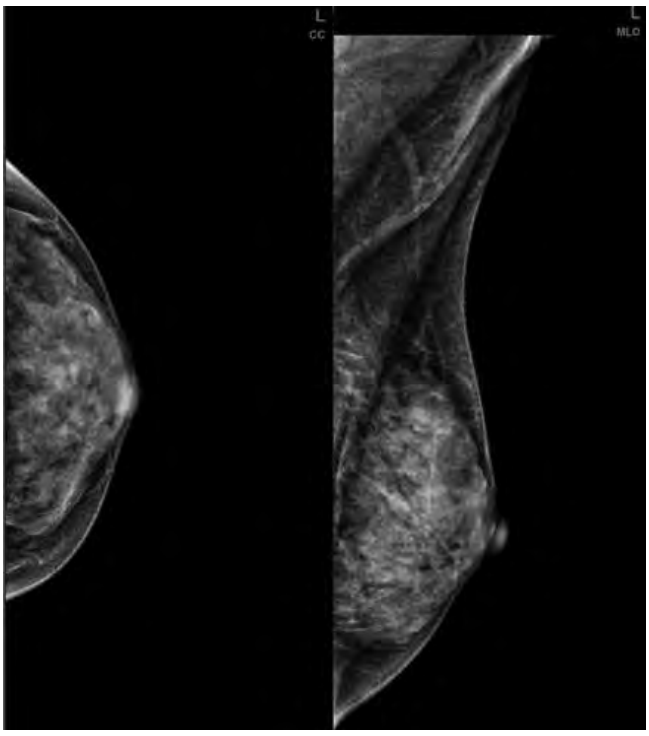


Рисунок 4. R-картина левой молочной железы в двух проекциях. Маммографическая плотность: тип D – очень плотные молочные железы (более 75%).

- A – молочная железа представлена жировой тканью (от 0 до 25%);
- B – отдельные участки фибро-гландулярной (фиброзно-железистой) ткани (25–50%);
- C – молочные железы неоднородной (гетерогенной плотности) либо отдельные участки молочных желез достаточно плотные и могут скрывать небольшие образования (50–75%);
- D – очень плотные молочные железы (более 75%).

Другие методы, используемые для оценки МП, включают автоматические объемные измерения с использованием программного пакета Volpara и Cumulus [9, 10].

Высокая МП несет двойную опасность: с одной стороны, снижает чувствительность скрининговой маммографии, повышая количество пропущенного рентгенонегативного рака, с другой – МП является независимым фактором риска рака молочной железы у возрастных женщин.

Маммография сохраняет лидерство в раннем выявлении РМЖ. Тем не менее она имеет ограничения при обследовании женщин с высокой МП, поскольку чувствительность маммограммы зависит от плотности ткани молочной железы [11]. На маммограмме плотность тканей, формирующих молочную железу, может не отличаться от плотности опухолевого узла, что порождает как ложноположительные, так и ложноотрицательные заключения при интерпретации маммограмм [12].

Kolb с соавт. (2002) провели маммографическое обследование 11 130 больных РМЖ и обнаружили снижение чувствительности маммографии с 78 до 48 % у женщин с высокой плотностью фона [13]. Подтверждают эти данные работы других авторов [15].

По ретроспективным результатам 8-летнего онкомаммоскрининга среди 329 больных РМЖ с категорией МП 2–4-го типа только в 19 % случаев рак был идентифицирован, остальные случаи РМЖ были пропущены [14]. Повторное чтение выявило плотный фон как причину ошибки в 78 % [14]. Эти результаты убедили в необходимости особого внимания при интерпретации маммограмм с высокой МП и тщательного УЗ-дообследования, имеющего преимущества в подобных ситуациях.

Wolfee (1976) одним из первых опубликовал связь повышенной МП с возникновением РМЖ [16, 17], что подтвердили последующие исследователи [18–35, 77].

По данным McCormack с соавт. (2006) [36], авторов многоцентрового метаанализа результатов изучения процентной МП и заболеваемости РМЖ при онкомаммоскрининге, выявлен комбинированный относительный риск рака груди как – 1,79 (1,48–2,16), 2,11 (1,70–2,63), 2,92 (2,49–3,42) и 4,64 (3,64–5,91) для категорий МП 5–24 % (BI-RADS 1), 25–49 % (BI-RADS 2), 50–74 % (BI-RADS 3) и ≥ 75 % (BI-RADS 4) соответственно. Эти данные показывают, что существует статистически достоверная связь между увеличением МП и повышенным риском РМЖ.

Также Бойд с исследователями (2010) подтвердили эту взаимосвязь у трети среди обследованных больных [37].

Учитывая важность фактора высокой МП в онкогенезе РМЖ, идет активная работа по изучению механизмов связи между МП и риском РМЖ. При этом рассматриваются некоторые экологические и генетические факторы, которые формируют МП, влияющую на развитие РМЖ. Также обсуждаются проблемы своевременного обнаружения РМЖ при традиционном маммоскрининге и рассматриваются альтернативные варианты.

По данным А. Д. Каприна и Н. И. Рожковой (2020) [76], МП не столько фактор риска сама по себе, сколько маркер – показатель неблагополучия в молочной железе, который проявляется мастопатиями разного генеза и разной степенью выраженности, Не каждая МП является фактором риска, а только некоторые ее варианты. Согласно клинико-рентгенологической классификации (Н. И. Рожкова, 1985), фиброзно-кистозные мастопатии подразделяются на несколько вариантов: смешанные, с преобладанием фиброзного компонента, кистозного компонента, железистого компонента, а также фиброзклероза с микрокальцинатами. Выраженность этих вариантов мастопатии определяет степень МП и соответствует международной классификации ACR. При повышенной МП более 50 % наибольший риск развития РМЖ вызывает фиброзклероз с микрокальцинатами, так как при этой форме мастопатии при неблагоприятных обстоятельствах наступает процесс эпителиально-мезенхимального перехода [78], в результате которого могут формироваться опухолевые стволовые клетки и фокусы рака *in situ*. В этой связи, несмотря на высокую МП, наилучшим методом в выявлении изменений, сопровождающихся кальцинатами, является рентгеновская маммография, распознающая детали размерами 50 микрон. Раннее выявление и своевременное лечение подобных заболеваний будет профилактикой возможного развития РМЖ.

Факторы, влияющие на маммографическую плотность

Наследственность

Рядом исследований показано, что МП передается по наследству [15, 38]. Так, при сравнении МП среди монозиготных и дизиготных близнецов, после поправок на возраст и дополнительных ковариантов, коэффициент корреляции между МП был примерно в два раза выше у монозиготных (0,63) по сравнению с дизиготными близнецами (0,27) [15].

Аналогичные данные получены в другом исследовании [38], где подтверждены более высокий процент и абсолютная МП у монозиготных близнецов (коэффициент корреляции 0,74) по сравнению с дизиготными близнецами (коэффициент корреляции 0,38) [38].

Эти исследования подчеркивают важность учета генетических компонентов, влияющих на МП. При этом до сих пор неизвестна степень выраженности влияния на наследственный эффект ненаследственных факторов окружающей среды и факторов, связанных с поведением человека [38].

В частности, T. Li, L. Sun с соавт. (2005) обратили внимание на обратно-пропорциональную связь количества родов с процентным содержанием коллагена в ткани молочной железы и МП [39].

Раса и этническая принадлежность

На большом репрезентативном клиническом материале M.G. del Carmen, E. F. Halpern и соавт. (2007) [40], включившем представителей азиатских, европейских,

афроамериканских и других этнических групп, наибольшая МП была обнаружена у азиатских женщин, а самая низкая – у афроамериканок [39].

Также исследования [41] показали, что МП значительно выше у женщин китайской национальности по сравнению с другими этническими группами [42].

При этом связь степени риска РМЖ и МП не изучена в зависимости от расовой и этнической принадлежности [40]. Очевидно, что такие факторы, как диета и воздействие окружающей среды, оказывают значительное влияние на риск развития РМЖ у различных этнических групп.

Диетические пристрастия

В исследовании A. Castello, N. Ascunce и соавт. (2016) [43] женщины с большей зависимостью от западных моделей питания имели более высокую МП по сравнению с женщинами с низкой зависимостью от этой диеты [43].

При обследовании японских женщин в постменопаузе обнаружена достоверная связь между МП и потреблением белков и жиров [44].

Помимо влияния диеты на МП, потребление алкоголя также может влиять на МП. У женщин, потребляющих более семи порций алкоголя в неделю, особенно с ИМТ менее 25 кг/м^2, МП на 17% выше, чем у непьющих [45]. В совокупности эти исследования показали, что диетические факторы могут влиять опосредованно через повышение степени МП на увеличение заболеваемости РМЖ.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и лечение тамоксифеном увеличивают МП [46]. Однако только эстрогеновая терапия не приводит к значительному увеличению МП [46]. Предыдущие отчеты [47, 48] обнаружили положительную корреляцию между МП и ЗГТ, которая подтверждает хорошо изученную взаимосвязь между ЗГТ и риском РМЖ [48].

Было показано, что лечение тамоксифеном, блокирующим рецепторы эстрогена, снижает МП в краткосрочной перспективе, но не в долгосрочной [49].

В исследовании J. Cuzick, J. Warwick с соавт. (2004) участвовали 818 здоровых женщин с высоким риском РМЖ. После 18 месяцев лечения тамоксифеном или плацебо наблюдалось снижение МП на 7,3% в группе тамоксифена по сравнению с уменьшением МП на 3,5% в группе плацебо [49]. Хотя эта тенденция сохранялась после 54 месяцев лечения, в группе, получавшей тамоксифен, наблюдалось снижение МП на 28,2% по сравнению с исходным уровнем, а МП группы плацебо снизилась до 35,3% от исходного уровня. Это исследование продемонстрировало значительное снижение МП в группе тамоксифена благодаря терапии.

Интересно, что в рандомизированном исследовании по профилактике РМЖ женщины, которые получали тамоксифен и имели 10%-ное снижение МП, испытали 63%-ное снижение риска РМЖ, однако у принимавших тамоксифен не было снижения МП менее чем на 10% или не было снижения риска РМЖ [50]. На основании этих результатов был сделан вывод, что 18-месячный режим приема тамоксифена может уменьшить МП, а также снизить риск РМЖ. Взятые вместе, эти результаты позволяют предположить, что ряд факторов, включая расу, генетику, материнство, статус менопаузы, ЗГТ и диету, могут модулировать МП и тем самым могут влиять на риск РМЖ. Однако для подтверждения этих выводов необходимо провести дополнительные исследования.

Доказано, что и другие факторы окружающей среды также могут играть роль в снижении МП.

МП, риск РМЖ и молекулярные подтипы РМЖ

Данные шести исследований показали положительную связь между высокой МП и риском инвазивных опухолей во всех возрастных группах, где самый высокий уровень МП показал двукратное увеличение риска по сравнению со средним уровнем МП [51].

В исследовании K. A. Bertrand, R. M. Tamimi с соавт. (2013) была выявлена достоверная связь между МП и ER – HER 2 – РМЖ у женщин моложе 55 лет по сравнению с группой старше 55 лет [51].

Рецептор HER 2 является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и сверхэкспрессируется примерно в 30% случаев инвазивного РМЖ. Высокая МП тесно связана с опухолями большого размера, пораженными регионарными лимфатическими узлами и ER-опухолями у женщин моложе 55 лет [51]. Это предполагает, что МП потенциально может играть роль в степени агрессивности РМЖ, однако для подтверждения этих наблюдений необходимо провести более репрезентативные исследования [51].

При обследовании 733 женщин с инвазивным РМЖ [52] была выявлена более высокая ассоциация МП с ER-отрицательными опухолями, включая случаи тройного негативного РМЖ, по сравнению с РМЖ люминального А [52]. Также наблюдалась связь между опухолями с высоким уровнем МП и опухолями, отрицательными по рецепторам андрогенов, но эта связь была слабой [52].

В будущих исследованиях необходимо рассмотреть и подтвердить МП и ее связь с подтипами и агрессивностью рака молочной железы.

Белки внеклеточного матрикса (ECM), влияющие на плотность ткани молочной железы

Микроокружение опухоли, которое интегрировано в ECM, состоит из нескольких типов клеток, таких как эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц, фибробласты, ассоциированные с карциномой (CAF) и иммунные клетки. ECM, иногда называемый стромой, представляет собой сложный и динамический матрикс, который включает такие белки, как ламинин, фибронектин, коллаген, протеогликаны (PG) и протеазы [53]. Эти белки служат структурным каркасом, обеспечивающим сборку, поддержание и целостность тканей [54]. Недавние исследования показали, что и архитектура стромы, и состав могут оказывать важное влияние на нормальную биологию эпителия. Более того, изменения стромы не всегда могут быть «реактивными»

на развитие эпителиальной опухоли, но иногда могут играть начальную «ландшафтную» роль в канцерогенезе груди.

Коллаген I типа является одним из основных компонентов стромальной сети ECM, влияющей на плотность ткани [55]. Реорганизация коллагена и сшивание действуют как каркас, помогающий раковым клеткам мигрировать и вторгаться в окружающие ткани, влияя на метастазирование и плохой прогноз у больных РМЖ [56]. В присутствии трехмерного коллагена нетрансформированные эпителиальные клетки молочной железы экспрессируют высокие уровни белков, таких как MT1-MMP, а также мезенхимальных маркеров (виментин и фибронектин), которые указывают на злокачественный фенотип [57].

Небольшие богатые лейцином протеогликаны (SLRP) также составляют большую часть ECM, а высокие уровни PG увеличивают плотность ткани и канцерогенез [53]. Люмикан, декорин, фибромодулин и бигликан являются частью семейства SLRP, которые участвуют в увеличении плотности ткани. Люмикан – важный белок, который играет роль в восстановлении тканей и эмбриональном развитии. Существует повышенная экспрессия люмикана с высокой плотностью по сравнению с тканью с низкой плотностью [58]. Высокая экспрессия люмикана может вызывать инициирование и прогрессирование РМЖ за счет усиления ангиогенеза, роста, миграции и инвазии клеток [59]. Более высокие уровни люмикана связаны с более высокой степенью злокачественности опухоли и более низкой экспрессией рецепторов ER в раковых клетках [60]. Декорин следует тому же паттерну экспрессии, что и люмикан, с более высокой экспрессией в тканях с высокой плотностью по сравнению с тканями с низкой плотностью [58]. Роль, которую высокая экспрессия люмикана и декорана играет в формировании высокой МП, неясна и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время изучается возможность использования декорина в качестве препарата для химической профилактики. При достоверных результатах исследований люмикан может стать привлекательной мишенью для модуляции МП. Лучшее понимание молекулярного взаимодействия между SLRP и основными онкогенными сигнальными путями в плотной и неплотной ткани может привести к способности эффективно изменять МП и снижать заболеваемость РМЖ.

Маммографическая плотность и другие онкогенные маркеры

Влияние экспрессии Ki-67, маркера пролиферации клеток на плотность ткани молочной железы, остается спорной.

Ряд исследователей показали повышение Ki-67 при высокой МП по сравнению с низкой МП [52, 61, 62].

Q. J. Khan, B. F. Kimler и соавт. (2007) обнаружили корреляцию степени МП с Ki-67 и сообщили о снижении CD44, мишени TGF-β и повышении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в строме при высокой и низкой МП [60].

Другие авторы пришли к выводу, что репрессия TGF-β повышает экспрессию ЦОГ-2 и Ki-67 у женщин с высокой МП по сравнению с низкой [61], что подтверждает повышение риска РМЖ. Следует отметить, что сверхэкспрессия COX-2 достоверно связана с инвазивным РМЖ и протоковой карциномой *in situ*, но ее связь с высокой МП полностью не изучена [63].

Поскольку высокоплотная стромальная ткань может запускать пролиферацию эпителия при высокой МП, должна быть перекрестная связь между стромальными клетками (фибробластами) и эпителиальными клетками в плотном микроокружении [64]. Действительно, ассоциированные с высокой плотностью фибробласты (HDAF), экспрессируют значительно сниженные уровни CD36 по сравнению с ассоциированными фибробластами низкой плотности (LDAF) в ткани груди здоровых женщин [65]. CD36 представляет собой трансмембранный рецептор, который участвует в дифференцировке адипоцитов, ангиогенезе, апоптозе, активации TGF-β, взаимодействиях клетки с ECM и передаче иммунных сигналов [65]. Это снижение CD36 особенно важно, потому что подобное подавление экспрессии гена CD36 наблюдается в фибробластах, связанных с карциномой (CAF), по сравнению с фибробластами после редукционной маммопластики (RMF) [65]. Эти результаты предполагают, что подавление CD36, наблюдаемое как в HDAF у здоровых женщин, так и в CAF, может быть ранним предшественником образования опухоли [65].

При высокой МП также отмечается выраженная экспрессия генов ответа на повреждение ДНК (DDR) и более короткая длина теломер по сравнению с низкой МП [66]. DDR связан с увеличением экспрессии активина-А и снижением экспрессии PPAR-γ, фактора транскрипции, регулирующего CD36 [66]. Эти генетические и функциональные различия между HDAF и LDAF являются одной из причин снижения дифференцировки адипоцитов при высокой МП.

Проблемы онкомаммоскрининга и альтернативные варианты

Онкомаммоскрининг осуществляется с помощью маммографии и клинических обследований. Несмотря на общее признание, до 27 % случаев отмечается рентгенонегативный рак при высокой МП [67].

Одной из причин такого положения является то, что [67] изображение при маммографии является суммацией теней от различных структур. Рентгенологический томосинтез исключает этот недостаток, поскольку производит серию послойных снимков толщиной в 1 мм – 3D-реконструкцию, повышающую точность распознавания деталей [69], снижая количество ложноположительных результатов [70, 79].

Однако томосинтез имеет свои ограничения в плане дозовой нагрузки и стоимости исследований, которые не оплачивает большинство страховых компаний.

В недавнем исследовании [67] УЗИ в сочетании с МГ значительно увеличивало количество случаев выявленного РМЖ при высокой МП на 27 % по сравнению с одной только МГ.

О. Э. Якобс (2020) доказал, что точность дифференциальной диагностики при сочетании МГ и УЗИ в руках мультимодального специалиста, владеющего всеми этими методами, повышается с 75 до 98 % [80].

С учетом возможностей новых методов лучевой диагностики, мультимодальный скрининг, включающий МРТ, УЗИ и цифровой томосинтез, могут быть отличным дополнением для распознавания РМЖ при высокой МП, нивелируя ограничения каждого из методов [68], обеспечивая более высокие результаты.

Тем не менее сохраняется потребность в разработке дополнительных неинвазивных тестов, которые эффективны при высокой МП.

Новый биомаркер – альтернатива для раннего выявления РМЖ при высокой МП

TAB 004 – это антитело, разработанное для нацеливания на ассоциированный с опухолью MUC 1 (tMUC 1), антиген, который присутствует в высоких уровнях в сыворотке больных раком поджелудочной железы и груди [71]. MUC 1 присутствует на поверхности нормальных клеток и содержит обширные разветвления О-гликанов на своем N-концевом домене. Однако в микроокружении опухоли MUC 1 теряет свое О-гликановое разветвление и отделяется от своего С-концевого домена, который присоединяется посредством водородных связей. Низкое гликозилирование на tMUC 1 раскрывает область тандемных повторов с переменным числом (VNTR), что позволяет TAB 004 связываться и обнаруживаться [72]. TAB 004 специфически распознает tMUC 1 во всех подтипах рака молочной железы и не зависит от МП.

Таким образом, tMUC 1 может служить биомаркером РМЖ при высокой МП. В доклинических и клинических исследованиях было изучено присутствие tMUC 1 в приблизительно 450 тканях РМЖ всех молекулярных подтипов. Кроме того, ELISA на основе TAB 004 был разработан для мониторинга циркулирующих уровней tMUC 1 у больных РМЖ и без него при высокой и низкой МП для раннего обнаружения РМЖ в сочетании с маммографией [73]. Результаты динамического мониторинга показали, что тест на биомаркер tMUC 1 может выявлять РМЖ за 2 года до постановки диагноза с помощью скрининговой маммографии. Эти клинические исследования привели к созданию лабораторно разработанного теста, зарегистрированного в CLIA, под коммерческим названием AgkuraTM Personal Score (лицензировано и продается компанией OncoTAb).

Заключение

Рак молочной железы – общемировая проблема, которая решается по самым разным направлениям для повышения эффективности диагностики, качества лечения заболеваний различной природы и разработки мер профилактики. Известно множество факторов риска, предрасполагающих к развитию РМЖ. Среди них МП – официально занесенный в 2017 году в международную классификацию NCCN как фактор риска РМЖ.

Повышенная МП создает как минимум две основные проблемы – позднюю диагностику РМЖ из-за низкой чувствительности маммографического скрининга и более высокий риск развития РМЖ. Для повышения эффективности маммографического скрининга при высокой МП дополнительно используются УЗИ и другие методы исследования, нивелирующее ограничения маммографии.

Относительно факторов риска, влияющих на развитие РМЖ при высокой МП, проводятся многочисленные исследования с учетом того, что МП может в определенной степени модулироваться внешними факторами и методами лечения. Знание этих причин позволит избежать неприятных последствий. Для этих целей ведутся исследования, изучающие механизмы взаимосвязи МП с множеством факторов, часть из которых не зависят от нашего влияния, а на часть других можно воздействовать.

Среди них особый интерес представляют те, что подтверждают влияние наследственности, расы и этнической принадлежности, диетических пристрастий, заместительной гормонотерапии, различных молекулярных подтипов РМЖ, белков микроокружения опухоли, внеклеточного матрикса (ECM), влияющих на МП, роль Ki-67. Замечено, что при высокой МП имеется большая экспрессия генов ответа на повреждение ДНК (DDR) и более короткая длина теломер по сравнению с низкой МП. Новый биомаркер для раннего выявления РМЖ при высокой МП – TAB 004, антитело, разработанное для нацеливания на ассоциированный с опухолью MUC 1 (tMUC 1), антиген, который присутствует в высоких уровнях в сыворотке больных РМЖ.

Несмотря на широкий спектр исследований, остается множество вопросов в понимании клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе выраженной корреляции высокой МП с риском развития РМЖ. Остается множество нерешенных вопросов по изучению межклеточных взаимодействий между эпителиальными протоковыми клетками и стромальными клетками в ткани молочной железы с высокой и низкой МП.

Не менее важно решение организационных вопросов, касающихся разработки надежных мультимодальных междисциплинарных стратегий онкомаммоскрининга женщин пострепродуктивного возраста с высокой МП с целью повышения чувствительности выявления РМЖ, включая как новые методы визуализации, так и методы обнаружения циркулирующих биомаркеров.

Список литературы / References

1. *Catsburg C. et al. Insulin, estrogen, inflammatory markers, and risk of benign proliferative breast disease. Cancer Res 2014; 74 (12): 3248–58. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-13–3514*
2. *Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность), М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019,– 250 с.*
   Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlocachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018g. (zabolevaaemost I smertnost), M.: MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii, 2019–250 p].
3. *Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD, Kerlikowske K, Miglioretti DL: Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. J Natl Cancer Inst 2014, 106 (10).*
4. *Colin C, Schott AM. Re: Breast tissue composition and suscepti- bility to breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2011; 103 (1): 77.*

5. Institute of Medicine Committee on New Approaches to Early Detection and Diagnosis of Breast Cancer: The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Saving Women's Lives: Strategies for Improving Breast Cancer Detection and Diagnosis: A Breast Cancer Research Foundation and Institute of Medicine Symposium. Edited by Herdman R, Norton L. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2005.
6. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, Vachon C, Bakker MF, Giles GG, Chia KS, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014, 106 (5).
7. Patterson SK, Roubidoux MA. Update on new technologies in digital mammography. Int J Women's Health. 2014; 6: 781–8.
8. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. Eur J Radiol. 2007; 61 (2): 192–4.
9. Jeffreys M, Harvey J, Highnam R. Comparing a new volumetric breast density method (Volpara) to cumulus. Edited by Joan Martí, Arnau Oliver, Jordi Freixenet, and Robert Martí. In: Digital mammography: 2010/2010. Berlin: Springer; 2010. Pp. 408–413.
10. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative-analysis of mammographic densities. Phys Med Biol. 1994; 39 (10): 1629–38.
11. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. New Engl J Med. 2007; 356 (3): 227–36.
12. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. New Engl J Med. 2003; 348 (17): 1672–80.
13. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002; 225 (1):165–175
14. Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, Yi A, Yun BL, Lee SH, Kim MY, et al. Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. Radiology. 2014; 270 (2): 369–77.
15. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Tritchler D, Chiarelli A, Yaffe MJ, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. New Engl J Med. 2002; 347 (12): 886–94.
16. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. Cancer. 1976; 37 (5): 2486–92.
17. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 1976; 126 (6): 1130–7.
18. Krook PM. Mammographic parenchymal patterns as risk indicators for incident cancer in a screening program: an extended analysis. AJR Am J Roentgenol. 1978; 131 (6): 1031–5.
19. Egan RL, Mosteller RC. Breast cancer mammography patterns. Cancer. 1977; 40 (5): 2087–90.
20. Threatt B, Norbeck JM, Ullman NS, Kummer R, Roselle P. Association between mammographic parenchymal pattern classification and incidence of breast cancer. Cancer. 1980; 45 (10): 2550–6.
21. Egan RL, McSweeney MB. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. Radiology. 1979; 133 (1): 65–70.
22. Moskowitz M, Gartside P, McLaughlin C. Mammographic pat- terns as markers for high-risk benign breast disease and incident cancers. Radiology. 1980; 134 (2): 293–5.
23. Tabar L, Dean PB. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer? JAMA. 1982; 247 (2): 185–9.
24. Witt I, Hansen HS, Brunner S. The risk of developing breast cancer in relation to mammography findings. Eur J Radiol. 1984; 4 (1): 65–7.
25. Gravelle IH, Bulstrode JC, Bulbrook RD, Hayward JL, Wang DY. The relation between radiological patterns of the breast and body weight and height. Br J Radiol. 1982; 55 (649): 23–5.
26. Thurfjell E, Hsieh CC, Lipworth L, Ekbom A, Adami HO, Trichopoulos D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. Eur J Cancer Prev. 1996; 5 (1): 37–41.
27. Ciatto S, Zappa M. A prospective study of the value of mammographic patterns as indicators of breast cancer risk in a screening experience. Eur J Radiol. 1993; 17 (2): 122–5.
28. Kato I, Beinart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States). Cancer Causes Control. 1995; 6 (5): 431–8.
29. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, Hoover R, Haile R. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. J Natl Cancer Inst. 1995; 87 (21): 1622–9.
30. de Stavola BL, Gravelle IH, Wang DY, Allen DS, Bulbrook RD, Fentiman IS, Hayward JL, Chaudary MC. Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer risk factors and risk of breast cancer in a prospective study. Int J Epidemiol. 1990; 19 (2): 247–54.
31. Saftlas AF, Wolfe JN, Hoover RN, Brinton LA, Schairer C, Salane M, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. Am J Epidemiol. 1989; 129 (3): 518–26.
32. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Day N, Luben R. Mam- mographic parenchymal patterns and mode of detection: implications for the breast screening programme. J Med Screen. 1998; 5 (4): 207–12.
33. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkila MM, Hakama M. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy? Acta Oncol (Stockholm, Sweden). 2000; 39 (8): 969–72.
34. Saftlas AF, Hoover RN, Brinton LA, Szklo M, Olson DR, Salane M, Wolfe JN. Mammographic densities and risk of breast cancer. Cancer. 1991; 67 (11): 2833–8.
35. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Tritchler DL, Yaffe MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. J Natl Cancer Inst. 1995; 87 (9): 670–5.
36. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2006; 15 (6): 1159–69.
37. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Yaffe MJ, Duric N, Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(16): 1224–37.
38. Ursin G, Lillie EO, Lee E, Cockburn M, Schork NJ, Cozen W, Parisky YR, Hamilton AS, Astrahan MA, Mack T. The relative importance of genetics and environment on mammographic density. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2009; 18 (1): 102–12.
39. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, Woo J, Hulse-Smith L, Tsao MS, Khokha R, Martin L, Boyd N. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2005; 14 (2): 343–9.
40. del Carmen MG, Halpern EF, Kopans DB, Moy B, Moore RH, Goss PE, Hughes KS. Mammographic breast density and race. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188 (4): 1147–50.
41. Heller SL, Hudson S, Wilkinson LS. Breast density across a regional screening population: effects of age, ethnicity and deprivation. Br J Radiol. 1055; 2015 (88): 20150242.
42. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, Astrahan M, Siozon CC, Pike MC. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2003; 12 (4): 332–8.
43. Castello A, Ascunce N, Salas-Trejo D, Vidal C, Sanchez- Contador C, Santamarina C, Pedraz-Pingarron C, Moreno MP, Perez-Gomez B, Lope V, et al. Association between western and Mediterranean dietary patterns and mammographic density. Obstet Gynecol. 2016; 128 (3): 574–81.
44. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2005; 14 (12): 2877–80.
45. Quandt Z, Flom JD, Tehranifar P, Reynolds D, Terry MB, McDonald JA. The association of alcohol consumption with mammographic density in a multiethnic urban population. BMC Cancer. 1094; 2015: 15.
46. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mam- mographic density. J Natl Cancer Inst. 2003; 95 (1): 30–7.
47. Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, Weiss J, Goodrich M, Hatch EE, Carney PA. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). Cancer Causes Control. 2006; 17 (10): 1281–90.
48. Chen FP, Cheung YC, Soong YK. Factors that influence changes in mammographic density with postmenopausal hormone therapy. Taiwan J Obst Gynecol. 2010; 49 (4): 413–8.
49. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Warren RM, Duffy SW. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2004; 96 (8): 621–8.
50. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A, Forbes JF, Warren RM. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case–control study. J Natl Cancer Inst. 2011; 103 (9): 744–52.
51. Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, Jensen MR, Pankratz V, Visscher D, Norman A, Couch F, Shepherd J, Fan B, et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. Breast Cancer Res BCR. 2013; 15 (6): R 104.
52. Sartor H, Zackrisson S, Elebro K, Hartman L, Borgquist S. Mammographic density in relation to tumor biomarkers, molecular subtypes, and mode of detection in breast cancer. Cancer Causes Control. 2015; 26 (6): 931–9.
53. Theocharis AD, Skandalis SS, Neill T, Multhaupt HA, Hubo M, Frey H, Gopal S, Gomes A, Afratis N, Lim HC, et al. Insights into the key roles of proteoglycans in breast cancer biology and translational medicine. Biochim Biophys Acta. 2015; 1855 (2): 276–300.
54. Leygue E, Snell L, Dotzlaw H, Troup S, Hiller-Hitchcock T, Murphy LC, Roughley PJ, Watson PH. Lumican and decorin are differentially expressed in human breast carcinoma. J Pathol. 2000; 192 (3): 313–20.
55. Insua-Rodriguez J, Oskarsson T. The extracellular matrix in breast cancer. Adv Drug Deliv Rev. 2016; 97: 41–55.
56. Kauppila S, Stenback F, Risteli J, Jukkola A, Risteli L. Aberrant type I and type III collagen gene expression in human breast cancer in vivo. J Pathol. 1998; 186 (3): 262–8.
57. Carey SP, Martin KE, Reinhart-King CA. Three-dimensional collagen matrix induces a mechanosensitive invasive epithelial phenotype. Sci Rep. 2017; 7: 42088.
58. Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, Kirkpatrick I, Watson PH. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. Breast Cancer Res. 2003; 5 (5): R 129–35.
59. Cho A, Howell VM, Colvin EK. The extracellular matrix in epithelial ovarian cancer–a piece of a puzzle. Front Oncol. 2015; 5: 245.
60. Fang X, Balgley BM, Wang W, Park DM, Lee CS. Comparison of multidimensional shotgun technologies targeting tissue proteomics. Electrophoresis. 2009; 30 (23): 4063–70.
61. Yang WT, Lewis MT, Hess K, Wong H, Tsimelzon A, Karadag N, Cairo M, Wei C, Meric-Bernstam F, Brown P, et al. Decreased TGFbeta signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density. Breast Cancer Res Treat. 2010; 119 (2):305–14.
62. Khan QJ, Kimler BF, O'Dea AP, Zalles CM, Sharma P, Fabian CJ. Mammographic density does not correlate with Ki-67 expression or cytomorphology in benign breast cells obtained by random periareolar fine needle aspiration from women at high risk for breast cancer. Breast Cancer Res. 2007; 9 (3): R 35.
63. Chew GL, Huo CW, Huang D, Hill P, Cawson J, Frazer H, Hopper JL, Haviv I, Henderson MA, Britt K, et al. Increased COX-2 expression in epithelial and stromal cells of high mammographic density tissues and in a xenograft model of mammographic density. Breast Cancer Res Treat. 2015; 153 (1): 89–99.
64. Hawes D, Downey S, Pearce CL, Bartow S, Wan P, Pike MC, Wu AH. Dense breast stromal tissue shows greatly increased con- centration of breast epithelium but no increase in its proliferative activity. Breast Cancer Res. 2006; 8 (2): R 24.

65. *DeFilippis RA, Chang H, Dumont N, Rabban JT, Chen YY, Fontenay GV, Berman HK, Gauthier ML, Zhao J, Hu D, et al. CD36 repression activates a multicellular stromal program shared by high mammographic density and tumor tissues. Cancer Discov. 2012; 2 (9): 826–39.*
66. *DeFilippis RA, Fordyce C, Patten K, Chang H, Zhao J, Fontenay GV, Kerlikowske K, Parvin B, Tlsty TD. Stress signaling from human mammary epithelial cells contributes to phenotypes of mammographic density. Can Res. 2014; 74 (18): 5032–44.*
67. *Okello J, Kisembo H, Bugeza S, Galukande M. Breast cancer detection using sonography in women with mammographically dense breasts. BMC Med Imaging 2014; 14 (1)*
68. *Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008; 299 (18): 2151–63.*
69. *Tagliafico A, Tagliafico G, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, Monetti F, Calabrese M. Mammographic density estimation: one-to-one comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis using fully automated software. Eur Radiol. 2012; 22 (6): 1265–70.*
70. *Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. Radiology. 2013; 269 (3): 694–700.*
71. *Roy LD, Dillon LM, Zhou R, Moore LJ, Livasy C, El-Khoury JM, Puri R, Mukherjee P. A tumor specific antibody to aid breast cancer screening in women with dense breast tissue. Genes Cancer. 2017. https://doi.org/10.18632/genesandcancer.134:1–14.*
72. *Nath S, Mukherjee P. MUC 1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. Trends Mol Med. 2014; 20 (6): 332–42.*
73. *Roy LD, Zhou R, Dillon L, Moore LJ, Puri R, Marks JR, Lyerly HK, Mukherjee P. A monoclonal antibody with exceptional specificity across major breast cancer subtypes. In: ASCO San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015; San Antonio, Texas; 2015.*
74. *Is There a National Reporting Standard? [http://densebreast-info. org/is-there-a-federal-law.aspx]. Accessed 13 Feb 2018.*
75. *Clinic M: Breast density – the four levels. In. mayoclinic.org: Mayo Clinic (1998–2018).*
76. *Каприн А.Д., Рожкова Н.И. 100 страниц о многоликости рака молочной железы, М. ГЭОТАР-Медиа, 2020, 125.*
    Kaprin A.D., Rozhkova N.I. 100 pages about the multifaceted nature of breast cancer, M. GEOTAR-Media, 2020, 125.
77. *Лабазанова П.Г., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. REJR 2020; 10 (2): 205–222. DOI: 10.21569/2222–7415–2020–10–2–205–222.*
    Labazanova P.G., Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Mammographic density and breast cancer risk. A look at the history of the study of the issue. REJR 2020; 10 (2): 205–22. DOI: 10.21569/2222–7415–2020–10–2–205–222.
78. *Муйжнек Е.Л., Киселев В.И., Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Прокопенко С.П. Фиброскле роз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение. Исследование и практика в медицине, 2019, 6 (2), 75–85.*
    Muizhnek E.L., Kiselev V.I., Jacobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo M L., Prokopenko S.P. Fibrosclerosis and sclerosing adenosis with microcalcifications in the mammary gland. Molecular pathogenesis, timely diagnosis and treatment. Research and Practice in Medicine, 2019, 6 (2), 75–85.
79. *Микушин С.Ю., Рожкова Н.И., Гришкевич В.И., Якобс О.Э., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П. Оценка диагностической эффективности рентгенологического томосинтеза при заболеваниях молочной железы. REJR 2019; 9 (3): 86–92. DOI: 10.21569/2222–7415–2019–9–3–86–92.*
    Mikushin S. Yu., Rozhkova N.I., Grishkevich V.I., Yakobs O.E., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P. Assessment of the diagnostic efficiency of X-ray tomosynthesis in breast diseases. REJR 2019; 9 (3): 86–92. DOI: 10.21569/2222–7415–2019–9–3–86–92.
80. *Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо Л.М., Прокопенко С.П. Рентгенонегативный непальпируемый рак молочной железы. Возможности современной лучевой диагностики. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019; 8 (3): 153–160. https://doi.org/10.17116/onkolog20198031153*
    Jacobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo L.M., Prokopenko S.P. X-ray negative, non-palpable breast cancer. Possibilities of modern radiation diagnostics. Oncology. Journal them. P.A. Herzen. 2019; 8 (3): 153–160. https://doi.org/10.17116/onkolog20198031153

Статья поступила / Received: 02.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 11.06.21
Принята в печать / Accepted: 11.06.21

Сведения об авторах

Рожкова Надежда Ивановна, *д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, президент Российской ассоциации маммологов, член Европейской ассоциации радиологов, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов[1], проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР[2]. ORCID: 0000–0003–0920–1549*

Буданова Марья Владиславовна, *член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, врач-рентгенолог высшей категории Национального центра онкологии репродуктивных органов[1]. ORCID: 0000–0001–7109–2174*

Бурдина Ирина Игоревна, *к.м.н., член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов[1]. ORCID: 0000–0002–5991–0186*

Запирова Самира Бадрузамановна, *к.м.н., член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов[1]. ORCID: 0000–0001–7154–3326*

Лабазанова Патимат Гаджимурадовна, *член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, м.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов[1]. E-mail: patika92@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1500–4381*

Мазо Михаил Львович, *к.м.н., ген. секретарь Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, с.н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов[1], доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР[2]. ORCID: 0000–0002–1313–6420*

Микушин Сергей Юрьевич, *к.м.н., член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, н.с. Национального центра онкологии репродуктивных органов[1]. ORCID: 0000–0002–3495–4895*

Прокопенко Сергей Павлович, *к.м.н., вице-президент Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов, зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов[1], зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР[2]. ORCID: 0000–0002–0369–5755*

[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва
[2]Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: *Лабазанова Патимат Гаджимурадовна. E-mail: patika92@mail.ru*

About authors

Rozhkova Nadezhda I., *DM Sci, professor, honored scientist of the Russian Federation, President of the Russian Association of Mammologists, member of the European Association of Radiologists, head og National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1], professor at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy[2]. ORCID: 0000–0003–0920–1549*

Budanova Marya V., *member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, radiologist of the highest category of the National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1]. ORCID: 0000–0001–7109–2174*

Burdina Irina I., *Ph.D., member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1]. ORCID: 0000–0002–5991–0186*

Zakirova Samira B., *PhD Med, amember of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1]. ORCID: 0000–0001–7154–3326*

Labazanova Patimat G., *member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, junior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1]. E-mail: patika92@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1500–4381*

Mazo Mikhail L., *PhD Med, general secretary of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, senior researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1], associate professor at Dept of Clinical Mammology, Radiology and Radiation Therapy[2]. ORCID: 0000–0002–1313–6420*

Mikushin Sergey Y., *PhD Med, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, researcher of National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1]. ORCID: 0000–0002–3495–4895*

Prokopenko Sergey P., *PhD Med, vice-president of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Radiologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists, head of Dept of Comprehensive Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology of the National Centre for Oncology of Reproductive Organs[1], head of Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy[2]. ORCID: 0000–0002–0369–5755*

[1]Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: *Labazanova Patimat G. E-mail: patika92@mail.ru*

Для цитирования: Лабазанова П.Г., Буданова М.В., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Рожкова Н.И. Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):41–48. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-41-48

For citation: Labazanova P.G., Budanova M.V., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P., Rozhkova N.I. Mammographic density as marker of increased risk of breast cancer. *Medical alphabet.* 2021; (19):41–48. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-41-48

10.33667/2078-5631-2021-19-49-53

Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии

Ф. Р. Акилджонов, Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди, Э. У. Асымбекова, Е. В. Артамонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Наряду с быстрым развитием молекулярно-генетического тестирования, иммунотерапии и таргетной противоопухолевой терапии в онкологии риск кардиотоксичности, связанный с химиотерапией, остается краеугольным камнем, который непосредственно влияет на выживаемость и качество жизни пациентов после терапии. Повышенные уровни тропонина, BNP/NT-proBNP, миелопероксидазы и D-димера были связаны с увеличением смертности от всех причин у пациентов с онкологическими заболеваниями и были показаны в многочисленных исследованиях их значимости для прогнозирования риска сердечной недостаточности и повреждения миокарда, связанного с химиотерапией. Специфические диагностические алгоритмы особенно важны для стратификации риска, мониторинга и долгосрочного наблюдения за онкологическими больными, получающие химиотерапию. Биомаркеры являются основой для диагностики острых и хронических заболеваний сердца. Однако их роль в своевременном выявлении и мониторинге кардиотоксичности недостаточно изучена. Таким образом, клиницисты должны выявлять нежелательные явления на ранней стадии, стремясь принять соответствующие профилактические меры до возникновения постоянной или необратимой дисфункции сердца. В динамично развивающейся кардиологии биомаркеры являются ключевым инструментом оценки риска, диагностики и мониторинга кардиотоксичности, ассоциированной химиотерапией. Комплексное взаимодействие таких отраслей медицины, как онкология, онкотерапия и кардиология, указывает на необходимость мультидисциплинарного кардио-онкологического подхода для обеспечения оптимального качества лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *биомаркеры, тропонины, натрийуретические пептиды, Д-димер.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Biomarkers in patients after chemotherapy

F. R. Akildzhonov, J. I. Buziashvili, I. S. Stilidi, E. U. Asymbekova, E. V. Artamonova

National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

SUMMARY

Along with the rapid development of molecular genetic testing, immunotherapy and targeted antitumor therapy in Oncology, the risk of cardiotoxicity associated with chemotherapy remains a keystone that directly affects the survival and quality of life of patients after therapy. Elevated levels of troponin, BNP/NT-proBNP, myeloperoxidase, and D-dimer have been associated with increased all-cause mortality in cancer patients and have been shown in numerous studies to predict the risk of heart failure and myocardial damage associated with chemotherapy. Specific diagnostic algorithms are particularly important for risk stratification, monitoring, and long-term follow-up of cancer patients receiving chemotherapy. Biomarkers are the basis for diagnosing acute and chronic heart diseases. However, their role in the timely detection and monitoring of cardiotoxicity is not well understood. Thus, clinicians should identify adverse effects at an early stage, seeking to take appropriate preventive measures before the occurrence of a permanent or irreversible dysfunction of the heart. In dynamic cardiology, biomarkers are a key tool for risk assessment, diagnosis, and monitoring of cancer-related cardiotoxicity and cancer therapy. The complex interaction of such branches of medicine as oncology, oncotherapy and cardiology indicates the need for a multi-disciplinary cardio-oncological approach to ensure optimal quality of treatment.

KEY WORDS: *biomarkers, troponins, natriuretic peptides, D-dimer.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*
Acknowledgements. *The study had no sponsorship.*

Благодаря совершенствованию и усилению профилактических мероприятий с использованием популяционной стратегии, воздействию на группы высокого риска (первичная профилактика) и стратегии вторичной профилактики улучшились выживаемость и прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1].

В высокоразвитых странах год от года уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имеет тенденцию к снижению, в то время как позиция смертности от онкологических заболеваний увеличивается наряду с ростом заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения, на Европу, которая составляет 9% мирового населения, приходится 23,4% глобальных случаев заболевания раком и 20,3% глобальных случаев смерти от рака. В Европе насчитывается около 8,7 миллиона выживших от рака и каждый год прогнозируется более 3 миллионов новых случаев заболевания [2]. Американцы занимают второе место с 21,0 и 14,4% глобальной заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний соответственно [3]. Прогресс в лечении рака за последние десятилетия улучшил долгосрочную выживаемость пациентов, но увеличил частоту развития ассоциированной с химиотерапией кардиотоксичности (АХК). «Кардиотоксичность» – термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Применение как традиционных, так и новых противоопухолевых средств ограничено их токсическими эффектами, часто приводящими к ассоциированной с химиотерапией кардиотоксичности. Консенсус Европейского общества кардиологов гласит, что использование сердечных биомаркеров во время химиотерапии может быть рассмотрено для раннего выявления

АХК, и тот же анализ должен использоваться для скрининга на протяжении всего лечения [4]. Поскольку функциональные нарушения становятся клинически выраженными только на более поздних стадиях, когда изменения уже необратимы, внимание должно быть сосредоточено на раннем выявлении ССЗ, когда лечение или профилактика все еще могут быть вариантом [5]. Отсутствие единых клинических рекомендаций ставит клиницистов в зависимость от собственных суждений и обобщенных экспертных заключений. В данном обзоре мы обобщаем имеющуюся литературу, рекомендации и будущие перспективы в отношении биомаркеров у пациентов, принимающих химиотерапию.

Онкологические заболевания – независимый фактор риска ССЗ

Хотя основное внимание уделяется АХК, существуют также прямые эффекты рака на сердечно-сосудистую систему. 80% всех больных раком демонстрируют значительную потерю мышечной силы и веса, в том числе мышечных клеток сердца [6]. Более 50 лет назад G. E. Burch с соавт. было замечено, что пациенты, умершие от рака, имели меньшие размеры сердца, уменьшенную общую массу и меньшую толщину стенки левого желудочка (ЛЖ). Раковые клетки изменяют метаболические пути, индуцируя катаболическое состояние в мышечных клетках, что приводит к сердечной кахексии [7]. В недавнем исследовании N. R. Pavo с соавт. (2015) сообщалось, что циркулирующие биомаркеры – натрийуретические пептиды (НП) и тропонины – увеличивались с прогрессированием стадии опухоли еще до начала противоопухолевого лечения [8]. Повышенные уровни биомаркеров были тесно связаны со смертностью от всех причин. Кроме того, сообщалось, что предсердный натрийуретический пептид (ПНП), помимо его известных мощных мочегонных, натрийуретических и сосудорасширяющих эффектов, также запускает иммунный каскад [9]. Он стимулирует иммунную систему, активируя клеточный иммунитет, противодействует воздействию активных форм кислорода и подавляет рост опухоли, вызывая апоптоз и некроз. В этом же исследовании сообщалось, что ПНП могут ингибировать несколько линий митогенных опухолевых клеток. W. C. Meijers с соавт. (2018) пошли еще дальше и показали, что наличие у пациента структурных заболеваний сердца стимулирует рост опухоли [10]. C. R. Shi с соавт. (2020) также сообщали о корреляции между несколькими опухолевыми биомаркерами и сердечной недостаточностью, показывая, что опухолевые биомаркеры имеют независимое прогностическое значение у пациентов с сердечной недостаточностью [11]. Патофизиологический механизм, связывающий ССЗ и рак, остается до конца не изученным.

В следующем разделе мы обсудим широко изученные биомаркеры – семейство тропонинов и натрийуретических пептидов. Эти семейства являются кардиоспецифичными. Однако фактические уровни в плазме крови могут быть смешаны рядом хорошо известных факторов, таких как возраст, пол, нарушение функции почек, ожирение и другие сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия легочной артерии и аритмия. Очевидно, что существует множество новых кардионеспецифичных биомаркеров, но ни один из них не был акцентирован в последних рекомендациях [12].

Тропонины

Сердечный тропонин (СТн) – это белковый комплекс, являющийся неотъемлемой частью сокращения миокарда. Обнаружение кардиоселективных тропонинов в крови всегда указывает на повреждение миокарда. По рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST от 2015 года, повышение уровня сердечного тропонина выше 99-го перцентиля здоровых лиц в условиях, указывающих на наличие ишемии миокарда, свидетельствует об инфаркте миокарда [13, 14]. Кроме того, было показано, что уровни СТн имеют прогностическую ценность для большинства ССЗ, включая артериальную гипертензию и хронический коронарный синдром [15]. Некоторые патофизиологические механизмы развития АХК, такие как окислительный стресс, воспаление, фиброз и разрыв бляшек или даже тромбоз, приводят к прямому повреждению миокарда, а также прямым микро- и макрососудистым нарушениям, что приводит к ишемии миокарда и активации иммунной системы. Традиционные и высокочувствительные СТн показали прогностическую ценность у хронических пациентов с ССЗ, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, анемией и инсультом [16, 17]. Следует отметить, что такие состояния часто наблюдаются в онкологической популяции, что делает еще более трудным отличить АХК от классического повышения СТн. Было показано, что СТн пациентов с первичным диагнозом рака предсказывает общую смертность со значением отсечения 0,005 нг/мл [18]. Кроме того, повышенный уровень СТн в сыворотке крови был связан с прогрессирующей стадией опухолевых заболеваний [19]. B. R. Ky с соавт. (2016) изучили взаимосвязь между циркулирующими биомаркерами и кардиотоксичностью у больных раком молочной железы, получающих полихимиотерапию. Известно, что данные биомаркеры участвуют в патофизиологических механизмах АХК, таких как повреждение миокарда, воспаление, нейрогормональная активация, окислительный стресс. Исследователи обнаружили, что повышение уровня СТн было связано с повышенным риском развития АХК [20]. Проспективное исследование у 703 онкологических больных, принимающих высокодозную химиотерапию, показало, что длительное повышение уровня СТн через месяц после терапии ассоциировалось с более выраженным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и ассоциировалось с более высокими показателями неблагоприятной комбинированной конечной точки [21]. A. H. Blaes с соавт. (2015) в своих исследованиях основное внимание уделяли повышению СТн у пациентов, получавших антрациклины. Они продемонстрировали значимую корреляцию между повышенным исходным уровнем СТн и риском развития АХК. Их вывод состоял в том, что повышенные уровни СТн часто наблюдаются после лечения антрациклином не только у пациентов с повышенным риском ССЗ, но и у лиц с низким риском ССЗ. Их заключение имеет большое клиническое значение, показывая, что повреждение миокарда и, следовательно,

повышение СТн после противоопухолевого лечения могут наблюдаться чаще, чем первоначально предполагалось [22]. С другой стороны, H.T. Kitayama с соавт. (2017) сообщали о повышенном уровне СТн на протяжении всего лечения у пациентов с АХК, в то время как исходные значения СТн, по-видимому, не имели значительной прогностической ценности [23]. Еще более убедительным является отстаивание автором иного подхода к циркулирующим биомаркерам, когда речь заходит о прогнозировании АХК. Они предполагают, что интеграция данных биомаркеров может быть использована для прогнозирования АХК. Прогностическая ценность СТн согласуется и с другими различными новообразованиями. В исследовании C.J. Zhang с соавт. (2017) под наблюдением находились пациенты с В-клеточной лимфомой, получавшие антрациклины. Они сообщили о повышении СТн после лечения антрациклином. Эти значения были значительно повышены у пациентов с АХК [24]. Многие эксперты высказались за использование для прогнозирования АХК как показателей эхокардиографии, так и содержание циркулирующих кардиальных биомаркеров, поскольку такая комбинация значительно повышает чувствительность. Такое же мнение о полезности сочетания циркулирующих кардиальных биомаркеров с эхокардиографическими параметрами при обнаружении АХК было у другой группы исследователей во главе с M.P. Mahjoob. Авторы сделали несколько важных выводов и показали четкую корреляцию между повышенным исходным уровнем СТн и повышенным риском АХК, что делает еще более убедительными аргументы в пользу адекватной профилактики и терапии риска ССЗ [25]. Кроме того, незначительное повышение СТн после лечения антрациклинами также было предиктором повышенного риска АХК. L.L. Tan с соавт. (2018) сосредоточили свои исследования на пациентах с раком молочной железы. В исследовании была показана взаимосвязь различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе поражения миокарда при лечении антрациклинами, трастузумабом и их комбинацией [26].

Оценка риска ССЗ и динамическое кардиологическое наблюдение могут быть благоприятными для ранней и быстрой диагностики нежелательных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при других видах лечения рака, например у пациентов, получающих иммунотерапию. Она может вызывать широкий спектр иммунноопосредованных неблагоприятных реакций (ИНР), впоследствии вызывающих миокардит, перикардит и васкулит. ИНР в основном известны как ранние побочные эффекты, которые возникают в первые 90 дней от начала лечения. Все чаще описываются случаи фульминантного миокардита, частота встречаемости которого в последние годы увеличивается [27]. S.S. Mahmood с соавт. (2018) показали, что почти у всех пациентов (94%) с фульминантным миокардитом, связанным с ИНР, наблюдалось повышение СТн. В то же время только у 49% пациентов наблюдалось снижение ФВЛЖ [28]. Учитывая высокий уровень смертности, составляющий почти 50%, исходное значение и непрерывный мониторинг СТн на протяжении всего лечения рака становятся еще более актуальным [29]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать вывод о пользе СТн в выявлении АХК. Полученные данные еще раз подтверждают важность ранней диагностики ИНР и, следовательно, важность частых и последовательных измерений циркулирующих биомаркеров в диагностике АХК.

В исследовании G.R. Gulati с соавт. (2016) основное внимание было сосредоточено на возможном благотворном влиянии блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) кандесартана и β-блокатора метопролола сукцината на профилактику АХК у пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию. Авторы сообщили, что кандесартан значительно уменьшил снижение ФВЛЖ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, метопролол оказывал благотворное влияния на снижение ФВЛЖ [30]. Недавнее исследование D.E. Cardinale с соавт. (2018) показало, что, несмотря на профилактическое лечение ингибиторами АПФ, пациенты с более высокими дозами антрациклина имели повышенный уровень СТн на протяжении всего лечения [31]. Поэтому авторы поддержали вывод, сделанный G.T. Gulati с соавт. (2016), в котором говорится, что комбинация БРА и бета-блокаторов предотвращает прямое повреждение миокарда, вызванное химиотерапией, и оказывает благотворное влияние на обратное ремоделирование сердца. На данный момент отсутствие проспективных данных и значительное количество противоречивых результатов, представленных в клинических исследованиях, не позволяют сделать надежные выводы о благотворном влиянии комбинации β-блокаторов и БРА на пациентов, получающих химиотерапию. Однако целесообразность их применения не вызывает сомнений, так как эти средства продемонстрировали кардиопротекторные свойства [32, 33].

Натрийуретические пептиды

Актуальность этих биомаркеров за последние годы возросла значительно согласно рекомендациям ЕОК и Американской ассоциации сердца (ААС), измерение BNP 35 пг/мл и NT-proBNP 125 пг/мл в качестве порогового значения является важным критерием сердечной недостаточности [34]. Согласно Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК низкие уровни BNP/NT-proBNP имеют отрицательную прогностическую корреляцию с развитием СН, в то время как повышенные уровни указывают на наличие сердечной недостаточности. Потенциальная привлекательность НП, как маркера кардиотоксичности, заключается в их способности демонстрировать лежащий в основе гемодинамический стресс, возможно, до клинического проявления [35]. В то время как для диагностики сердечной недостаточности известны пороговые значения данных маркеров, их точные значения при АХК все еще неизвестны. Недавний метаанализ восьми независимых исследований с участием 695 пациентов, получавших антрациклин, показал небольшую, но статистически значимую корреляцию между началом индуцированной антрациклином кардиотоксичности и посттерапевтическим уровнем NT-proBNP. Эта разница была более выражена в азиатских, а не европейских когортах [36]. В проспективном исследовании у пациентов с первичным диагнозом рака NT-proBNP был предиктором смертности от всех причин [37]. D.J. Lenihan с соавт. (2016) основное внимание в своих исследованиях уделили важности циркулирующих сердечных биомаркеров в диагностике кардио-

токсичности у пациентов, получающих антрациклины. Их результаты подтвердили достоверность серийных измерений BNP/NT-proBNP при прогнозировании АХК. Как исходные, так и посттерапевтические значения BNP у пациентов с развитием кардиальных побочных явлений были выше по сравнению с контрольной группой [38]. N.I. Bouwer с соавт. (2019) выявили статистически значимую корреляцию между уровнями BNP/NT-proBNP и трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности у пациенток с раком молочной железы. Все пациенты продемонстрировали повышение NT-proBNP во время лечения трастузумабом. Они также сообщили, что при каждом повышении NT-proBNP на 10 пмоль/л ФВ ЛЖ снижается примерно на 4% [39]. Аналогично B.G. Demissi с соавт. (2020) сообщали, что удвоение NT-proBNP у пациентов было связано со снижением ФВЛЖ на 1% при каждом последующем визите [40]. Таким образом, дальнейшее изучение данного маркера может быть потенциально перспективным для ранней диагностики АХК.

Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО) является биомаркером, помимо тропонина и натрийуретических пептидов, который показал некоторые перспективы, с точки зрения выявления кардиотоксичности. МПО – это пептид, секретируемый лейкоцитами и выполняющий функцию катализатора окислительных реакций. Он механически связан с атеросклерозом, являясь частью пути, провоцирующего перекисное окисление липидов и превращение липопротеинов низкой плотности в нагруженные липидами пенистые клетки. Многочисленные исследования продемонстрировали его прогностическую ценность у пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью [41]. D.R. Florescu с соавт. (2019) в своем исследовании показали, что 78 пациенток с раком молочной железы, получавших терапию доксорубицином и трастузумабом, имели множественные биомаркеры, измеренные на исходном уровне и через 3 месяца терапии. Авторы определили, что каждое увеличение стандартного отклонения МПО было связано с 40%-ным повышением риска кардиотоксичности. Аналогичные результаты были получены при измерении тропонина, и поэтому раннее повышение СТн и МПО дает дополнительную информацию о риске кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию доксорубицином и трастузумабом [42].

Потенциальные биомаркеры

Несколько других циркулирующих биомаркеров также оцениваются на предмет их потенциального использования в диагностике раннего повреждения миокарда. В недавнем исследовании было изучено несколько новых потенциальных биомаркеров, таких как метаболиты оксида азота (NO). Повышенный окислительный стресс способствует кардиотоксичности у онкологических больных, получающих химиотерапию. При нарушении превращения аргинина в NO синтезируются альтернативные метаболиты, такие как монометиларгинин и диметиларгинин, вызывающие дальнейшее ингибирование NO-синтазы [43]. В проспективном исследовании у 170 больных раком молочной железы, получавших доксорубицин + трастузумаб, была изучена ассоциация между кардиотоксичностью и отсутствием метаболитов в плазме крови. Повышенные уровни метаболитов NO ассоциировались с АХК [44]. Эти результаты подчеркивают потенциальную диагностическую и терапевтическую ценность NO-метаболитов в диагностике кардиотоксичности, связанной химиотерапией.

В дополнение к уже вышеперечисленным биомаркерам растяжения и повреждения миокарда, все чаще изучаются биомаркеры сердечного фиброза и окислительного стресса, такие как Gal-3, ST2 и GDF-15 [45, 46]. Однако эти биомаркеры не являются кардиоспецифичными, и совокупные данные исследований остаются противоречивыми.

Будущие направления и выводы

В динамично развивающейся области кардиоонкологии биомаркеры представляют собой ключевой инструмент для оценки риска, диагностики и мониторинга лечения связанной с раком и связанной с терапией рака кардиотоксичности. Комплексное взаимодействие онкологии, онкотерапии и кардиологии указывает на необходимость мультидисциплинарного кардиоонкологического подхода для обеспечения оптимального качества лечения. Кардиоспецифичные биомаркеры могут быть полезны в качестве диагностических и прогностических маркеров при оценке АХК. Имеются противоречивые данные относительно полезности циркулирующих биомаркеров до, во время и после противоопухолевого лечения. Несоответствия между опубликованными исследованиями в этой области можно было бы избежать в будущем, разработав проспективные исследования с адекватной статистической мощностью, долгосрочным наблюдением и системным измерением циркулирующих биомаркеров. Кроме того, было постулировано, что уровни биомаркеров зависят от возраста и пола, что подчеркивает важность и актуальность дальнейших исследований. Акцент должен быть сделан не только на выборе наиболее эффективных биомаркеров для различных видов лечения рака, но и на восполнении пробелов в знаниях, особенно когда речь заходит о патофизиологии повреждения миокарда. Это может быть сделано путем предварительного выбора стандартизированных проспективных наблюдений, а также путем выявления новых пороговых значений циркулирующих биомаркеров. На сегодняшний день большинство доступных данных получено из исследований, основанных на старых схемах лечения высокими дозами, и они описывают лечение, включающее только антрациклины или схемы, основанные на антрациклинах и трастузумабах. Новые методы лечения, такие как иммунотерапия, показали превосходные результаты выживания. Это расширит наши знания, создаст новые клинические подходы и, вероятно, улучшит выживаемость данных пациентов. В конечном итоге безопасное продолжение противоопухолевого лечения является общей целью для всех.

Список литературы / References

1. *Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (2): 8–25. https://doi.org/10.17650/2313–805X-2017–4–2–8–25*
   Zaridze D.G., Maksimovich D.M. Prevention of malignant neoplasms. Advances in Molecular Oncology. 2017; 4 (2): 8–25. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2313–805X-2017–4–2–8–25
2. *Moslehi J., Amgalan D., Kitsis R. Grounding Cardio-Oncology in Basic and Clinical Science. Circulation. 2017; 136 (1): 3–5. https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.025393*

3. *Ferrell B., Temel J., Temin S. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017; 35 (1): 96–112. https://doi.org/:10.1200/JCO.2016.70.1474*
4. *Zamorano J., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. 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 (ESC). Eur Heart J. 2016; 37 (36): 2768–2801. https://doi.org/:10.1093/eurheartj/ehw211*
5. *Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козявин Н.А., Загатина А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13 (3): 17–27. https://doi.org/10.17650/1994–4098–2017–13–3–17–27*
Semiglazova T. Yu., Teletaeva G.M., Kozyavin N.A., Zagatina A.V. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. Tumors of female reproductive system. 2017; 13 (3): 17–27. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1994–4098–2017–13–3–17–27
6. *Sweeney M., Yiu A., Lyon A. Cardiac Atrophy and Heart Failure In Cancer. Card Fail Rev. 2017; 3 (1): 62–65. https://doi.org/:10.15420/cfr.2017:3:2*
7. *Burch G., Phillips J., Ansari A. The cachetic heart. A clinico-pathologic, electrocardiographic and roentgenographic entity. Dis Chest. 1968; 54 (5): 403–409. https://doi.org/10.1378/chest.54.5.403*
8. *Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015; 101 (23): 1874–1880. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015–307848*
9. *De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? Peptides. 2014; 58: 108–116. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.06.011*
10. *Meijers W., Maglione M., Bakker S. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. Circulation. 2018; 138 (7): 678–691. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816*
11. *Shi C., van der Wal H., Silljé H. Tumour biomarkers: association with heart failure outcomes. J Intern Med. 2020; 10.1111/joim.13053. https://doi.org/10.1111/joim.13053*
12. *Meijers W., de Boer R., van Veldhuisen D. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. Eur J Heart Fail. 2015; 17 (12): 1271–1282. https://doi.org/10.1002/ejhf.407*
13. *Sharma S., Jackson P., Makan J. Cardiac troponins. Journal of Clinical Pathology. 2004; 57 (10): 1025–1026. https://doi.org/10.1136/jcp.2003.015420*
14. *2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2015; 37 (3): 267–315. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320.*
15. *Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Circulation. 2018; 138 (20): 618–651. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617*
16. *Tanindi A., Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. Vasc Health Risk Manag. 2011; 7: 597–603. https://doi.org/10.2147/VHRM.S24509*
17. *Myhre P., O'Meara E., Claggett B. Cardiac Troponin I and Risk of Cardiac Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation Heart Fail. 2018; 11 (11): e005312. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005312*
18. *Eggers K., Jernberg T., Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (1): 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.082*
19. *Bracun V., Aboumsallem J., van der Meer P., de Boer R. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. Curr Oncol Rep. 2020; 22 (7): 67. https://doi.org/10.1007/s11912–020–00930-x*
20. *Ky B., Putt M, Sawaya H. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (8): 809–816. https://doi.org/:10.1016/j.jacc.2013.10.061*
21. *Cardinale D., Sandri M., Colombo A. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation. 2004; 109 (22): 2749–2754. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC*
22. *Blaes A., Rehman A., Vock D. Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 591–594. https://doi.org/10.2147/VHRM.S89842*
23. *Kitayama H., Kondo T., Sugiyama J. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Breast Cancer. 2017; 24 (6): 774–782. https://doi.org/10.1007/s12282–017–0778–8*
24. *Zhang C., Pei X., Song F. Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with serum hs-cTnT. Echocardiography. 2017; 34 (11): 1593–1600. https://doi.org/10.1111/echo.13704*
25. *Mahjoob M., Sheikholeslami S., Dadras M. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2020; 20 (1): 74–83. https://doi.org/10.2174/1871529X19666190912150942*
26. *Tan L., Lyon A. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018; 20 (7): 55. https://doi.org/10.1007/s11936–018–0641-z*
27. *Moslehi J., Salem J., Sosman J., Lebrun-Vignes B., Johnson D. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis – Authors' reply. Lancet. 2018; 392 (10145): 384–385. https://doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31556–3*
28. *Mahmood S., Fradley M., Cohen J. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (16): 1755–1764. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037*
29. *Dolladille C., Ederhy S., Allouche S. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2020; 8 (1): e000261. https://doi.org/10.1136/jitc-2019–000261*
30. *Gulati G., Heck S., Ree A. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J. 2016; 37 (21): 1671–1680. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022*
31. *Cardinale D., Ciceri F., Latini R. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. Eur J Cancer. 2018; 94: 126–137. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005*
32. *Pareek N., Cevallos J., Moliner P. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. Eur J Heart Fail. 2018; 20 (12): 1721–1731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1292*
33. *Kappel C., Rushton M., Johnson C. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardio-oncology clinic: an observational cohort study. Curr Oncol. 2019; 26 (3): e322–e327. https://doi.org/10.3747/co.26.4509*
34. *Ponikowski P., Voors A., Anker S. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016; 37 (27): 2129–2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128*
35. *Mueller C., McDonald K., de Boer R. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019; 21 (6): 715–731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1494*
36. *Wang Y., Chen S., Ren L. Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity. Oncol Lett. 2016; 11 (5): 3483–3492. https://doi.org/10.3892/ol.2016.4424*
37. *Pavo N., Raderer M., Hülsmann M. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015; 101 (23): 1874–1880. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015–307848*
38. *Lenihan D., Stevens P., Massey M. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. J Card Fail. 2016; 22 (6): 433–438. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.003*
39. *Bouwer N., Liesting C., Kofflard M. NT-proBNP correlates with LVEF decline in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab. Cardiooncology. 2019; 5:4. https://doi.org/10.1186/s40959–019–0039–4*
40. *Demissei B., Hubbard R., Zhang L. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. J Am Heart Assoc. 2020; 9 (2): e014708. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708*
41. *Anatoliotakis N., Deftereos S., Bouras G. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. Curr Top Med Chem. 2013; 13 (2): 115–138. https://doi.org/10.2174/1568026611313020004*
42. *Florescu D., Nistor D. Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a well-known yet unresolved problem. Discoveries (Craiova). 2019; 7 (1): e89. https://doi.org/10.15190/d.2019.2*
43. *Finkelman B., Putt M., Wang T. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017; 70 (2): 152–162. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.019*
44. *Minasian L., Dimond E., Davis M. The Evolving Design of NIH-Funded Cardio-Oncology Studies to Address Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity. JACC Cardio Oncol. 2019; 1 (1): 105–113. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.08.007*
45. *Kikuchi R., Shah N., Dent S. Strategies to Prevent Cardiovascular Toxicity in Breast Cancer: Is It Ready for Primetime? J Clin Med. 2020; 9 (4): 896. Published 2020 Mar 25. https://doi.org/10.3390/jcm9040896*
46. *Slivnick J., Vallakati A., Addison D., Wallner A. Personalized Approach to Cancer Treatment-Related Cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep. 2020; 17 (2): 43–55. https://doi.org/10.1007/s11897–020–00453–3*

Статья поступила / Received: 03.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 11.06.21
Принята в печать / Accepted: 11.06.21

Сведения об авторах

Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович, *ординатор. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1675–4216*

Бузиашвили Юрий Иосифович, *д.м.н., проф., акад. РАН, зав. клинико-диагностическим отделением. ORCID: 0000–001–7016–7541*

Стилиди Иван Сократович, *д.м.н. проф., акад. РАН, директор.*

Асымбекова Эльмира Уметовна, *д.м.н., в.н.с. клинико-диагностического отделения. ORCID: 0000–0002–5422–2069*

Артамонова Елена Владимировна, *д.м.н., в.н.с. отделения изучения новых противоопухолевых лекарств. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: *Фирдавсджон Рустамджонович Акилджонов. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru*

About authors

Akildzhonov Firdavsdzhon R., *resident physician. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1675–4216*

Buziashvili Juriy I., *DM Sci, professor, academician of RAS, head of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000–001–7016–7541*

Stilidi Ivan S., *DM Sci, professor, academician of RAS, director.*

Asymbekova El'mira U., *DM Sci, freelance researcher at Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000–0002–5422–2069*

Artamonova Elena V., *DM Sci, freelance researcher at Dept of New Anticancer Drugs Studies. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Corresponding author: *Firdavsdzhon R. Akildzhonov. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru*

Для цитирования: Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Асымбекова Э.У., Артамонова Е.В. Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):49–53. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-49-53

For citation: Akildzhonov F.R., Buziashvili J.I., Stilidi I.S., Asymbekova E.U., Artamonova E.V. Biomarkers in patients after chemotherapy. *Medical alphabet.* 2021; (19):49–53. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-49-53

10.33667/2078-5631-2021-19-54-63

Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах *RAS*

Е. В. Артамонова[1,2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ
Обзор посвящен месту цетуксимаба в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) без мутаций в генах RAS (RAS wt) и BRAF (BRAF wt) в зависимости от целей терапии, а также анализу влияния различных факторов, включая локализацию первичной опухоли, на эффективность лечения. Рандомизированные клинические исследования и проведенные на их основе метаанализы позволяют сделать вывод о том, что цетуксимаб в комбинации с инфузионным дуплетом или триплетом обеспечивает максимальную частоту глубоких и ранних объективных ответов независимо от локализации первичной опухоли. Препарат превосходит по этому показателю как одну химиотерапию (ХТ), так и комбинацию ХТ с бевацизумабом, что важно в плане достижения резектабельности у пациентов с потенциально резектабельными метастазами. Для пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли и RAS wt цетуксимаб, назначенный в первой линии, обеспечивает достоверное и клинически значимое увеличение продолжительности жизни. Отсрочка начала его применения до 2–4-го цикла ХТ (до получения результата молекулярно-генетического исследования) не оказывает негативного влияния на эффективность первой линии терапии мКРР RAS wt, а при левосторонней локализации первичной опухоли ХТ с отсроченным цетуксимабом превосходит немедленное назначение ХТ с бевацизумабом по ЧОО, ОВ и ВБП. Оптимальная продолжительность индукционной химио-таргетной терапии составляет 3–4 месяца (6–8 курсов), после чего целесообразно переходить на поддерживающее лечение одним цетуксимабом. Новый режим введения цетуксимаба раз в 2 недели в дозировке 500 мг/м^2 внутривенной инфузии обеспечивает максимальное удобство его применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *метастатический колоректальный рак, RAS/BRAF wt, цетуксимаб, 1-я линия терапии.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Modern strategy for treatment of metastatic colorectal cancer as key to increasing life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer without mutations in RAS genes

E. V. Artamonova[1,2]

[1]National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
[2]Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY
The review is devoted to the place of cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) without mutations in the RAS (RAS wt) and BRAF (BRAF wt) genes, depending on the goals of therapy, as well as to the analysis of the influence of various factors, including the localization of the primary tumor, on the effectiveness of treatment. Randomized clinical trials and meta-analyses conducted on their basis allow us to conclude that cetuximab in combination with an infusion doublet or triplet provides the maximum frequency of deep and early objective responses, regardless of the location of the primary tumor. The drug is superior in this parameter to both a single chemotherapy (CT) and a combination of CT with bevacizumab which is important in terms of achieving resectability in patients with potentially resectable metastases. For patients with left-sided localization of the primary tumor and RAS wt, cetuximab, prescribed in the 1st line, provides a reliable and clinically significant increase in life expectancy. Postponing the start of its use until 2–4 cycles of CT (until the result of a molecular genetic study is obtained) does not negatively affect the effectiveness of the 1st line of therapy for mCRC RAS wt, and with left-sided localization of the primary tumor, CT with delayed cetuximab exceeds the usage of CT with bevacizumab from the first cycle for ORR, OS and PFS. The optimal duration of induction chemo-targeted therapy is 3–4 months (6–8 courses), after which it is advisable to switch to maintenance treatment with one cetuximab. The new mode of administration of cetuximab once every 2 weeks at a dosage of 500 mg/m^2 IV provides maximum convenience of its use.

KEY WORDS: *metastatic colorectal cancer, RAS/BRAF wt, cetuximab, 1st line of therapy.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Основой современного подхода к лечению метастатического колоректального рака (мКРР) является применение персонализированной стратегии, включающей назначение современных химиотерапевтических режимов в комбинации с таргетными препаратами. К сожалению, на сегодняшний день 34,5% пациентов с мКРР не получают таргетные препараты в составе первой линии лечения [1], и эта ситуация требует коррекции с учетом впечатляющего по своим масштабам и уже достигнутым результатам федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», который идет в Российской Федерации с 2018 по 2024 год [2].

Основными задачами этого проекта являются:

- снижение смертности от новообразований, в том числе и злокачественных, до 185 случаев на 100 тысяч населения;
- снижение показателя одногодичной летальности больных (17,3%);
- повышение доли больных, состоящих на учете 5 лет и более (60,0%),

а финансирование федерального проекта со стороны государства открывает двери к приоритетному использованию при мКРР таргетной терапии. Кроме того, национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года определила фиксированные целевые индикаторы работы онкологической службы и их значения для восьми приоритетных нозологий, среди которых и колоректальный рак. Так, одногодичная летальность при колоректальном раке (толстой и прямой кишки) к 2024 году должна составлять не более 23%, к 2029 году – не более 21%, а удельный вес больных колоректальным раком, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более – 54 и 56% соответственно [3].

К сожалению, значительное число пациентов с мКРР получают таргетную терапию не своевременно, а начиная со второй и последующих линий, в то время как ключевую роль в увеличении продолжительности жизни играет именно первая линия терапии, которая должна разрабатываться на основе учета целого комплекса факторов. Эти факторы связаны:

- с характеристиками пациента (включая общее состояние, возраст, сопутствующую патологию, предшествующую адъювантную терапию);
- особенностями опухоли (резектабельность / потенциальная резектабельность метастазов, локализация первичной опухоли, объем поражения или так называемая опухолевая нагрузка);
- молекулярно-генетическим статусом (наличие мутации RAS, BRAF, HER2, NTRK, MSI-H);
- предпочтениями самого пациента (качество жизни и профиль токсичности).

Необходимо отметить, что в последние годы благодаря разработке мультидисциплинарных подходов, интенсификации режимов химиотерапии (ХТ) и совершенствованию хирургической техники мКРР перестал считаться неизлечимым заболеванием и значительная часть больных с изолированным поражением печени и (или) легких могут надеяться на выздоровление или, по крайней мере, существенное увеличение продолжительности жизни. Так, по данным контролируемых и наблюдательных исследований, 5-летняя выживаемость после R0-резекции метастазов в печени составляет 20–45%, а медиана ОВ в группе резекций R0/1 достигает 80,4 месяца [4, 5, 6, 7, 8]. Поэтому все международные и российские рекомендации предлагают определить цель лечения и выбрать наилучшую стратегию для конкретного пациента [9, 10, 11].

При определении лечебной тактики целесообразно выделять следующие группы.

1. Включает пациентов с исходно резектабельными метастазами. Основной вид лечения – выполнение резекции R0. Возможно проведение периоперационной или послеоперационной химиотерапии (ХТ) по схеме FOLFOX, общая продолжительность ХТ составляет 6 месяцев. Добавление таргетных препаратов не рекомендовано.
2. Включает больных с потенциально операбельными метастазами в печени или легких, которые по своему общесоматическому статусу могут получать интенсивную химиотерапию. Целью лечения является перевод пациента в операбельное состояние с последующим выполнением резекции R0/R1. Для достижения этой цели необходимо использовать наиболее эффективные режимы индукционной химиотерапии с высокой частотой достижения объективного ответа.
3. Объединяет пациентов с неоперабельными метастазами, которые никогда не станут операбельными. Цель лечения – максимальное продление жизни при сохранении ее качества.

I. Выбор первой линии терапии мКРР

Как мы уже отмечали выше, выбор лечебной стратегии определяется принадлежностью к той или иной клинической группе.

I.1. Группа 1. Пациенты с исходно резектабельными метастазами. Основной вид лечения – выполнение резекции R0 с возможным проведением периоперационной или послеоперационной химиотерапии (ХТ) фторпиримидинами и оксалиплатином суммарно в течение 6 месяцев. В основе такого подхода лежали первые данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы EORTC 40983, которые показали, что проведение периоперационной ХТ по схеме FOLFOX4 у больных с резектабельными метастазами в печени (шесть курсов в течение 3 месяцев до операции и еще шесть курсов в течение 3 месяцев после операции) достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) по сравнению с одной операцией [12]. Результаты по общей выживаемости (ОВ), которая являлась вторичной целью исследования, оказались несколько разочаровывающими [13]. При медиане наблюдения 8,5 года в группе периоперационной ХТ умерло 107 пациентов (59%), в группе только операции – 114 (63%), различия недостоверны (отношение рисков [ОР] = 0,88; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,68–1,14; p = 0.34). В группе периоперационной ХТ, по сравнению с одной хирургией, отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни: медианы ОВ составили 61,3 (95% ДИ: 51,0–83,4) против 54,3 месяца (95% ДИ: 41,9–79,4), показатель 5-летней ОВ – 51,2% (95% ДИ: 43,6–58,3) против 47,8% (95% ДИ: 40,3–55,0). Попытка добавления анти-EGFR моноклональных антител к периоперационной ХТ по схеме FOLFOX у пациентов с первично-резектабельными метастазами была предпринята в РКИ III фазы new EPOC, которое оказалось негативным [14]. Таким образом, включение таргетных препаратов в режимы пери- или послеоперационной терапии мКРР с первично-резектабельными метастазами не рекомендовано.

I.2. Группа 2. Цель терапии – объективный ответ

В настоящее время определенная (и немалая) часть пациентов при выявлении метастазов КРР в печени или в легких может быть отнесена в группу с потенциально операбельными метастазами. Цель лечения в такой ситуации – перевод в операбельное состояние. Для достижения этой цели выбираются современные режимы химио- и таргетной терапии с максимальной частотой достижения объ-

ективного ответа (ЧОО). Кроме того, в некоторых случаях у пациентов с быстрым симптомным прогрессированием и большой опухолевой нагрузкой, несмотря на потенциально нерезектабельные метастазы, целью первой линии терапии также может быть объективный ответ (то есть уменьшение объема опухолевых очагов).

Эффективность современных инфузионных режимов (FOLFOX, FOLFIRI) в первой линии ХТ существенно не различается, а капецитабин (XELOX) может заменить инфузию 5-фторурацила без потери в показателях выживаемости [15, 16, 17]. Имеются данные о том, что режим XELIRI уступает FOLFIRI по ВБП, возможно, из-за большей токсичности (высокая частота диареи III–IV степени) [18, 19, 20]. При выборе таргетного препарата необходимо учитывать, что анти-EGFR моноклональные антитела (МКАт) цетуксимаб и панитумумаб могут комбинироваться только с инфузионными режимами 5-фторурацила и не должны назначаться одновременно с пероральным фторпиримидином (то есть с капецитабином) или струйным введением 5-фторурацила [21, 22]. Кроме того, антиангиогенные препараты могут назначаться независимо от молекулярно-генетического статуса, тогда как анти-EGFR МКАт эффективны только при отсутствии мутаций в генах *RAS* и *BRAF*.

I.3. Выбор оптимального режима первой линии терапии мКРР без мутаций в генах RAS и BRAF (RAS wt, BRAF wt) при необходимости достижения объективного ответа. Место цетуксимаба в увеличении резектабельности

У пациентов с мутациями в генах *RAS* и *BRAF* в качестве таргетного препарата в первой линии используется бевацизумаб, который может комбинироваться с любым режимом химиотерапии. Поэтому основные сложности с выбором оптимальной лечебной тактики в первой линии лечения касаются пациентов без мутаций (RAS wt и BRAF wt).

I.3.1. Сравнение комбинации ХТ + цетуксимаб с одной ХТ

В ранних исследованиях цетуксимаба CRYSTAL и OPUS было показано, что добавление цетуксимаба к различным режимам ХТ достоверно увеличивает частоту объективного ответа (ЧОО). Так, обновленный анализ данных РКИ III фазы CRYSTAL с более полным определением мутаций в генах RAS показал, что ЧОО на комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI достигла 66,3 % по сравнению с 38,6 % в группе одного FOLFIRI (отношение шансов [ОШ] получить объективный ответ равно 3,11; $p < 0,001$); таким образом, включение цетуксимаба в первую линию ХТ мКРР RAS wt более чем в три раза увеличило вероятность достижения объективного ответа и значимого уменьшения опухолевых очагов [23]. Аналогичные данные были получены в исследовании OPUS при проведении дополнительного расширенного анализа на мутации (экзоны 2, 3 и 4 KRAS, экзоны 2–4 NRAS): добавление цетуксимаба к режиму FOLFOX в первой линии ХТ мКРР без мутаций в генах *RAS* также более чем в три раза увеличило вероятность получения объективного ответа: ЧОО составила 58 % против 29 %, ОШ = 3,33 (95 % ДИ: 1,36–8,17), $p = 0,0084$ [24].

Так как локализация первичной опухоли влияет на прогноз и эффективность таргетной терапии мКРР (это связано с различиями в особенностях канцерогенеза и молекулярно-генетических нарушений при опухолях право- и левосторонней локализации), в метаанализе Holch и соавт. [25] оценили ее влияние на эффективность анти-EGFR терапии. *Показано, что добавление анти-EGFR-антител увеличивает ЧОО по сравнению с одной ХТ и при право-, и при левосторонних опухолях* (ОШ = 1,42; $p = 0,253$ и ОШ = 2,69; $p = 0,007$ соответственно).

I.3.2. Прямое сравнение комбинации ХТ + анти-EGFR с ХТ + бевацизумаб – объективный ответ

Данные о высокой непосредственной эффективности анти-EGFR-антител и необходимость поиска наилучшей стратегии для конкретного пациента привели к идее прямого сравнения антиангиогенной и анти-EGFR-терапии мКРР без мутаций в генах RAS.

В РКИ III фазы FIRE-3 ($n = 592$) сравнили эффективность комбинаций FOLFIRI + цетуксимаб ($n = 297$) или FOLFIRI + бевацизумаб ($n = 295$) в первой линии терапии мКРР [26, 27]. Первичной целью была выбрана ЧОО, вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ), частота резекций и переносимость. Первоначальный анализ касался популяции *KRAS wt*, затем были опубликованы данные более полного мутационного анализа в популяции *RAS wt* [28]. Цетуксимаб показал преимущества перед бевацизумабом по ЧОО, которая при первоначальном анализе составила 62 против 57 % ($p = 0,183$). При централизованной независимой радиологической оценке популяции *RAS wt* ЧОО в группе цетуксимаба была достоверно выше и достигла 72,0 % (113 из 152) по сравнению с 56,1 % в группе бевацизумаба (107 из 173); $p = 0,0029$ [28]. Кроме того, объективные ответы в группе цетуксимаба были более глубокими и развивались быстрее, чем в группе бевацизумаба. Так, частота раннего уменьшения опухоли составила 68,2 % (107 из 157) против 49,1 % (85 из 173); медиана глубины ответа – –48,9 % против –32,3 %; $p < 0,0001$, *рисунок 1.* Таким образом, непосредственная эффективность были значительно выше у пациентов мКРР RAS дикого типа, получавших цетуксимаб по сравнению с пациентами, получавшими бевацизумаб.

В другом крупном РКИ III фазы CALGB/SWOG 80405, первые результаты которого были доложены на ежегодном конгрессе ASCO в 2014 году [29], также сравнили эффективность цетуксимаба и бевацизумаба в первой линии терапии мКРР *KRAS wt* (первоначально определялся ограниченный спектр мутаций только в 12-м и 13-м кодонах). В исследование включено 1137 пациентов, в качестве химиотерапевтической составляющей можно было использовать любой инфузионный дуплет (FOLFOX или FOLFIRI). Обновленные результаты исследования CALGB/SWOG 80405 с более полным анализом мутаций *RAS* были представлены на специальной сессии конгресса ESMO 2014 года. [30]. Показано, что в расширенной популяции дикого типа *RAS* в группе цетуксимаба достигался более высокий ответ по сравнению с бевацизумабом: 68,6 против 53,6 % ($p < 0,01$).

Аналогичные данные о преимуществах анти-EGFR-антитела панитумумаб по сравнению с бевацизумабом в первой линии терапии мКРР *RAS wt* были получены в относительно небольшом исследовании II фазы PEAK [31]. В этом исследовании 170 пациентов имели *RAS wt* и 156 пациентов имели *RAS wt/BRAF wt*. В группе панитумумаба

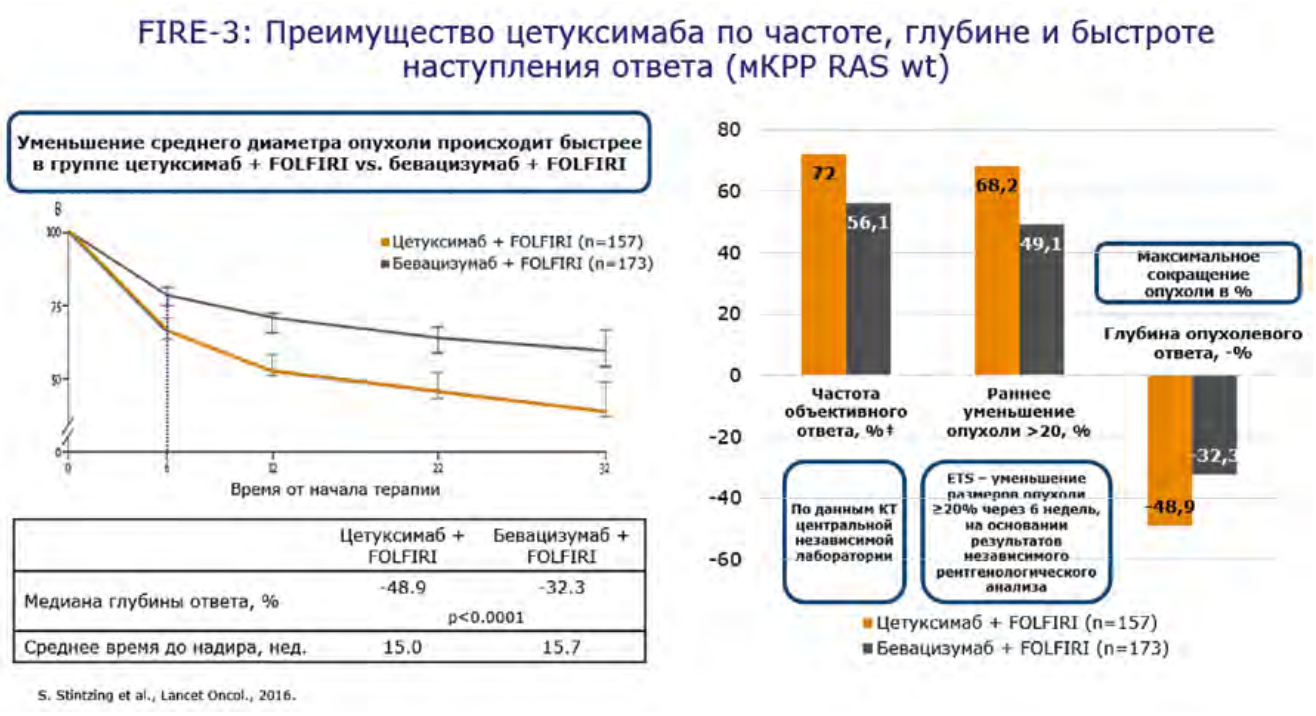


Рисунок 1. Преимущества цетуксимаба по частоте, глубине и быстроте наступления объективного ответа (анализ исследования FIRE-3, сравнение комбинаций цетуксимаб + FOLFIRI против бевацизумаб + FOLFIRI).

по сравнению с бевацизуабом чаще регистрировались ранние объективные ответы – при оценке на 8-й неделе терапии ЧОО с уменьшением опухоли ≥ 30% составила 64 против 45%; $p = 0,0520$, отмечена также большая глубина ответов (65,0 против 46,3%; $p = 0,0018$) и большая продолжительность ответов (медиана 11,4 против 9,0 месяца; ОР = 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,88; $p = 0,0110$).

Метаанализ этих трех рандомизированных клинических исследований показал, что назначение в первой линии терапии мКРР *RAS wt* анти-EGFR-антител, по сравнению с бевацизумабом, достоверно и значительно (в 1,46 раза) увеличивает вероятность получения объективного ответа [32], *рисунок 2*. Как и при сравнении с одной химиотерапией, при сравнении с бевацизумабом выигрыш от назначения анти-EGFR-антител в отношении непосредственной эффективности, оцениваемой по ЧОО, не зависел от локализации первичной опухоли и отмечался как при левостороннем, так и при правостороннем КРР [25].

Рисунок 2. Метаанализ трех РКИ: преимущество анти-EGFR-антител по сравнению с бевацизумабом по ЧОО.

I.3.3. Эффективность триплета FOLFOXIRI, комбинация с цетуксимабом

Наиболее эффективным режимом XT мКРР является схема FOLFOXIRI, которая включает в себя все три активных препарата (иринотекан, оксалиплатин, инфузию 5-фторурацила/лейковорин) [33, 34]. По сравнению с FOLFIRI, режим FOLFOXIRI почти в два раза увеличивает частоту объективного ответа (с 34 до 60%; $p < 0,0001$), в 2,5 раза – возможность выполнения резекции R0 (с 6 до 15%, $p = 0,0330$). Показаны также достоверные преимущества FOLFOXIRI в отношении ВБП и ОВ, однако этот выигрыш сопровождался существенным увеличением частоты нежелательных явлений. Так, периферическая полинейропатия II–III степени регистрировалась у 0% больных группы FOLFIRI и у 19% пациентов группы FOLFOXIRI ($p = 0,0001$), нейтропения III–IV степени – у 28 и 50% соответственно ($p = 0,0006$). В РКИ III фазы были показаны также преимущества триплета в комбинации с бевацизумабом по сравнению с дуплетом с бевацизумабом [35–38].

В рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы FOCULM оценили эффективность добавления цетуксимаба к модифицированному режиму FOLFOXIRI в конверсионной терапии пациентов с неоперабельными метастазами в печени без мутаций *RAS* и *BRAF* [39]. В группу цетуксимаба с триплетом рандомизировано 67 пациентов, в группу контроля (только триплет) – 34. Интересно, что первичной конечной точкой было полное отсутствие проявлений опухо-

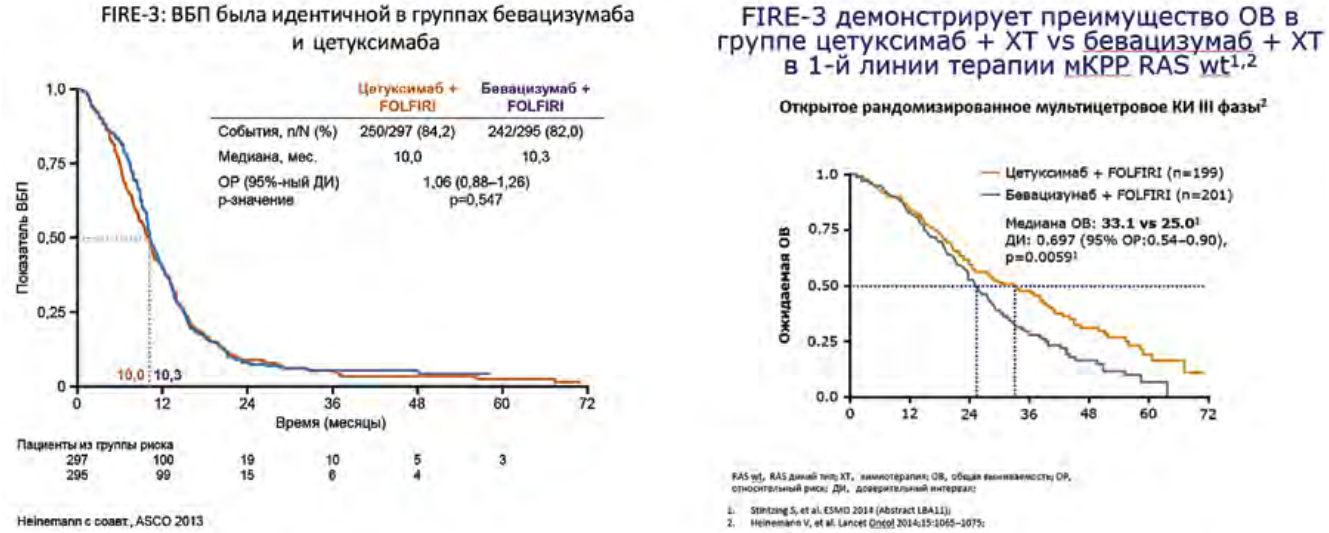


Рисунок 3. FIRE-3 (цетуксимаб против бевацизумаб): выживаемость без прогрессирования болезни и общая выживаемость.

ли, которое определялось как процент пациентов с резекций R0, полным ответом или макроскопически определяемой полной абляцией всех опухолевых очагов, вторичными точками – частота резекций R 0, общая частота резекций, ЧОО, глубина ответа, ВБП и ОВ. Достигнутый показатель полного отсутствия проявлений опухоли в группе цетуксимаба составил 70,1 против 41,2 % в контрольной группе (разница +29,0 %; 95 % ДИ: 9,1–48,8 %; $p = 0,005$). Цетуксимаб обеспечил впечатляюще высокую общую ЧОО – 95,5 против 76,5 % в группе одного триплета (разница +19,1 %; 95 % ДИ: 17,4–36,4 %; $p = 0,010$), а также большую глубину ответа (56,1 против 44,0 %, $p = 0,012$). Общая частота резекций составила 55,2 против 29,4 %, $p = 0,014$; анализ ВБП и ОВ показал тенденцию в пользу группы цетуксимаба. Частота нежелательных явлений III–IV степени была одинаковой.

Таким образом, для пациентов с мКРР без мутаций в генах RAS, целью лечения которых является достижение объективного ответа, оптимальным вариантом таргетной терапии первой линии является назначение анти-EGFR антител. Необходимо также отметить, что только цетуксимаб сравнивался с бевацизумабом в РКИ III фазы.

II.1. Группа 3. Цель терапии – контроль заболевания с увеличением продолжительности жизни

Несмотря на успехи комбинированных подходов, включающих интенсивную персонализированную химиотаргетную терапию и агрессивную хирургию, дополненную другими локальными видами лечения, большинство пациентов с мКРР имеют нерезектабельные метастазы и нуждаются в исходном выстраивании последовательной стратегии системного лечения, которая обеспечит максимальное продление жизни при сохранении ее качества. Основой лечения таких пациентов, как правило, является назначение химиотерапевтических дуплетов, при этом вопрос о выборе таргетного препарата у пациентов без мутаций в генах *RAS* и *BRAF* на сегодняшний день практически решен благодаря проведенным рандомизированным исследованиям и подгрупповым анализам. В этом разделе мы обсудим результаты сравнения анти-EGFR- и анти-VEGF-антител в отношении показателей выживаемости.

II.1 Прямое сравнение комбинации ХТ + анти-EGFR с ХТ + бевацизумаб – выживаемость

В РКИ III фазы FIRE-3 сравнили комбинации FOLFIRI + цетуксимаб и FOLFIRI + бевацизумаб в первой линии терапии мКРР [26, 27]. При первой оценке ВБП («короткий» тест KRAS) разницы между группами получено не было: медианы ВБП составили 10,3 против 10,4 месяца, ОР = 1,04, $p = 0,69$ (*рис. 3*), а вот показатели общей выживаемости различались. В группе цетуксимаба медиана ОВ достигла 28,8, в группе бевацизумаба – 25,0 месяца (ОР = 0,77; $p = 0,0164$; 95 % ДИ: 0,620–0,953). Последующий анализ, проведенный у пациентов без мутации *RAS* (полный тест без мутаций в 1-м, 2-м, 3-м, 4-м экзонах *KRAS* и во 2-м, 3-м, 4-м экзонах *NRAS*), был доложен на ESMO 2013. В группе *RAS wt* показатели ВБП также не различались (для цетуксимаба и бевацизумаба медианы ВБП составили 10,5 и 10,4 месяца соответственно; $p = 0,627$) при сохранившемся достоверном преимуществе цетуксимаба в отношении увеличения продолжительности жизни (медианы ОВ 33,1 и 25,9 месяца соответственно; $p = 0,010$).

Необходимо отметить, что обычно различия в общей выживаемости при абсолютно одинаковых кривых выживаемости без прогрессирования болезни объясняются различиями в эффективности последующих (после первого прогрессирования) линий терапии. И действительно, последующий анализ РКИ FIRE-3 показал [40], что ВБП во второй линии после цетуксимаба оказалась больше, чем ВБП во второй линии после бевацизумаба, что и сказалось в итоге на увеличении ОВ в группе пациентов, получивших цетуксимаб в первой линии (*рис. 4*). Так, из 592 пациентов 414 (69,9 %) получали терапию второй линии и 256 (43,2 %) – терапию третьей линии. В последующем 47,1 % пациентов, первоначально назначенных в группу А (цетуксимаб), получали бевацизумаб, а 52,2 % пациентов, первоначально назначенных в группу В (бевацизумаб), получали цетуксимаб или панитумумаб. Впоследствии оксалиплатин был назначен в 55,9 % (группа А) и 53,2 % (группа В) случаев. Медианы ВБП и ОВ от начала терапии второй линии были больше у пациентов группы А (после цетуксимаба) по сравнению с группой В (после бевацизумаба): медианы ВБП – 6,5 против 4,7 месяца (ОР = 0,68; 95 % ДИ: 0,54–0,85; $p < 0,0010$),

а медианы ОВ – 16,3 против 13,2 месяца (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,55–0,88; *p* = 0,0021), *рисунок 4.*

Аналогичные данные о преимуществах анти-EGFR-антитела панитумумаб по сравнению с бевацизумабом в первой линии терапии мКРР *RAS wt* были получены в относительно небольшом исследовании II фазы PEAK [31]. В этом исследовании 170 пациентов имели *RAS wt* и 156 пациентов – *RAS wt / BRAF wt.* Медиана ВБП была больше для панитумумаба по сравнению с бевацизумабом в группе *RAS wt* (12,8 против 10,1 месяца; ОР = 0,68 [95% ДИ: 0,48–0,96]; *p* = 0,0290) и *RAS wt / BRAF* wt (13,1 против 10,1 месяца; ОР = 0,61 [95% ДИ: 0,42–0,88]; *p* = 0,0075). Медиана ОВ (при 68% событий ОВ) для панитумумаба, по сравнению с бевацизумабом, в популяциях *RAS wt* и *RAS wt / BRAF wt* составила 36,9 против 28,9 месяца (ОР = 0,76 [95% ДИ: 0,53–1,11]; *p* = 0,15) и 41,3 против 28,9 месяца (ОР = 0,70 [95% ДИ: 0,48–1,04]; *p* = 0,08) соответственно. Медианы продолжительности ответа (11,4 против 9,0 месяца; ОР = 0,59 [95% ДИ: 0,39–0,88]; *p* = 0,011) и глубины ответа (65,0 против 46,3%; *p* = 0,0018) были также лучше в группе панитумумаба. Больше пациентов с панитумумабом имели ранний объективный ответ ≥ 30% на 8-й неделе (64 против 45%; *p* = 0,052), который был связан с улучшенной ВБП и ОВ. Никаких новых сигналов безопасности не поступало.

Данные о возможном снижении эффективности анти-EGFR-антител после бевацизумаба получены также в исследовании PRODIGE 18 [41].

Таким образом, последовательность применения таргетных препаратов может быть более важной, чем воздействие отдельных агентов в рамках одной линии. У пациентов с опухолями дикого типа RAS применение в первой линии терапии анти-EGFR-антител может увеличить эффективность последующей терапии, включая антиангиогенные препараты.

II.1.2. Прямое сравнение комбинации ХТ + анти-EGFR с ХТ + бевацизумаб – выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли

Как мы уже говорили выше, анти-EGFR-антитела обеспечивают бóльшую ЧОО и при право-, и при

Рисунок 4. Анализ ВБП и ОВ на последующей линии терапии после цетуксимаба или бевацизумаба.

левостороннем КРР. В отличие от объективного ответа, преимущества в выживаемости на анти-EGFR-терапии оказались ограничены левосторонней локализацией первичной опухоли.

Данные о влиянии локализации первичной опухоли (справа или слева) на исходы в исследовании FIRE-3 были опубликованы онлайн только в ноябре 2020 года [42]. Ретроспективная оценка выживаемости была проведена в популяции дикого типа *RAS*, где правая сторона относится к опухолям, расположенным в слепой кишке до селезеночного изгиба поперечно-ободочной кишки, а левая – к опухолям от селезеночный изгиба к прямой кишке. Среднее время наблюдения в общей популяции *RAS wt* в группах цетуксимаба и бевацизумаба составляло 71 месяц (95% ДИ: 66–77) и 76 месяцев (95% ДИ: 66 – не достигнуто) соответственно. На момент анализа умерли 82% пациентов в группе FOLFIRI + цетуксимаб и 90% пациентов в группе FOLFIRI + бевацизумаб. ОВ была достоверно больше в группе цетуксимаба по сравнению с бевацизумабом (*p* = 0,012): медианы ОВ составили 31 (95% ДИ: 25–36) и 26 месяцев (95% ДИ: 23–29) соответственно (ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,94), показатели 3-летней и 5-летней выживаемости – 43 против 33% и 18 против 9% соответственно. *Выигрыш в ОВ был ограничен пациентами с левосторонними первичными опухолями (ОР = 0,70; p = 0,004), различий в выживаемости при правосторонних опухолях не отмечено (n = 88; ОР = 1,27; p = 0,290).*

Аналогичное влияние локализации первичной опухоли на клинические исходы анти-EGFR- и анти-VEGF-терапии было выявлено в РКИ CALGB/SWOG 80405 [43] при *RAS wt* (*цетуксимаб + ХТ достоверно увеличивал выживаемость по сравнению с бевацизумабом + ХТ при левостороннем мКРР, медианы ОВ составили 39,3 против 32,7 месяца; ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,59–0,99; p = 0,040*), а также в ряде других программ, после чего это заключение было подтверждено несколькими метаанализами.

Так, D. Arnold с соавт. [44] проанализировали данные на 2159 (37,5%) *RAS wt*-пациентов из 5760, включенных в шесть РКИ. В 515 случаях опухоль располагалась справа и в 1644 – слева. Локализация имела как прогностическое, так и предикторное значение: правосторонние опухоли имели худший прогноз независимо от терапевтической группы (эксперимент или контроль соответственно) в отношении ОВ (ОР = 2,03; 95% ДИ: 1,69–2,42 и ОР = 1,38 [95% ДИ: 1,17–1,63]), ВБП (ОР = 1,59; 95% ДИ: 1,34–1,88 и 1,25; 95% ДИ: 1,06–1,47) и ЧОО (ОШ = 0,38; 95% ДИ: 0,28–0,50 и ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,43–0,73). *Анти-EGFR-антитела достоверно улучшали выживаемость у пациентов с левосторонними опухолями:* для ОВ ОР = 0,75 (95% ДИ: 0,67–0,84), для ВБП ОР = 0,78 (95% ДИ: 0,70–0,87), при правосторонней локализации выигрыша не было (для ОВ ОР = 1,12; 95% ДИ: 0,87–1,45; для ВБП ОР = 1,12; 95% ДИ: 0,87–1,44). Значение p для взаимодействия локализации и ОВ или ВБП < 0,001 и 0,002 соответственно. Еще в одном метаанализе [45] было показано, что *левосторонние опухоли де-*

Таблица 1

Цетуксимаб + ХТ в первой линии терапии мКРР RAS wt: ключевые исследования

Исследование	Конечные точки		Группы сравнения	Результаты		
	Первичная	Вторичные		ВБП, мес. (субанализ для ЛС)	ОВ, мес. (субанализ для ЛС)	ОО, %
OPUS[24] *RAS wt; n* = 87 R1:1	ВБП	ОВ, ОО, безопасность	Цетуксимаб + FOLFOX	12,0	19,8	58
			FOLFOX	5,8	17,8	29
			Р-критерий	0,06	0,8	0,008
CRYSTAL[23] 1Л RAS wt *n* = 367 R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, *n* = 280 [57])	ВБП	ОВ, ОО, безопасность	Цетуксимаб + FOLFIRI	11,4 (12)	28,4 (28,7)	66,3
			FOLFIRI	8,4 (8,9)	20,2 (21,7)	38,6
			Р-критерий	0,001 (0 < 001)	0,002 (0,002)	0,034
TAILOR[58] 1Л *RAS wt* *N* = 393 R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, *n* = 308[59])	ВБП	ОВ, ЧОО, безопасность	Цетуксимаб + FOLFOX	9,2 (9,3)	20,7 (22)	61,1
			FOLFOX	7,4 (7,9)	17,8 (18,3)	39,5
			Р-критерий	0,004 (0,006)	0,02 (0,007)	0,034
FIRE-3[26–28] 1Л *RAS wt; n* = 330 R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, *n* = 273 [42])	ЧОО	ВБП, ОВ, время до неудачи терапии, глубина ответа, частота резекции, безопасность	Цетуксимаб + FOLFIRI	10,3 (10,6)	31,1 (38,2)	72,0
			Бевацизумаб + FOLFIRI	10,4 (11,1)	25,6 (28,2)	56,1
			Р-критерий	0,71 (0,79)	0,012 (0,01)	0,0029
CALGB/SWOG 80405[29–30] 1Л *RAS wt* (*n* = 689) R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, *N* = 325[43])	ОВ, ВБП	НЯ, связанные с терапией, вторая ВБП, цена	Цетуксимаб + ХТ	11,4 (12,0)	32,0 (39,3)	68,6
			Бевацизумаб + ХТ	11,3 (11,1)	31,2 (32,1)	53,8
			Р-критерий	0,31	0,4 (< 0,0001)	< 0,01

Примечание: 1Л – 1-я линия; R – рандомизация; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЛС – левосторонняя локализация; НЯ – нежелательные явления; ОВ – общая выживаемость; ОО – объективный ответ; ЧОО – частота объективного ответа.

монстрировали лучшую ОВ (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,59–0,85; p = 0,0002), ВБП (ОР = 0,84; 95% ДИ: 0,72–0,98; p = 0,0300) и ЧОО (ОШ = 0,66; 95% ДИ: 0,48–0,92; p = 0,0100) на терапии ингибиторами EGFR. Напротив, при правосторонних опухолях ингибиторы VEGF были связаны с увеличением ВБП (ОР = 1,48; 95% ДИ: 1,14–1,92; *p* = 0,003), тенденцией к увеличению ОВ (ОР = 1,23; 95% ДИ: 0,93–1,63; *p* = 0,140), но с некоторым уменьшением шансов на объективный ответ (ОШ = 0,85; 95% ДИ: 0,52–1,38; *p* = 0,510), что согласуется с обсужденными ранее данными о высокой ЧОО на терапии анти-EGFR и при право-, и при левосторонних опухолях.

Таким образом, если у пациента с мКРР RAS wt целью лечения является продление жизни, выбор лечебной тактики определяется локализацией первичной опухоли: при левостороннем мКРР вариантом выбора являются анти-EGFR-антитела, которые, по сравнению с бевацизумабом, увеличивают не только ВБП, но и ОВ.

Сводные данные по сравнению комбинаций цетуксимаба с ХТ против одной ХТ, а также цетуксимаба с ХТ против бевацизумаба с ХТ при левостороннем мКРР *RAS wt* приведены в *таблице 1.*

II. Цетуксимаб в поддерживающей терапии мКРР

II.1. Стратегии первой линии терапии

В отличие от эффективности, оптимальная продолжительность ХТ первой линии все еще является предметом исследований и обсуждения. Так, на сегодняшний день в отношении больных с нерезектабельным метастатическим КРР можно выбрать одну из трех стратегий.

1. Продолжение до прогрессирования или неприемлемой токсичности (независимо от общего числа курсов) – такая тактика сопряжена с серьезной токсичностью и значимым ухудшением качества жизни.
2. Стратегия *stop and go*: проведение какого-то определенного числа курсов (как правило, в течение 6 месяцев непрерывно), затем прекращение терапии (так называемые химиотерапевтические каникулы) и возобновление лечения после прогрессирования болезни. При этом выбор режима, того же самого или нового, определяется «свободным» от ХТ интервалом времени.
3. Поддерживающая терапия (*maintenance*), при которой после определенного числа курсов активной индукционной комбинированной химиотерапии (обычно в течение 3–4 месяцев) больные переводятся на менее токсичное поддерживающее лечение – монотерапию фторпиримидином, или таргетным препаратом, или их комбинацией. Она продолжается либо до прогрессирования болезни, либо в течение фиксированного промежутка времени, после чего вновь возобновляется более активная терапия. Такой подход может увеличить время до прогрессирования болезни, что в целом скажется на увеличении продолжительности жизни больных. Ранее были показаны преимущества поддерживающей терапии комбинацией бевацизумаба с фторпиримидинами (капецитабином или инфузией 5-фторурацила), которая превосходила один бевацизумаб по эффективности. К сожалению, сравнение комбинации бевацизумаб/фторпиримидин с одним фторпиримидином в поддержке не проводилось [46, 47, 48, 49].

II.2. Цетуксимаб в поддерживающей терапии мКРР

Цетуксимаб также был изучен в поддерживающей терапии мКРР. Первое исследование – NORDIC VII [50] – оказалось неудачным, так как цетуксимаб вводили вместе со струйным 5-фторурацилом (сегодня мы знаем, что анти-EGFR-антитела комбинируются только с инфузионным введением 5-фторурацила), однако затем была подтверждена эффективность поддерживающей терапии цетуксимабом в монорежиме и в комбинации с иринотеканом.

В РКИ MACRO-2 сравнили стратегию непрерывного лечения комбинацией цетуксимаб + FOLFOX-6 до про-

грессирования болезни или перевод на поддерживающую монотерапию цетуксимабом после восьми циклов комбинированной терапии [51]. Результаты представлены в *таблице 2* и на *рисунке 5*. Показано, что *перевод на поддержку цетуксимабом в монорежиме не ухудшает результаты, обеспечивая сравнимые показатели ВБП, ОВ и ЧОО* – достоверных различий в этих показателях не выявлено.

Можно ли совсем прекратить терапию и сделать перерыв в лечении без проигрыша в эффективности? В небольшом РКИ [52] 56 пациентов с мКРР RAS/BRAF wt, которые в первой линии получили 9–12 циклов терапии комбинацией «цетуксимаб + FOLFIRI» без прогрессирования, рандомизировали на прекращение лечения (наблюдение) или поддерживающую терапию сначала цетуксимабом с иринотеканом (6–12 циклов), затем продолжение поддержки одним цетуксимабом. Показано, что *поддерживающая терапия цетуксимабом достоверно – в два раза – увеличивает выживаемость до неудачи лечения по сравнению с наблюдением:* медианы составили 19,0 против 9,5 месяца, $p = 0,001$. Под выживаемостью до неудачи лечения подразумевалось отсутствие рецидива, нерецидивной смертности или добавления другой системной терапии.

Второе анти-EGFR-антитело панитумумаб также изучалось в поддерживающей терапии мКРР в исследовании VALENTINO [53], в котором в качестве поддержки сравнили монотерапию панитумумабом и комбинацию панитумумаба с инфузионным лейковорином/5-фторурацилом. Показано, что комбинация имеет достоверные преимущества по медиане ВБП (12,0 против 9,9 месяца) и показателю 10-месячной выживаемости без прогрессии (59,9 против 49,0 %), при этом *риск прогрессирования и смерти при проведении монотерапии панитумумабом был в 1,51 раза выше по сравнению с комбинацией* (ОР = 1,51; 95 % ДИ: 1,11–2,07; $p = 0,01$). По результатам исследования можно сделать вывод о том, что если в первой линии пациент получал схему с панитумумабом, в качестве поддерживающей терапии необходимо использовать комбинацию панитумумаба и инфузионного лейковорина/5-фторурацила.

Таблица 2

Результаты перевода на поддерживающую терапию цетуксимабом по сравнению с продолжением цетуксимаба с ХТ до прогрессирования

	ITT популяция (RAS wt анализ)	
	Цетуксимаб поддержка, *n* = 92	**Цетуксимаб + mFOLFOX, *n* = 44**
ВБП 9-мес, %; ОШ (95% ДИ)	63 (53–73)	70 (57–84)
	0,72 (0,33–1,55); $p = 0,3952$	
Медиана ВБП, мес; ОР (95% ДИ)	9 (7–10)	10 (7–13)
	1,13 (0,70–1,82); $p = 0,6250$	
Медиана ОВ, мес; ОР (95% ДИ)	25 (19–32)	28 (18–44)
	1,24 (0,79–1,94); $p = 0,3478$	
ОО, %; ОШ (95% ДИ)	54 (44–65)	48 (33–62)
	1,30 (0,63–2,68); $p = 0,4696$	

Рисунок 5. Перевод на поддерживающую терапию одним цетуксимабом по сравнению с терапией цетуксимаб + ХТ до прогрессирования.

Таким образом, перевод на поддерживающую терапию одним цетуксимабом по эффективности не уступает комбинации (продолжению цетуксимаба с ХТ) до прогрессирования болезни, и эта стратегия имеет преимущества по выживаемости перед полным перерывом в лечении.

III. Возможность отложенного назначения цетуксимаба в рамках первой линии терапии (после получения ответа на мутации, начиная с второго, третьего или четвертого курса ХТ)

Нередко назначение в первой линии комбинации с бевацизумабом связано с относительно длительным периодом ожидания ответа молекулярно-генетического исследования на мутации RAS и BRAF и желанием врача или пациента немедленно начать лечение. Однако цетуксимаб, назначенный в первой линии у пациентов с отсутствием мутаций и левосторонней локализацией первичной опухоли, достоверно увеличивает продолжительность жизни. *Возникает вопрос: Что лучше – начать терапию инфузионным дуплетом, подождать ответ и, при отсутствии мутаций, добавить цетуксимаб или сразу назначить ХТ с бевацизумабом?* Эту проблему изучили Palmeri с соавт. [54], сравнив показатели выживаемости больных мКРР *RAS/BRAF* wt, которые в первой линии получали либо ХТ в комбинации с бевацизумабом с первого курса лечения, либо начинали ХТ, а анти-EGFR добавлялись со 2–3-го курса – после получения результатов анализа на мутации. Оказалось, что *даже отсроченное добавление анти-EGFR обеспечивало более высокие показатели эффективности лечения по сравнению с немедленным назначением бевацизумаба:* так, ЧОО составила 66,7 и 45,6 %; ОР для ВБП = 0,69 (95 % ДИ: 0,55–0,86), ОР для ОВ = 0,83 (95 % ДИ: 0,64–1,04). Ретроспективный анализ данных регистра Чехии CORECT ($n = 573$) [55] также показал, что отсроченное добавление

Таблица 3

Отсутствие различий в эффективности лечения при добавлении анти-EGFR-антител ко второму, третьему и четвертому циклам

	мВБП, мес (95% ДИ)	*p*	мОВ, мес (95% ДИ)	*p*
Когорта А: анти-EGFR МКА были добавлены к 1-му циклу химиотерапии; *n* = 401	12,9 (11,5–14,3)		30,6 (25,2–36,1)	
Когорта В: анти-EGFR МКА были добавлены ко 2-му циклу химиотерапии; *n* = 71	9,7 (9,1–10,3)	A vs. B *p* = 0,185	Н/д	A vs. B *p* = 0,645
Когорта С: анти-EGFR МКА были добавлены к 3-му или 4-му циклу химиотерапии; *n* = 101	11,5 (9,8–13,2)	A vs. C *p* = 0,826	37,9 (28,6–47,3)	A vs. C *p* = 0,052

анти-EGFR-антител, начиная со второго, третьего и даже четвертого цикла лечения, не влияет на эффективность первой линии терапии мКРР RAS wt (*табл. 3*).

IV. Новый режим дозирования цетуксимаба: раз в 2 недели

Так как инфузионные режимы химиотерапии проводятся раз в 2 недели, более удобным и для врача, и для пациента было бы введение цетуксимаба также раз в 2 недели. Такой режим – цетуксимаб 500 мг/м^2 внутривенно раз в 2 недели – был изучен в целом ряде исследований, после чего его эффективность сравнили с эффективностью стандартного режима в метаанализе A. Matsuda и соавт. [56]. По данным метаанализа, новый режим дозирования цетуксимаба 500 мг/м^2 внутривенно раз в 2 недели оказался эквивалентен по эффективности режиму 250 мг/м^2 внутривенно еженедельно: для ЧОО ОШ = 0,93 (p = 0,57); для ВБП ОР = 1,03 (p = 0,96) и для ОВ ОР = 1,10 (p = 0,78). Токсичность режима введения цетуксимаба раз в 2 недели была также сопоставима с токсичностью стандартного еженедельного режима дозирования: для кожной токсичности любой степени ОР = 0,91 (p = 0,56); III–IV степени – ОР = 0,73 (p = 0,56); гастроинтестинальная токсичность III–IV степени ОР = 0,68 (p = 0,39); гематологическая токсичность III–IV степени ОР = 1,11 (p = 0,66). Анализ реальной клинической практики также не показал различий в общей выживаемости при введении цетуксимаба раз в 2 недели или еженедельно, как в любой линии терапии (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,85–1,03), так и в рамках первой линии (ОР = 1,05; 95% ДИ: 0,86–1,29) [57].

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что системное лечение мКРР прошло долгий путь от отдельных исследований по оценке эффективности тех или иных комбинаций до создания стройной концепции последовательного назначения схем химиотаргетной терапии в зависимости от целей терапии, а также характеристик как пациента, так и опухоли.

Анти-EGFR-антитело цетуксимаб применяется у пациентов без мутаций в генах *RAS* и *BRAF*, обеспечивая высокую частоту объективного ответа (с ранними и глубокими ответами) при любой локализации первичной опухоли и выигрыш в выживаемости, по сравнению с бевацизумабом, при опухолях левосторонней локализации. Перевод на поддерживающую терапию цетуксимабом в монорежиме не уступает продолжению комбинированного лечения цетуксимабом с инфузионным дуплетом. При необходимости начать лечение до получения результата молекулярно-генетического анализа выигрыш от назначения препарата не снижается при его отсроченном добавлении со второго, третьего или четвертого курсов, а комбинация ХТ с более поздним началом терапии цетуксимабом в целевой популяции превосходит ХТ с ранним добавлением бевацизумаба. В итоге широкое применение современных персонализированных методов терапии мКРР позволит не только достичь лучших результатов в лечении отдельных пациентов, но и внести ощутимый вклад в достижение таких ключевых целей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», как снижение годичной летальности и повышение доли больных, состоящих на учете 5 лет и более.

Список литературы / References

1. *https://pub.s7.exacttarget.com/3lwjocnzbai*
2. *https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164*
3. *https://nop2030.ru/files/2017/11/national-strategy.pdf*
4. *Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2000; 7: 643–650.*
5. *Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2002; 235: 759–766.*
6. *Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol 2007; 25: 4575–4580.*
7. *Adam R, Barroso C. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 2011; 29: abstr 3519.*
8. *Osterlund P, Salminen T, Soveri L–M, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, cclinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. Lancet Regional Health 2021 (V 3), doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100049*
9. *Yoshino T., Arnold D., Taniguchi H. et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2018; 29: 44–70.*
10. *Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 22.*
    Fedyanin M. Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Rykov I.V., Tryakin A.A. i in. Praktyczne wskazówki dotyczące farmakoterapii raka okrężnicy i połączenia odbytniczo-sigmoidalnego. Nowotwory złośliwe: Wytyczne RUSSCO Practice # 3s2, 2020 (tom 10). 22.
11. *https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf*
12. *Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1007–1016.*
13. *Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet, published online October 11, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S1470–2045(13)70447–9.*
14. *Primrose J.N., Falk S., Finch-Jones M. et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. Proc. ASCO 2013, abstr. 3504.*
15. *Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. XELOX против FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer. 2011; 105 (1): 58–64.*
16. *Grothey A. A comparison of XELOX with FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2009; 6 (1): 10–1.*
17. *Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22 (2): 229–37.*
18. *Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. Clin Colorectal Cancer. 2004; 4 (1): 46–50.*
19. *Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. Ann Oncol 2008; 19: 920–926.*

20. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC–C Study. J Clin Oncol 2007; 25: 4779–4786.
21. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet, 2011; 377 (9783): 2103–14.
22. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. (2011) Randomized phase III study of 5-flurouracil/folinate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. J. Clin. Oncol., 29 (Suppl. 4): abstract 365.
23. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015 Mar 1; 33 (7): 692–700.
24. Bokemeyer C, Kohne CC-H, Ciardello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutation in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2015 Jul; 51 (10): 1243–1252.
25. Holch J W, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Canccer 2017; 70: 87–98.
26. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Deker T., et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). J Clin Oncol 2013, 31 (suppl.): abstr LBA3506.
27. Heinemann V., Stintzing S., Jung A., Rossius L., et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. Eur J Cancer. 2013; 49 (Suppl 3): Abstract LBA 17.
28. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomized open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17 (10): 1426–1434.
29. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). ASCO 2014, oral presenaion, abstr LBA3.
30. Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses in untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ESMO 2014 – oral presentation – abstr. 5010.
31. Rivera F, Karthaus M, J Randolph Hecht J R, e al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. Int J Colorectal Dis 2017; 32 (8): 1179–1190.
32. Khattak M, Marin H, Davidson A, e al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2015; 14 (2): 81–90.
33. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004; 22: 23–30.
34. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007; 25 (13): 1670–6.
35. Falcone A., Cremolini C., Masi G., et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl); abstr 3505.
36. Loupakis F., Schirripa M., Caparello C., et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. British J Cancer 2013, 108: 2549–2556.
37. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015 Oct; 16 (13): 1306–15.
38. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. JAMA Oncol 2017; 3: e170278.
39. Hu H, Wang K, Huang M, e al. Modified FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as Conversion Therapy in Patients with RAS/BRAF Wild-Type Unresectable Liver Metastases Colorectal Cancer: The FOCULM Multicenter Phase II Trial. Oncologist 2021; 26 (1): e90–e98.
40. DP Modest, S Stintzing, L Fischer von Weikersthal, etal: Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: First-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer J Clin Oncol 33: 3718–3726, 2015
41. Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, Bouche O, Deplanque G, Borel C, et al. Continuation of Bevacizumab против Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE 18 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019; 5: 83–90.
42. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Deker T., et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. British Journal of Cancer 2021 (V124), pages 587–594.
43. Venook AP, et al. Outcome in the CALGB80405. ESMO 2016. Special Session. Right or left metastatic colon cancer: Will the side change your treatment?
44. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2017; 28: 1713–29.
45. Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C. Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Onco Targets Ther. 2018; 11: 4271–81.
46. Yalcin S, Uslu R, Dane F et al. A randomised, multicenter phase III trial of bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer. JCO 2011; 11 (4 suppl): 474.
47. Tabernero J, Aranda E, Gomez A et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus bevacizumab or singl-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TTD]). JCO 2010; 28 (15 suppl): 3501.
48. Díaz-Rubio E, Gomaz-Espana A, Massuti B et al. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III MACRO. Oncologist 2012, 17: 15–25.
49. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00973609. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyrimidine and bevacizumab vs. bevacizumab alone vs. no maintenance treatment and reinduction in case of progression for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.
50. Guren T. K., Thomsen M., Kure E. H., et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC–VII study. British Journal of Cancer 2017 (116): 1271–1278. DOI: 10.1038/bjc.2017.93.
51. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. Eur J Cancer. 2018; 101: 263–272. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.024.
52. Jiang T, Chen H, Zheng J, et al. Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Unresectable Wild-Type RAS and BRAF Metastatic Colorectal Cancer: A Single-Institute Prospective Study. Adv Ther. 2020; 37 (6): 2829–2840. DOI: 10.1007/s12325–020–01360–8.
53. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone против Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019; 5 (9): 1268–1275. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1467 Palmieri LJ. Oncologist. 2020; 25 (2): e266–e275.
54. Fiala O, Veskrnova V, Chloupkova R, et al. Impact of Delayed Addition of Anti-EGFR Monoclonal Antibodies on the Outcome of First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer Patients: a Retrospective Registry-Based Analysis. Target Oncol. 2018; 13 (6): 735–743. DOI: 10.1007/s11523–018–0597–7.
55. Matsuda A, Yamada T, Jamjittrong S, et al. Comparison Between Biweekly and Weekly Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. Anticancer Res. 2020; 40 (6): 3469–3476. DOI: 10.21873/anticanres.14333.
56. Pescott C., et al. J. Clin. Oncol. 38: suppl 4; abstr 23. ASCO GICS2020.
57. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials [published correction appears in JAMA Oncol. 2017 Dec 1; 3 (12): 1742]. JAMA Oncol. 2017; 3 (2): 194–201. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
58. Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. J Clin Oncol. 2018; 36 (30): 3031–3039. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3183.
59. Shukui Qin, Weijian Guo, et al. Final overall survival (OS) analysis of first-line (1L) FOLFOX-4 ± cetuximab (cet) in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase 3 TAILOR trial. Journal of Clinical Oncology 2018 36: 15 Suppl, 3521–3521 (poster).

Статья поступила / Received: 09.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 15.06.21
Принята в печать / Accepted: 17.06.21

Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна, *д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1)[1], проф. кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета[2]. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. Author ID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: *Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru.*

About the author

Artamonova Elena V., *DM Sci, head of Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy No. 1)[1], prof. at Dept of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine[2]. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. Author ID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533*

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

[2]Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: *Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru.*

Для цитирования: Артамонова Е. В. Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах RAS. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):54–63. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-54-63

For citation: Artamonova E. V. Modern strategy for treatment of metastatic colorectal cancer as key to increasing life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer without mutations in RAS genes. *Medical alphabet.* 2021; (19):54–63. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-54-63

10.33667/2078-5631-2021-19-64-72

Роль омега–3 жирных кислот в парентеральном питании онкологических больных

Е. В. Гамеева[1], А. Е. Шестопалов[2,3]

[1]Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва
[3]ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино

РЕЗЮМЕ

Актуальность. *При подборе компонентов парентерального питания (ПП) для пациентов онкологического профиля необходимо учитывать не только оптимизацию состава, но и возможность положительного влияния на исход хирургического лечения. С этих позиций большой теоретический и практический интерес представляет применение в ПП фармаконутриентов, в частности омега-3 жирных кислот рыбьего жира, что и определило цель данного исследования.*

Цель исследования. *Оценить возможности полноценного обеспечения энергопластических потребностей и разрешения метаболических нарушений в послеоперационном периоде у онкологических больных с новообразованиями желудка и кишки путем применения системы парентерального питания «три-в-одном», включающей омега-3 жирные кислоты.*

Материалы и методы. *Исследование проспективное выполнено у 58 пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака желудка и кишки, рандомизированных на две группы. 1-я группа сравнения – 29 пациентов, послеоперационное ПП осуществляли с использованием системы «три-в-одном» без омега-3 ЖК в составе; 2-я группа основная – 20 пациентов – получали ПП с омега-3 ЖК в составе в центральную вену (СМОФКабивен центральный), 9 – ПП с омега-3 ЖК в периферическую вену (СМОФКабивен периферический).*

Основные результаты. *Полный спектр аминокислот, входящих в состав СМОФКабивен (50 г/л), повышенное содержание азота – 8 г/л оказывают выраженное влияние на метаболизм белков и процессы анаболизма. В основной группе печеночные пробы (аланинтрансаминаза [ALT], аспартаттрансаминаза [AST], и общий билирубин) были значимо ниже, чем у пациентов в группе сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных 2-й группы к 6–7-м суткам послеоперационного периода на фоне парентерального питания с включением омега-3 ЖК концентрация провоспалительных цитокинов (IL-6–79,5 ± 19,2 пг/мл; TNF-a – 12,9 ± 3,3 пг/мл) достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в 1-й группе. Клинические признаки дисфункции ЖКТ в основном разрешались на 4–5-е сутки. Функции ЖКТ полностью восстанавливались более чем у 80% больных. Противовоспалительные свойства омега-3 ЖК, а также их влияние на восстановление баланса цитокинов в наших исследованиях подтверждены достоверными снижениями синтеза IL-6, ФНО.*

Заключение. *Высокое содержание омега-3 ЖК в составе ПП оказывает позитивное влияние на разрешение метаболических нарушений в ранние сроки после оперативных вмешательств, возможность адекватно переносить ПХТ и лучевую терапию, а также на качество жизни в условиях прогрессирующего заболевания.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *пациенты онкологического профиля в послеоперационном периоде, парентеральное питание, омега-3 жирные кислоты, рыбий жир.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Role of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition of cancer patients

E.V. Gameeva[1], A.E. Shestopalov[2,3]

[1]Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia
[2]Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia
[3]Federal Scientific and Clinical Centre for Reanimatology and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region, Russia

SUMMARY

Relevance. *When selecting the components of parenteral nutrition (PN) for oncology patients, it is necessary to take into account not only the composition optimization but also its potential positive effect on the surgical treatment outcome. Therefore, the use of pharmaconutrients in PN, in particular, omega-3 fatty acids, is of great theoretical and practical interest and has determined the aim of this study.*

The aim. *To assess the efficacy of postoperative PN using the 3-in-1 system with omega-3 fatty acids (FA) (SMOFKabiven central and peripheral) in the treatment of metabolic disorders in patients undergoing gastrointestinal cancer surgery.*

Materials and methods. *A prospective, randomized, controlled, comparative study included the patients undergoing gastrointestinal cancer surgery. Group 1 (comparison group) consisted of 29 patients, postoperative PN was performed using a 3-in-1 system without omega-3 fatty acids. Group 2 (main group) consisted of 20 patients treated with 3-in-1 system with omega-3 FA (SMOFKabiven central) and 9 patients recieved PN with omega-3 FA through peripheral vein access FA (SMOFKabiven peripheral).*

Main results. *A complete range of amino acids in SMOFKabiven (50 g/L) and an increased content of nitrogen (8 g/L) have a pronounced effect on protein metabolism and anabolic processes. The long-term PN showed that the liver enzyme (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], and total bilirubin) levels were significantly lower compared to the patients who received traditional lipid emulsions without fish oil. The analysis of the corrective effect of PN containing omega-3 fatty acids showed that at day 6–7 after surgery the group 2 patients had a significant decrease in the concentration of pro-inflammatory cytokines: IL-6 down to 79.5±19.2 pg/mL, TNF-a down to 12.9±3.3 pg/mL ($p < 0.05$) compared to group 1. Clinical signs of gastrointestinal dysfunction were mainly resolved at day 4–5. Full recovery of the GIT functions was seen in more than 80% of patients. The anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids, as well as their effect on the cytokine balance recovery, have been confirmed in our studies by significant reductions in the synthesis of IL-6, TNF.*

Conclusion. *The high content of omega-3 fatty acids in PN promotes early management of metabolic disorders after surgery, can have a significant effect on the ability to adequately tolerate the maintenance chemotherapy and radiation therapy, and can significantly improve the quality of life under the conditions of progressive disease.*

KEY WORDS: *cancer patients postoperatively, parenteral nutrition, omega-3 fatty acids from fish oil.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

Питательная недостаточность и адекватная нутритивная поддержка являются одной из актуальных задач в хирургическом лечении онкологических заболеваний.

Основной причиной питательной недостаточности у онкологических больных является влияние опухоли на организм. При поступлении в стационар для оперативного вмешательства у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта и панкреато-гепатобилиарной зоны частота питательной недостаточности варьирует от 61 до 87%, в том числе 46% тяжелой степени. Следует отметить, что, по данным ESPEN (2017), M. Tsoli, G. Robertson (2013), C. Bing (2011), P. Singer (2019), питательная недостаточность тяжелой степени в 10–20% случаев является независимым фактором летального исхода у онкологических больных [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Работами S.L. Lim (2012), А.Д. Сергиенко (2019), S.L. Yoon (2019) показана прямая корреляционная зависимость между степенью предоперационной питательной недостаточности и частотой послеоперационных гнойно-септических осложнений, длительностью пребывания в ОРИТ и стационаре, исходами хирургического лечения, летальностью, стоимостью лечения [8, 9, 10, 11].

Вместе с тем влияние на результаты хирургического лечения оказывает не только исходная питательная недостаточность, но и метаболические нарушения, возникающие в послеоперационном периоде. Характерной особенностью онкохирургии является выполнение расширенных комбинированных вмешательств, которые отличаются травматичностью. Метаболический ответ на хирургический стресс характеризуется развитием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, кишечной недостаточности (СКН) с нарушением всех видов обмена, быстрой потерей азота, высоким расходом энергии, нарушениями иммунного статуса. Катаболический тип обменных процессов в сочетании с морфофункциональными поражениями ЖКТ характеризуется развитием прогрессирующей белково-энергетической недостаточности (БЭН), нарушением питательного статуса и невозможностью субстратного обеспечения организма естественными продуктами питания [13, 14].

Таким образом, адекватная нутритивная поддержка (НП) является обязательным компонентом комплексного лечения (химио-лучевая терапия, хирургическое вмешательство) онкологических заболеваний. Тем не менее результаты ряда исследований последних лет показали, что только в 30–60% случаев пациенты с раком и ПН получали адекватную НП (энтеральное и [или] парентеральное питание). Показано, что кумулятивный отрицательный энергобаланс, дефицит макро- и микронутриентов приводят к ухудшению результатов лечения, достоверно более длительному койко-дню в ОРИТ, увеличению частоты послеоперационных осложнений, снижению качества жизни [8, 9, 13, 14].

При проведении нутритивной поддержки определяющее значение в выборе энтерального или парентерального питания играет функциональное состояние ЖКТ. Нарушение функций желудочно-кишечного тракта играет ведущую роль в формировании и поддержании синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма в постагрессивном, послеоперационном периоде, является лимитирующим фактором для осуществления энтерального питания. В условиях, когда желудочно-кишечный тракт блокирован, парентеральное питание становится методом выбора восполнения всех основных потребностей организма в энергетических и пластических веществах, витаминах и микроэлементах [2, 3, 7, 27].

Современные возможности ПП позволяют корригировать метаболические нарушения и обеспечить энергопластические потребности организма, обусловленные хирургическим вмешательством и заболеванием. При условии, что ПП содержит необходимое количество высококачественных основных макронутриентов (белки, жиры, углеводы), микроэлементов и фармаконутриентов [5, 12, 14, 15, 17, 27].

При разработке индивидуальных программ ПП для пациентов онкологического профиля необходимо учитывать не только оптимизацию состава, но и возможность положительного влияния на исход хирургического лечения. С этих позиций большой теоретический и практический интерес представляет применение в парентеральном питании фармаконутриентов, в частности омега-3 жирных кислот, что и определило цель представленной работы.

Цель исследования: оценить возможности полноценного обеспечения энергопластических потребностей и разрешения метаболических нарушений в послеоперационном периоде у онкологических больных с новообразованиями желудка и кишки путем применения системы парентерального питания «три-в-одном» на основе омега-3 жирных кислот.

Материалы и методы

В работе анализируются результаты обследования и комплексного лечения 58 больных с новообразованиями желудка и кишки, находившихся на лечении в отделениях хирургии и ОРИТ МНИОИ имени П.А. Герцена с февраля 2019 по март 2020 года. 15 больным произведена гастрэктомия, 43 – гемиколэктомия. Все обследованные пациенты – мужчины в возрасте 61,4 ± 9,1 года.

Критерии включения в исследование: диагноз – рак желудка, рак толстой кишки, возраст старше 18 лет; оперативные вмешательства – гастрэктомия, гемиколэктомия, без предоперационной химио- и лучевой терапии; продолжительность заболевания – не менее 3 месяцев.

Критерии исключения: возраст старше 80 лет; неоперабельный рак желудка, кишки; отказ от оперативного вмешательства.

Предоперационная подготовка включала пероральный прием смеси «Суппортан напиток» по 200–600 мл в сутки в течение 2 недель.

Оперативные вмешательства были выполнены в условиях многокомпонентной анестезии с ИВЛ. Интраоперационно кишку за линию анастомоза дренировали полифункциональным силиконовым зондом. После оперативного вмешательства зонд использовали для энтерального питания.

Таблица 1

Характеристика препаратов линейки СМОФКабивен

	СМОФКабивен центральный				СМОФКабивен периферический		
Объем мешка, мл	2463	1970	1477	986	1904	1448	1206
Глюкоза 42%, мл	744	595	446	298	600	456	380
Аминовен 10%, мл	1250	1000	750	500	1036	788	656
СМОФлипид 20%, мл	469	375	281	188	268	204	170
Энергетическая ценность, ккал	2700	2200	1600	1100	1300	1000	800

Таблица 2

Характеристика препарата Кабивен центральный

Объем мешка, мл	2566	2053	1540	1026
Аминокислотный раствор Вамин 18 Новум, мл	750	600	450	300
Глюкоза 19%, мл	1316	1053	790	526
Жировая эмульсия Интралипид 20%, мл	500	400	300	200
Энергетическая ценность, ккал	2300	1900	1400	900

В соответствии с целью и задачами работы больные были разделены на две рандомизированные группы методом открытых конвертов.

В 1-ю группу (сравнения) вошло 29 пациентов. В послеоперационном периоде ПП в этой группе осуществляли с использованием системы «три-в-одном» (Кабивен центральный): на 2–3-е сутки – энергетическая ценность в среднем 2100 ккал в сутки, 4-е сутки 1800 ккал в сутки, на 5-е сутки – 1300 ккал в сутки, на 6-е сутки – 900 ккал в сутки. По мере восстановления функций желудочно-кишечного тракта – появление на 3–4-е сутки перистальтики, к 6-м суткам стула переходили на энтеральное зондовое питание. К 7-м суткам послеоперационного периода объем суточного энтерального питания составлял 1200–1500 мл (1200–1500 ккал). На 7-е сутки ПП прекращали и полностью переходили на энтеральное зондовое питание.

Вторая группа (основная) – 29 пациентов. В составе послеоперационной НП у 20 пациентов применяли СМОФКабивен центральный – 2463 мл (2700 ккал) на 2-е сутки. Поэтапно, по мере увеличения объема энтерального питания, парентеральное питание уменьшали до 986 мл (1100 ккал) на 6-е сутки. Соответственно с 4–5-х суток начинали энтеральное питание – 500 мл (500 ккал). На 7–8-е сутки ПП прекращали и полностью переходили на энтеральное зондовое питание – 1200–1500 мл (1200–1500 ккал).

У 9 пациентов 2-й (основной группы) в составе послеоперационной НП в течение 7 суток применяли СМОФКабивен периферический: на 2-е сутки – в объеме 1904 мл (1300 ккал в сутки), на 7-е сутки – 1206 мл (800 ккал в сутки). На 8-е сутки периферическое ПП прекращали и на фоне восстановления основных функций желудочно-кишечного тракта (перистальтика, стул) переводили больных на пероральное ЭП стандартной гиперкалорийной смесью (1 мл = 2 ккал) – 600–800 мл (1200–1600 ккал).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили оценку нутритивного статуса с целью определения степени ПН по шкале Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002).

В послеоперационном периоде на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки все пациенты были обследованы по схеме, включающей исследование белкового, углеводного и липидного обмена, а также баланса азота и электролитов, провоспалительных цитокинов. Потребности в энергии рассчитывали по формуле Харриса–Бенедикта.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием методов вариационной статистики (программа SPSS). Определяли значения среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (SE), медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для проверки нормальности распределения применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнения в двух независимых группах переменных производили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни или параметрического критерия Стьюдента (для количественных данных); сравнения в двух связанных группах – с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Характеристика препарата СМОФКабивен

Препарат СМОФКабивен – трехкамерный мешок с растворами аминокислот, глюкозы и жировой эмульсией для парентерального питания. Наличие в препарате фармаконутриентов (омега-3 жирные кислоты), таурина, витамина Е определяет иммуномодулирующий эффект (*табл. 1*).

Особенности жировой эмульсии СМОФлипид: соевое масло содержит 55–60% линолевой кислоты, которая является омега-6 ЖК. 8% состава соевого масла представлено α-линоленовой кислотой (омега-3 ЖК). Жировая эмульсия, входящая в состав препарата СМОФКабивен® центральный, обеспечивает необходимое количество незаменимых жирных кислот. За счет среднецепочечных жирных кислот организм обеспечивается быстродоступной энергией. Рыбий жир характеризуется высоким содержанием эйкозапентаеновой (EPA) и докозагексаеновой (DHA) кислот.

В состав препарата СМОФКабивен входит весь спектр заменимых и незаменимых аминокислот (10% Аминовен). СМОФКабивен центральный – концентрация амино-

кислот – 50 г/л, содержание азота – 8 г/л. СМОФКабивен периферический – концентрация аминокислот – 32 г/л, содержание азота – 5,2 г/л.

Результаты и обсуждение

Результаты диагностики питательной недостаточности показали, что при поступлении в стационар у 29 % больных – питательная недостаточность I степени, у 71 % – II–III степени. Следует отметить, что ПН у онкологических пациентов является результатом совокупности нескольких факторов – снижение аппетита, кахексия и анорексия, влияние фактора некроза опухоли, увеличение потребности в энергии и белке. В связи с этим с целью профилактики и лечения ПН у онкологических больных при подготовке к оперативному вмешательству, считают обоснованным применение перорального энтерального питания [6, 8, 10, 11, 12, 14]. Исходя из сроков заболевания у обследованных больных и полученных результатов применение дополнительного питания при подготовке к оперативному вмешательству оказало положительное влияние на снижение тяжести питательной недостаточности. Ранее выполненные нами исследования показали, что при отсутствии дополнительного питания на догоспитальном этапе тяжесть ПН при поступлении в стационар значительно выше [10].

При поступлении в отделение реанимации после оперативного вмешательства тяжесть состояния больных по APACHE II составила 11,3 ± 1,5 балла.

Результаты исследования показателей белкового, углеводного и липидного обмена, в 1–3-е сутки послеоперационного периода свидетельствуют о смещении метаболических процессов в сторону катаболизма с увеличением потерь белка и расхода энергии, гипопротеинемии, диспротеинемии – уровень общего белка 51,9 ± 7,0–53,6 ± 6,2 г/л, альбумина 24,1 ± 1,2–29,4 ± 4,7 г/л, трансферрина 1,32 ± 0,16–1,4 ± 0,58 г/л (p < 0,05) (*табл. 3*). Суточная экскреция азота с мочой в первой группе достигала 17,2 ± 1,9 г в сутки, во второй – 16,9 ± 1,8 г в сутки. При этом

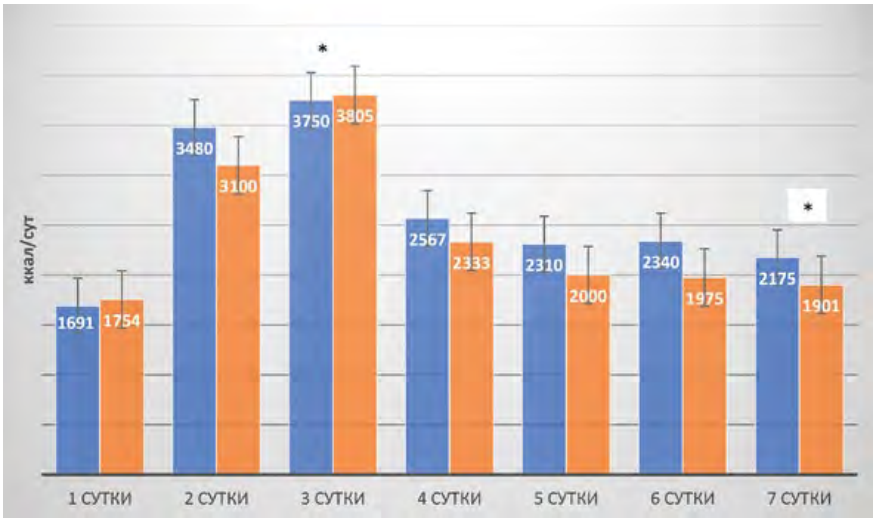


Рисунок 1. Изменения в расходе энергии от 1-х к 7-м суткам послеоперационного периода, ккал в сутки. *Примечание:* * – p < 0,05 при сравнении с 1-ми сутками между группами на 7-е сутки. Здесь и далее: в 1-й группе в состав НП входили препарат Кабивен центральный, во второй – СМОФКабивен центральный, СМОФКабивен периферический.

отрицательный баланс азота в первой группе составил 25,8 ± 1,3 г в сутки, во второй – –26,0 ± 1,4 г в сутки. Одновременно отмечено усиление синтеза белков острой фазы: С-реактивный белок 6,9 ± 1,1–7,3 ± 1,1 мг/дл. Кроме того, отмечено повышение в крови глюкозы (11,3 ± 1,5 ммоль/л), креатинина (136,8 ± 2,3 ммоль/л) и азота мочевины (16,8 ± 2,3 ммоль/л). Нарушение основных функций печени характеризовало повышение активности аминотрансфераз (АСТ – 67,9 ± 6,8 МЕ/л; АЛТ – 86,7 ± 5,6 МЕ/л; ГДГ – 13,17 ± 1,83 МЕ/л; ГГТП – 277,5 ± 48,4 [*табл. 4*]).

В биохимических анализах мочи повышенным было содержание креатинина – 3,1 ± 0,3 г в сутки и мочевины – 43,2 ± 3,5 г в сутки

Характерным проявлением гиперметаболической реакции организма было увеличение энергопотребности от 1-х к 3-м суткам. ИРЭ возрастал в среднем с 1691,5 ± 123,7 (1-я группа) – 1754,4 ± 115,6 (2-я группа) ккал в сутки до 3750,8 ± 195,4 (1-я группа) – 3805,2 ± 263,5 (2-я группа) ккал в сутки (p < 0,05). В последующем в процессе разрешения метаболических нарушений потребность в энергии снижалась. При этом во 2-й группе (1608,5 ± 101,3 ккал в сутки) была ниже (p < 0,05), чем в первой (2175,9 ± 211,8 ккал в сутки) (*рис. 1*). Следует отметить, что энергообеспечение в группах соответствовало расчетным величинам за счет на первом этапе полного парентерального питания, а затем с 4–5-х суток сочетанного парентерально-энтерального питания. При сравнении потребности в энергии в группах с различным составом парентерального питания (Кабивен центральный, СМОФКабивен центральный), отмечаются более высокие потребности в энергии на всех этапах исследования у пациентов 1-й группы, что отражает тенденцию высоких энергозатрат у пациентов с тяжелыми и недостаточно компенсированными проявлениями постагрессивного синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма (*рис. 1*, *табл. 3*).

На фоне полного ПП, а затем смешанного парентерально-энтерального питания изменения показателей белкового обмена в обеих группах были однонаправленны, однако во 2-й группе коррекция показателей метаболизма происходила в среднем на 2 суток раньше (p < 0,05). У больных 2-й группы с 1-х по 7-е сутки отмечено повышение уровня общего белка до 62,5 ± 1,2 г/л, альбумина – до 33,7 ± 0,6 г/л, трансферрина – до 2,31 ± 0,15 г/л (p < 0,05). Концентрация С-реактивного белка снизилась до 2,1 ± 0,11 мг/дл (p < 0,05) (*табл. 3*). Выделение с мочой белка уменьшилось до 40–45 г за 24 часа. Положительный баланс азота по сравнению с первыми сутками (–18,5 ± 1,1 г за 24 часа) к 7-м суткам составил +2,2 ± 0,9 г за 24 часа (p < 0,05) (*табл. 3*).

Таблица 3

Динамика показательней белкового и углеводного обмена

Показатель	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Общий белок, г/л	52,4 ± 2,2	53,8 ± 2,8	45,8 ± 8,0*	48,9 ± 8,3*	49,9 ± 7,1*	57,5 ± 6,6*	55,1 ± 6,3*	62,2 ± 4,9*
Альбумин, г/л	26,1 ± 1,2	29,5 ± 4,6	24,1 ± 4,6	27,4 ± 4,7	29,6 ± 4,0*	29,9 ± 4,2*	27,1 ± 3,9*	33,7 ± 0,6*
Трансферрин, г/л	1,42 ± 0,16	1,53 ± 0,28	1,19 ± 0,37	1,40 ± 0,58	1,5 ± 0,3*	1,95 ± 0,53*	1,79 ± 0,24*	2,31 ± 0,57*
СРБ, мг/дл	6,9 ± 1,1	7,3 ± 1,1	9,4 ± 0,95*	8,5 ± 1,1*	5,7 ± 0,93*	3,9 ± 0,31*	3,8 ± 0,23*	2,1 ± 0,11*
Баланс азота, г/24 ч	–18,9 ± 1,3	–18,5 ± 1,1	–11,5 ± 1,1*	–5,3 ± 0,8*	–5,2 ± 0,9*	–2,1 ± 0,4*	–4,4 ± 0,7*	+2,2 ± 0,9*
Глюкоза ммоль/л	11,3 ± 1,5	11,5 ± 1,2	9,2 ± 1,1	7,3 ± 0,5*	7,1 ± 0,8	6,9 ± 0,3*	7,69 ± 1,04	6,5 ± 0,8*
Креатинин, ммоль/л	121,8 ± 4,3	127,4 ± 3,2	136,8 ± 2,3*	128,1 ± 5,39*	119,4 ± 4,4*	86,2 ± 6,4*	96,1 ± 8,3*	80,1 ± 9,8*
Азот мочевины, ммоль/л	15,4 ± 1,5	15,2 ± 1,49	16,8 ± 2,3*	15,9 ± 1,4*	15,2 ± 2,9*	13,4 ± 1,1*	12,5 ± 1,7*	10,73 ± 1,20*

Примечание: 1. Wilcoxon* – $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям в первые сутки послеоперационного периода. Данные представлены: mean ± SD; 2. Wilcoxon rank-sum test. При попарном сравнении достоверны следующие данные. 1-я и 2-я группы: общий белок в 1-е и 7-е сутки, альбумин в 1-е и 7-е сутки, трансферрин в 1-е и 7-е сутки.

Таблица 4

Динамика активности ферментов и липидного обмена у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки		7-е сутки	
	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа
АСТ, ме/л	67,9 ± 6,8	68,3 ± 4,6	95,8 ± 8,9*	71,5 ± 2,3*	97,1 ± 6,2*	41,3 ± 5,1*	42,5 ± 7,1*	38,5 ± 2,4*
АЛТ, ме/л	86,7 ± 5,6	76,8 ± 5,1	92,1 ± 7,5*	81,3 ± 6,7*	89,3 ± 5,6*	37,3 ± 1,5*	48,1 ± 6,2*	34,2 ± 3,1*
ГГТП ме/л	175,2 ± 27,8	168,1 ± 19,4	277,5 ± 48,4*	95,7 ± 24,8*	147,5 ± 22,6*	65,4 ± 9,1*	95,1 ± 8,8*	49,2 ± 3,4*
ЛДГ, ме/л	695,4 ± 13,5	623,2 ± 17,1	659,4 ± 17,6*	579,6 ± 14,5*	531,2 ± 14,7*	415,2 ± 9,7*	486,9 ± 15,6*	395,4 ± 15,1*
Холестерин, моль/л	2,95 ± 0,51	**2,7 ± 0,2**	2,41 ± 0,17*	2,9 ± 0,1*	2,23 ± 0,13*	3,6 ± 0,1*	2,34 ± 0,14*	3,8 ± 0,2*

Примечание: 1. Wilcoxon* – $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям в первые сутки послеоперационного периода и между группами. Данные представлены: mean ± SD.

У больных как 1-й, так и 2-й группы в 1-е сутки после операции в крови уровень глюкозы повышался до 12,5 ± 1,2 ммоль/л, к 5-м суткам снижался и в последующем на этапах исследования оставался в полосе нормальных величин. Достоверной разницы между группами не выявлено, однако во 2-й группе уровень гликемии был ниже. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение СМОФКабивена, содержащего 250 г глюкозы, не усиливает стресс-индуцированную гипергликемию. Отсутствие отрицательного влияния на углеводный обмен имеет большое практическое значение для проведения ПП в условиях стресс-индуцированной гипергликемии у больных с оперированными органами брюшной полости.

Изменения в липидном обмене были характерны для синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В первые трое суток после оперативного вмешательства плазменные концентрации холестерина были снижены. В последующем от 3-х к 7-м суткам во 2-й группе уровень холестерина достигал нормы и был достоверно выше чем в первой группе, что свидетельствует о нормализации метаболических процессов у пациентов 2-й группы в раннем послеоперационном периоде.

Анализируя полученные результаты, можно полагать, что эффективность ПП в коррекции белкового обмена и азотистого баланса у пациентов 2-й группы обусловлена особенностями состава раствора аминокислот, входящего в препарат СМОФКабивен. Концентрация аминокислот и содержание азота таковы, что позволяет восполнять их дефицит в условиях хирургической агрессии. Следует также отметить, что СМОФКабивен содержит незаменимую в условиях стресса аминокислоту таурин. Рядом исследований показано, что в условиях хирургического вмешательства и при различных патологических процессах концентрация таурина в плазме крови резко падает. Так, у лиц молодого возраста содержание таурина в крови составляет 81 ± 7 мкмоль/л, а после травмы снижается до 40–48 мкмоль/л. Считают, что суточная доза таурина составляет в среднем от 500 до 2000 мг [22, 27, 31, 32]. Соответственно полученные в данной работе результаты позволяют полагать, что количество таурина, содержащееся в СМОФКабивене (0,5 г/л), позволяет адекватно восполнить этот дефицит, а таурин оказывает положительное влияние на коррекцию метаболических нарушений в послеоперационном периоде.

Для пациентов онкологического профиля с исходной питательной недостаточностью коррекция метаболических нарушений в короткие сроки послеоперационного периода является позитивным фактом, определяющим благоприятное течение послеоперационного периода, переносимость химио- и лучевой терапии.

Говоря о полном парентеральном питании, нельзя не сказать о возможных осложнениях и в первую очередь – о нарушениях функций печени. У онкологических больных, особенно с явлениями питательной недоста-

точности (кахексия) после обширных абдоминальных оперативных вмешательств с нарушениями функций желудочно-кишечного тракта, синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма, уже имеются явления печеночной недостаточности. Соответственно при полном парентеральном питании у данной категории пациентов риск развития осложнений со стороны гепато-билиарной системы достаточно высок [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Вместе с тем в данном исследовании признаков холестаза, явлений печеночной недостаточности, связанных с применением парентерального питания (СМОФКабивен), на этапах наблюдения отмечено не было. Более того, в результате проводимого ПП, включавшего внутривенное введение омега-3 ЖК в составе жировой эмульсии, улучшалась не только белковообразовательная функция печени, но и в целом функциональное состояние печени, о чем свидетельствовало снижение до нормальных цифр к 5–7-м суткам активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и печеночных проб – ГГТП, ЛДГ (*табл. 4*).

Нельзя исключить, что данный факт обусловлен особенностями состава жировой эмульсии СМОФлипид, которая содержит омега-3 ЖК, а по размерам частиц и биологическим свойствам идентична эндогенным хиломикронам. По данным зарубежных авторов длительное применение (более 4 суток) такого компонентного состава жировой эмульсии хорошо переносится пациентами и позитивно влияет на биохимический профиль жирных кислот. Исследования, рассматривающие как краткосрочное, так и долгосрочное использование жировых эмульсий, содержащих омега-3 жирные кислоты, продемонстрировали сохранение целостности структуры печени и улучшение параметров ее функции у взрослых и детей, гепатопротекторные свойства омега-3 и их положительное влияние на функциональное состояние печени.

Исследования безопасности и переносимости жировой эмульсии на основе соевого, МСТ, оливкового масла, рыбьего жира у пациентов с кишечной недостаточностью, получавших длительное ПП, показали что печеночные пробы (аланинтрансаминаза [ALT], аспартаттрансаминаза [AST] и общий билирубин) были значительно ниже, чем у пациентов, которые получали обычную эмульсию соевого масла [22, 26, 28, 29, 30, 50].

С позиций современных представлений, в патогенезе критического состояния любой этиологии основную роль играет прогрессирование в ответ на агрессию или повреждение ССВР, сопровождающегося выбросом большого количества биологически активных соединений. Принято считать, что цитокины являются медиаторами первого ряда СВР.

Гиперпродукция цитокинов приводит к формированию органных деструктивных изменений, ПОН, повреждению иммунорегуляторной и метаболической функций организма.

Сложившиеся к настоящему времени представления о механизмах формирования СВР на стресс и нарушениях метаболизма послужили формированию современной концепции нутритивной поддержки – введение нутриентов как фармакологическое средство контроля за метаболическим ответом организма и коррекцию патофизиологических

Таблица 5

Динамика уровня цитокинов в крови больных 1-й (n = 29) и 2-й (n = 29) групп в послеоперационном периоде (M ± SD)

Показатель	Группы	Сроки после операции, сутки		
		1-е	5-е	7-е
TNF-α, пг/мл	1	29,7 ± 7,9	25,2 ± 6,1*	18,4 ± 4,2*
	2	28,9 ± 8,5	19,5 ± 5,2*	12,9 ± 3,3*
IL-6, пг/мл	1	279,4 ± 67,6	198,5 ± 22,7*	117,5 ± 12,4*
	2	283,8 ± 58,3	125,3 ± 31,8*	79,5 ± 19,2*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к первым суткам.

реакций на стресс: разрешение синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, полноценное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма, модуляции иммунной функции, поддержка функции тканей, скелетных и дыхательных мышц, терапия синдрома кишечной недостаточности, профилактика и лечение полиорганной недостаточности.

Следует отметить, что СВР в онкохирургии определяет не только факт оперативного вмешательства. В результате воздействия опухоли на организм происходит выброс медиаторов воспаления, что приводит к развитию состояния, близкого к хроническому воспалению.

С позиций возможности воздействия на процессы СВР наибольший интерес вызывают омега-3 ПНЖК.

Согласно рекомендациям ESPEN по ПП в онкологии, интенсивной терапии, хирургии (2016, 2017, 2019) включение омега-3 ЖК в жировые эмульсии оказывает положительное влияние на течение заболеваний у пациентов ОРИТ и должны быть включены в программу ПП (класс В) [4]. Применение омега-3 жирных кислот рассматривается как возможность влиять на активность лейкоцитов, образование липидных медиаторов и высвобождение цитокинов.

При исследовании профиля цитокинов в крови у больных 1-й и 2-й групп в первые 3-е суток послеоперационного периода отмечена гиперпродукция как IL-6 (279,4 ± 67,7 пг/мл) и TNF-α (29,7 ± 7,9 пг/мл) (*табл. 5*).

Выявленная гиперцитокинемия отражает степень агрессии и риска развития системных осложнений, свидетельствует о напряжении провоспалительного звена СРВ в ответ на хирургическую травму у онкологического пациента. IL-6 является ведущим медиатором метаболического ответа на агрессию, острофазового ответа печени на травму и инфекцию, активизирует выработку белков острой фазы гепатоцитами, что подтверждается повышением уровня СРБ до 12,6 ± 1,5 мг/дл.

Анализ корригирующего влияния ПП, содержащего омега-3 жирные кислоты, показал, что у больных 2-й группы к 6–7-м суткам послеоперационного периода по сравнению с 1-й группой происходило достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов: IL-6 – до 79,5 ± 19,2 пг/мл, TNF-α – до 12,9 ± 3,3 пг/мл ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у больных 2-й группы уже к 6–7-м суткам клиническая картина свидетельствовала об отсутствии признаков СВР и синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

К 7-м суткам у больных 2-й группы отмечена нормализация показателей белкового обмена (общий белок 62,5 ± 1,2 г/л); положительный белок азота – 5 ± 0,9 г за 24 часа ($p < 0,05$).

Клинические признаки дисфункции ЖКТ в основном разрешались на 4–5-е сутки. Функции ЖКТ полностью восстанавливались более чем у 80% больных.

Таким образом, применение ПП, содержащего в составе жировых эмульсий омега-3 ЖК в послеоперационном лечении метаболических нарушений и нутритивной поддержки у онкологических пациентов, оперированных на органах брюшной полости, снижает патологическую гиперпродукцию цитокинов, тем самым способствуя разрешению СВР к 4–5-м суткам после операции. Полученные данные позволяют полагать, что в онкохирургии коррекция метаболических нарушений и профилактика ПОН при наличии СВР должны начинаться в ранние сроки послеоперационного периода. Это обусловлено тем, что, как показали проведенные исследования, уже в первые сутки после оперативного вмешательства отмечается резкое повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов, каждый из которых является триггером синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Кроме того, провоспалительные цитокины, продуцируемые опухолью, усиливают метаболические нарушения в послеоперационном периоде [1, 18–22]. В то же время на фоне введения омега-3 жирных кислот разрешение признаков СВР происходит в более короткие сроки.

Наиболее выражены метаболические эффекты у IL-6, TNF-α. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы. IL-1, IL-6, TNF-α влияют на синтез острофазных белков печенью, с увеличением синтеза антипротеаз, фибриногена и антиоксидантов.

В то же время активные медиаторы липидной природы (эйкозаноиды и др.) образуются из жирных кислот в основном из арахидоновой кислоты в результате гидролиза липооксигеназой или циклооксигеназой.

Эйкозаноиды контролируют как провоспалительные, так и антивоспалительные эффекторы, которые имеют большое значение в воспалительной реакции. Модуляция воспалительного ответа омега-3 жирными кислотами зависит от метаболических путей, в которых вместо арахидоновой кислоты (омега-6 жирные кислоты) используется эйкозапентаеновая кислота (ЭПК).

Считается, что образованные из ЭПК лейкотриены, тромбоксан и простагландины обладают меньшим провоспалительным влиянием.

Полиненасыщенные омега-6 и омега-3 жирные кислоты, помимо влияния на воспаление, путем модуляции липидных медиаторов изменяют белково-липидные взаимодействия. Липидные медиаторы осуществляют связь липидов с образованием радикалов кислорода, контролем перфузии органов, реакцией на ишемическое/реперфузионное повреждение и апоптоз. На основании экспериментальных и клинических данных показано, что культуры эндотелиальных клеток, подвергнутых воспалительному стрессу, и мононуклеарных лейкоцитов у пациентов с сепсисом являются высокочувствительными к модуляции добавляемыми липидами [36, 37, 54, 57].

Наиболее значимыми омега-3 жирными кислотами, которые образуются из линолевой кислоты, являются γ-линолевая и арахидоновая кислота, α-линоленовая кислота – исходное вещество для длинноцепочечных омега-3 жирных кислот – ЭПК и докозагексаеновая кислоты. Эти ПНЖК осуществляют важные функции в качестве блоков при создании мембран и модуляторов различных биохимических процессов.

В качестве предшественников синтеза биологически высокоактивных эйкозаноидов арахидоновая и эйкозапентаеновая кислоты влияют на воспалительные реакции, нарушения жирового метаболизма.

Другой механизм воздействия омега-3 жирных кислот заключается во влиянии на образование тромбоцитактивирующего фактора и зависимую от него передачу сигналов. Под действием омега-3 жирных кислот уменьшается образование тромбоцитарного фактора в лейкоцитах и эндотелиальных клетках и последующее взаимодействие этих клеток, необходимое для перехода лейкоцитов от роллинга к твердой адгезии. Другим возможным механизмом, за счет которого омега-3 жирные кислоты уменьшают адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, является препятствие индуцированному воспалением повышению функциональной активности молекул эндотелиальной адгезии.

Рядом клинических и экспериментальных исследований было показано, что добавление омега-3 жирных кислот повышает соотношение омега-3: омега-6 в структуре мембран таких клеток, как эндотелиоциты, эритроциты, лимфоциты. Современные представления об эйкозаноидах как медиаторах воспаления позволили предположить их влияние на течение воспалительного процесса. Положительные результаты в виде нормализации азотистого и энергетического баланса, улучшение результатов лечения сепсиса были получены как в эксперименте, так и клинике.

Противовоспалительные свойства омега-3 жирных кислот, а также их влияние на восстановление баланса цитокинов в наших исследованиях подтверждены достоверными снижениями синтеза IL-6, ФНО ($p < 0,05$).

Можно полагать, что именно состав ПП повлиял на подавление провоспалительных цитокинов в данном исследовании, так как прямые данные положительного влияния омега-3 ЖК в литературе имеются.

Результаты ряда исследований последних лет показали, что применение липидных эмульсий, содержащих повышенную дозу омега-3 ЖК, положительно влияет на результаты лечения хирургических пациентов. Среди клинических преимуществ, наблюдаемых в этих исследованиях, были отмечены: улучшения состояния гепато-билиарной системы, улучшение иммунологических показателей и коррекция воспалительного ответа, уменьшение продолжительности госпитализации и снижение риска клинических осложнений. Кроме того, клиническая эффективность омега-3 ЖК проявлялась при введении

в течение 7 суток после операции. На основе этих результатов сделан вывод о том, что ПП, содержащее омега-3 ЖК, показано пациентам онкохирургического профиля, в особенности с обширными операциями на органах брюшной полости [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50].

Следует также отметить, что количество осложнений во 2-й группе меньше, что косвенно подтверждает, что при условиях тождественного лечения именно компонентный состав ПП мог сыграть роль в улучшении результатов лечения. Структура осложнений представлена в *таблице 6*.

Длительность пребывания в стационаре составила: 1-я группа – 16,7 ± 4,3 суток; 2-я группа – 11,5 ± 2,9 суток ($p = 0,14$). Стоит отметить, что своевременная коррекция метаболических нарушений в последующем позволит пациентам адекватно воспринимать ПХТ и лучевую терапию, что не только повысит переносимость процедур, но и, возможно, повлияет на выживаемость. Исследования показывают, что омега-3 ЖК действуют синергически с химиотерапевтическими агентами и могут также быть использованы для повышения радиочувствительности опухоли [39, 51, 52]. У пациентов с кахексией, связанной с раком, ЭПК + ДГК оказывают анаболический эффект [53].

Кроме того, главной задачей лечения онкологического пациента является остановка роста и удаление опухоли. Доклинические исследования показали, что омега-3 ЖК в составе программы НП могут быть эффективным в предотвращении инициации и прогрессирования раковых клеток [35]. В ряде исследовательских работ омега-3 ЖК уменьшили рост клеток и вызвали апоптоз в различных линиях, раковых клеток, например в толстой кишке, поджелудочной железе, предстательной железе и молочной железе [58]. Благодаря воздействию на метаболизм эйкозаноидов омега-3 ЖК, по-видимому, снижают процесс ангиогенеза и скорость роста опухоли, подавляют эндотелиальную пролиферацию клеток [35, 36, 37, 38]. За счет коррекции кахексии, повышения аппетита, омега-3 ЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты) оказывают положительное влияние на улучшение качества жизни онкологических пациентов, в частности с раком поджелудочной железы [38]. Положительные результаты достигаются в отношении увеличения потребления энергии / белка и усиления / поддержания организмом массы / тощей массы тела (LBM) [40–42].

Заключение

В условиях идентичности программы ПП высокое содержание антиоксидантов и омега-3 ЖК в препарате СМОФКабивен способствует коррекции метаболических нарушений в более ранние сроки после оперативного вмешательства. Для пациентов онкологического профиля своевременная коррекция синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма после обширных операций может оказать существенное влияние на возможность адекватно переносить ПХТ и лучевую терапию, а также значимо оказать влияние на качество жизни в условиях прогрессирующего заболевания.

Таблица 6

Количество осложнений в группах

Наименование	1-я группа (*n* = 29)	2-я группа (*n* = 29)
Пневмонии (длительность течения)	6 (7,4 ± 3,2)	2(4,7 ± 1,8)
Несостоятельность анастомозов	3	1

Примечание: длительность течения инфекционного процесса статистически недостоверна в межгрупповом сравнении, однако клинически значима.

Список литературы / References

1. *А. В. Снеговой. Раннее энтерально-зондовое питание после операций у больных раком желудка. Дисс.к.м.н. М., 2004, 119 с.*
   A. V. Snegovoy. Early enteral nutrition in gastric cancer patients after surgery. Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences. M., 2004, 119 p. (In Russ.)
2. *А.И. Салтанов, В.Ю. Сельчук, А.В. Снеговой. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике. Москва, 2009, 239 с.*
   A.I. Saltanov, V. Yu. Selchuk, A. V. Snegovoy. Fundamentals of nutritional support in oncology clinic. Moscow, 2009, 239 p. (In Russ.)
3. *А.И. Салтанов, И.Н. Лейдерман, А.В. Снеговой. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных. Москва, 2012, 406 с.*
   A.I. Saltanov, I.N. Leyderman, A. V. Snegovoy. Nutritional support in the maintenance therapy of cancer patients. Moscow, 2012, 406 p. (In Russ.)
4. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos et al. Clinical Nutrition, 36 (2017) 11–48.*
5. *Tsoli M, Robertson G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. Trends Endocrinol Metab 2013; 24 (4): 174–83.*
6. *Bing C. Lipid mobilization in cachexia: mechanisms and mediators. Curr Opin Support Palliat Care 2011; 5 (4): 356–60.*
7. *Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin. Nutr. 2019 (38): 48–79.*
8. *Lim SL, Ong KC, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. Clin Nutr. 2012 Jun; 31 (3): 345–50. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.001. Epub 2011 Nov 26.*
9. *Арыкан Н. Г., Шестопалов А. Е., Митичкин А. Е., Варнавин О. А., Васин В. С., Лапин В. А., Каюпова Г. Ф. Цели нутритивной поддержки в предоперационном периоде. РМЖ 2019 (7): 22–25.*
   Arykan N. G., Shestopalov A. E., Mitichkin A. E., Varnavin O. A., Vasin V. S., Lapin V. A., Kaupova G. F. Goals of nutritional support in the preoperative period. BC 2019 (7): 22–25(In Russ.)
10. *Сергиенко А. Д. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. Сергиенко А. Д., Хороненко В. Э., Гамеева Е. В., Рябов А. Б., Хомяков В. М. Исследования и практика в медицине 2019. Т. 6. № 3. С. 108–114.*
    Sergienko A. D., Khoronenko V. E., Gameeva E. V., Ryabov A. B., Khomyakov V. M. Influence of nutritive therapy on indicators of the quality of life of patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. Sergienko A. D., Khoronenko V. E., Gameeva E. V., Ryabov A. B., Khomyakov V. M. Research and practice in medicine 2019. Vol. 6. No. 3. pp. 108–114. (In Russ.).
11. *Yoon S. L., Kim J. A., Kelly D. L., D. Lyon, T. J George Jr. Predicting unintentional weight loss in patients with gastrointestinal cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019. Vol. 10. No. 3. p. 526–535.*
12. *Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer 2010; 102 (6): 966–71.*
13. *Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. Nutrition 2010; 26 (3): 263–8.*
14. *Sesterhenn AM, Szalay A, Zimmermann AP, Werner JA, Barth PJ, Wiegand S. [Significance of autopsy in patients with head and neck cancer]. Laryngorhinootologie 2012; 91 (6): 375–80.*
15. *Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. J Parenter Enteral Nutr 2014; 38 (2): 196–204.*
16. *Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, Celaya-Perez S, Araujo K, Garcia de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. Support Care Cancer 2016; 24 (1): 429–35.*
17. *Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, MH Cohen, HO Douglass Jr, PF Engstrom, EZ Ezdinli, J Horton, GJ Johnson, CG Moertel, MM Oken, CPerlia, C Rosenbaum, MN Silverstein, RT Skeel, RW Sponzo, DC Tormey. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980; 69 (4): 491–7.*
18. *Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. Nutr J 2015; 14: 123.*
19. *Pierre Singer, Annika Reintam Blaser, Mette M. Berger. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Volume 38, Issue 1, P. 48–79, February 01, 2019. Published: September 29, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037.*
20. *Roxburgh CS, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. Br J Cancer 2014; 110 (6): 1409–12.*
21. *Laird BJ, Fallon M, Hjermstad MJ, Tuck S, Kaasa S, Klepstad P, D. C McMillan. Quality of life in patients with advanced cancer: differential association with performance status and systemic inflammatory response. J Clin Oncol 2016; 34 (23): 2769–75.*
22. *Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermstad MJ, Fayers P, P. Klepstad. Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. Clin Cancer Res 2013; 19 (19): 5456–64.*

23. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2013; 39 (5): 534–40.
24. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. Eur J Pharmacol 2004; 500 (1–3): 399–411.
25. Costa MD, Vieira de Melo CY, Amorim AC, Cipriano Torres Dde O, Dos Santos AC. Association between nutritional status, inflammatory condition, and prognostic indexes with postoperative complications and clinical outcome of patients with gastrointestinal neoplasia. Nutr Cancer 2016; 68 (7): 1108–14.
26. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancerassociated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. Proc Nutr Soc 2016; 75 (2): 199–211.
27. Tsoli M, Moore M, Burg D, Painter A, Taylor R, Lockie SH, Nigel Turner, Alessandra Warren, Greg Cooney, Brian Oldfield, Stephen Clarke, Graham Robertson. Activation of thermogenesis in brown adipose tissue and dysregulated lipid metabolism associated with cancer cachexia in mice. Cancer Res 2012; 72 (17): 4372–82.
28. R. R. Echevarria, J. M. Barragan, M. P. Vargas, Davila-Rodriguez JR, Amezcua-Galvez E, Armendariz-Borunda J. Diet switch and omega-3 hydroxy-fatty acids display differential hepatoprotective effects in an obesity/nonalcoholic fatty liver disease model in mice. World J Gastroenterol. 2018 Jan 28; 24 (4): 461–474. DOI: 10.3748/wjg.v24.i4.461.
29. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nat Rev Cancer 2014; 14 (11): 754–62.
30. Fukawa T, Yan-Jiang BC, Min-Wen JC, Jun-Hao ET, Huang D, Qian CN, P. Ong, Z. Li, S. Chen, S. Y. Mak, W. Jun Lim, Hiro-Omi Kanayama, R. E. Mohan, R. R. Wang, J. H. Lai, C. Chua, Hock Soo Ong, Ker-Kan Tan, Ying Swan Ho, I. B. Tan, BT. Teh, Ng Shyh-Chang. Excessive fatty acid oxidation induces muscle atrophy in cancer cachexia. Nat Med 2016; 22 (6): 666–71.
31. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14 (1): 11–31.
32. Lindor K. D.; Fleming C. R.; Abrams A.; Hirschkorn M. A. Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. JAMA 1979, 241, 2398–2400.
33. Staun M.; Pironi, L.; Bozzetti, F.; Baxter, J.; Forbes, A.; Joly, F.; Jeppesen, P.; Moreno, J.; Hebuterne, X.; Pertkiewicz, M.; et al. Espen guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. Clin. Nutr. 2009, 28, 467–479.
34. Gabe S.; Culkin A. Abnormal liver function tests in the parenteral nutrition fed patient. Frontline Gastroenterol. 2010, 1, 98–104.
35. Klek S.; Chambrier C.; Singer P.; Rubin M.; Bowling T.; Staun M.; Joly F.; Rasmussen H.; Strauss B. J.; Wanten G.; et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (smoflipid) – A double-blind, randomised, multicentre study in adults. Clin. Nutr. 2013, 32, 224–231.
36. Goulet O.; Joly, F.; Corriol O.; Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. Curr. Opin. Organ. Transplant. 2009, 14, 256–261.
37. Piper S. N.; Schade I.; Beschmann R. B.; Maleck W. H.; Boldt J.; Rohm K. D. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: Comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. Eur. J. Anaesthesiol. 2009, 26, 1076–1082.
38. Tomsits E.; Pataki M.; Tolgyesi A.; Fekete G.; Rischak K.; Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: A randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010, 51, 514–521.
39. De Meijer V. E.; Gura K. M.; Meisel J. A.; Le H. D.; Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. Arch. Surg. 2010, 145, 547–551.
40. Aleksova A, Masson S, Maggioni AP, D. Lucci, G. Fabbri, L. Beretta, L. Mos, A. M. Paino, G. L. Nicolosi, R. Marchioli, G. Tognoni, L. Tavazzi, G. Sinagra, R. Latini,. GISSI-Heart Failure investigators. n-3 polyunsaturated fatty acids and atrial fibrillation. Eur J Heart Fail, 2013, Nov; 15 (11): 1289–95.
41. Allam-Ndoul B, Guénard F, Barbier O, Vohl MC. Effect of n-3 fatty acids on the expression of inflammatory genes in THP-1macrophages. Lipids Health Dis. 2016; 15: 69.
42. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, Rosseau S, Walmrath D, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1321–8.
43. Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. Intens Care Med. 2008; 34: 1580–92.
44. Yang, P.; Jiang, Y.; Fischer, S. M. Prostaglandin E3 metabolism and cancer. Cancer Lett. 2014, 348, 1–11.
45. Tsuji, M.; Murota, S.I.; Morita, I. Docosapentaenoic acid (22:5, n-3) suppressed tube-forming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2003, 68, 337–342.
46. Calviello G.; di Nicuolo F.; Gragnoli S.; Piccioni E.; Serini S.; Maggiano N.; Tringali G.; Navarra P.; Ranelletti F. O.; Palozza P. N-3 pufas reduce vegf expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and –2 and HIF-1alpha induction pathway. Carcinogenesis 2004, 25, 2303–2310.
47. Arshad A.; Isherwood J.; Mann C.; Cooke J.; Pollard C.; Runau F.; Morgan B.; Steward W.; Metcalfe M.; Dennison A. Intravenous omega-3 fatty acids plus gemcitabine: Potential to improve response and quality of life in advanced pancreatic cancer. J. Parenter Enteral Nutr. 2015.
48. Baracos V. E.; Mazurak V. C.; Ma D. W. N-3 polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: Influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. Nutr. Res. Rev. 2004, 17, 177–192.
49. Sanchez-Lara K.; Turcott J. G.; Juarez-Hernandez E.; Nunez-Valencia C.; Villanueva G.; Guevara P.; de la Torre-Vallejo M.; Mohar A.; Arrieta O. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial. Clin. Nutr. 2014, 33, 1017–1023.
50. Jann Arend, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz at all. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients (2016). Clinical Nutrition xxx (2016) 1e+38.
51. van der Meij B. S.; Langius J. A.; Spreeuwenberg M. D.; Slootmaker S. M.; Paul M. A.; Smit E. F.; van Leeuwen P. A. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: An RCT. Eur. J. Clin. Nutr. 2012, 66, 399–404.
52. Trabal J.; Leyes P.; Forga M.; Maurel J. Potential usefulness of an EPA-enriched nutritional supplement on chemotherapy tolerability in cancer patients without overt malnutrition. Nutr. Hosp. 2010, 25, 736–740.
53. Wang J.; Yu J. C.; Kang W. M.; Ma, Z. Q. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: A randomized clinical trial. Nutrition 2012, 28, 623–629.
54. Han Y. Y.; Lai S. L.; Ko W. J.; Chou C. H.; Lai H. S. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. Nutr. Clin. Pract. 2012, 27, 91–98.
55. Jiang Z. M.; Wilmore D. W.; Wang X. R.; Wei J. M.; Zhang Z. T.; Gu Z. Y.; Wang S.; Han S. M.; Jiang H.; Yu K. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. Br. J. Surg. 2010, 97, 804–809.
56. de Miranda Torrinhas R. S.; Santana R.; Garcia T.; Cury-Boaventura M. F.; Sales M. M.; Curi R.; Waitzberg D. L. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: A randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer. Clin. Nutr. 2013, 32, 503–510.
57. Zhu M. W.; Tang D. N.; Hou J.; Wei J. M.; Hua B.; Sun J. H.; Cui H. Y. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on elderly patients after colorectal cancer surgery. Chin. Med. J. (Engl.) 2012, 125,178–181.
58. Zhu X.; Wu Y.; Qiu Y.; Jiang C.; Ding Y. Effects of omega-3 fish oil lipid emulsion combined with parenteral nutrition on patients undergoing liver transplantation. J. Parenter. Enteral Nutr. 2013, 37, 68–74.
59. Berger M. M.; Delodder F.; Liaudet L.; Tozzi P.; Schlaepfer J.; Chiolero R. L.; Tappy L. Three short perioperative infusions of n-3 pufas reduce systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass surgery: A Randomized Controlled Trial. Am. J. Clin. Nutr. 2013, 97, 246–254.
60. Klek S.; Waitzberg D. L. Intravenous lipids in adult surgical patients. In Intravenous Lipid Emulsions; Calder P. C., Waitzberg D. L., Koletzko B., Eds.; Karger: Basel, Switzerland, 2015; Volume 112, pp. 115–119.
61. Xue H.; Sawyer M. B.; Field C. J.; Dieleman L. A.; Baracos V. E. Nutritional modulation of antitumor efficacy and diarrhea toxicity related to irinotecan chemotherapy in rats bearing the ward colon tumor. Clin. Cancer Res. 2007, 13, 7146–7154.
62. Xue H.; Ren W.; Denkinger M.; Schlotzer E.; Wischmeyer P. E. Nutrition modulation of cardiotoxicity and anticancer efficacy related to doxorubicin chemotherapy by glutamine and omega-3 polyunsaturated fatty acids. J. Parenter. Enteral Nutr. 2015.
63. Barber M. D. The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. Nutr. Clin. Pract. 2002, 17, 203–209.
64. Calviello G.; Serini S.; Piccioni E. N-3 polyunsaturated fatty acids and the prevention of colorectal cancer: Molecular mechanisms involved. Curr. Med. Chem. 2007, 14, 3059–3069.
65. Chang W. L.; Chapkin R. S.; Lupton J. R. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. J. Nutr. 1998, 128, 491–497.
66. Tu WC, Muhlhausler BS, Yelland LN, Gibson RA. Correlations between blood and tissue omega-3 LCPUFA status following dietary ALA intervention in rats. Prostag Leukotr Ess. 2013; 88: 53–60.
67. Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. Nutr Rev. 2010; 68: 531–41.
68. Wendel M.; Heller A. R. Anticancer actions of omega-3 fatty acids – Current state and future perspectives. Anticancer Agents Med. Chem. 2009, 9, 457–470.

Статья поступила / Received: 09.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 15.06.21
Принята в печать / Accepted: 17.06.21

Сведения об авторах

Гамеева Елена Владимировна, *к.м.н., зам. директора по лечебной работе*[1]. *ORCID: 0000-0002-8509-4338*

Шестопалов Александр Ефимович, *д.м.н., профессор, проф. кафедры анестезиологии и неотложной медицины*[2], *главный научный сотрудник*[3]. *E-mail: ashest@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5278-7058*

[1]*Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва*
[2]*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва*
[3]*ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино*

Автор для переписки: *Шестопалов Александр Ефимович. E-mail: ashest@yandex.ru.*

About authors

Gameeva Elena V., *PhD Med, deputy. Director of Clinical Work*[1]. *ORCID: 0000-0002-8509-4338*

Shestopalov Alexander E., *MD, professor, prof. Department of Anesthesiology and Emergency Medicine*[2], *Chief Researcher*[3]. *E-mail: ashest@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5278-7058*

[1]*Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia*

[2]*Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia*

[3]*Federal Scientific and Clinical Centre for Reanimatology and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region, Russia*

Corresponding author: *Shestopalov Alexander E. E-mail: ashest@yandex.ru.*

Для цитирования: Гамеева Е. В., Шестопалов А. Е. Роль омега-3 жирных кислот в парентеральном питании онкологических больных. *Медицинский алфавит.* 2021; (19):64–72. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-64-72

For citation: Gameeva E. V., Shestopalov A. E. Role of omega3 fatty acids in parenteral nutrition of cancer patient. *Medical alphabet.* 2021; (19):64–72. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-64-72

СМОФКабивен® периферический

СМОФКабивен® – единственный препарат «три-в-одном» с рыбьим жиром, способствующий уменьшению осложнений у пациентов в онкохирургии[1-7]

Повышенное содержание белка (50 г/л)

Умеренное количество глюкозы и жиров

Содержит **СМОФлипид:** сбалансированную жировую эмульсию из 4 масел с **омега-3 жирными кислотами из очищенного натурального рыбьего жира**

Содержит фосфаты и цинк

SMK-2020-SEP-112 07.09.2020

1. Alfonso JE, Berlana D, Ukleja A et al. J Parenter Enteral Nutr 2017; 41(7):1162-77.
2. Pontes-Arruda A, Cesarino dos Santos MC, Martins LF et al. J Parenter Enteral Nutr 2012; 36:574-86.
3. Turpin RS, Canada T, Liu FX et al. Appl Health Econ Health Pol 2011; 9:281-92.
4. Liu FX, Botteman M, Patel DA et al. Int J Healthcare Technology and Management 2014; 14:176-93.
5. Magee G, Zaloga GP, Turpin RS et al. Value Health 2014; 17:328-33.
6. Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P et al. Clin Nutr 2012; 31:728-34.
7. На момент публикации материала (28.08.2020) по данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС).

СМОФКабивен® центральный и периферический. ***Показания для применения:*** парентеральное питание взрослых и детей с 2 лет, когда пероральное или энтеральное питание невозможно, недостаточно или противопоказано. ***Противопоказания для применения:*** известная гиперчувствительность к яичным или соевым белкам, рыбьему жиру или к любому вспомогательному компоненту препарата; выраженная гиперлипидемия; выраженная печеночная недостаточность; выраженные нарушения свертывания крови; врожденные нарушения метаболизма аминокислот; тяжелая почечная недостаточность при отсутствии доступа к гемодиализу или гемофильтрации; острая фаза шока; неконтролируемая гипергликемия; патологически повышенная концентрация в плазме крови любого из входящих в состав препарата электролитов; общие противопоказания к инфузионной терапии: острый отек легких, гипергидратация, декомпенсированная сердечная недостаточность и гипотоническая дегидратация; гемофагоцитарный синдром/синдром активации макрофагов; нестабильные состояния (напр., посттравматическое состояние, некомпенсированный сахарный диабет, инфаркт миокарда в острой стадии, декомпенсированный метаболический ацидоз, септический шок и гиперосмолярная кома).

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале Продукции Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Т.: (495) 988-4578, Ф.: (495) 988-4579
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru

FRESENIUS KABI
caring for life

Препарат для терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы будет доступен российским пациентам

Пероральный ингибитор андрогеновых рецепторов второго поколения Нубека (даролутамид) становится доступным для терапии российских пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и третьим по смертности среди злокачественных новообразований у мужчин[1]. Тактика лечения зависит от стадии и распространенности процесса и варьируется от хирургического вмешательства до лекарственной терапии, включая антагонисты ЛГРГ, которые блокируют образование тестостерона, тем самым замедляя темп прогрессирования заболевания. Логичным исходом длительной андроген-депривационной терапии (АДТ) является то, что в итоге РПЖ приобретает черты резистентности к стандартной гормональной терапии.

Рак предстательной железы, ограниченный областью данного органа и не распространяющийся в другие анатомические структуры и ткани – без метастазов, который, несмотря на АДТ, продолжает прогрессировать даже когда количество тестостерона в организме уменьшается до очень низкого уровня, диагностируется как рак предстательной железы (нмКРРПЖ). В конечном итоге у пациентов с прогрессирующим рак предстательной железы нмКРРПЖ развиваются отдаленные метастазы, которые могут являться причиной болевого синдрома, паталогических переломов и впоследствии привести к летальному исходу. Поэтому отсрочивание развитие метастазов у пациентов с РПЖ – одна из наиболее важных задач для онкоурологов[2].

«Долгое время в качестве стандарта лечения применялась андрогенная депривационная терапия, которая, к сожалению, не увеличивает продолжительность жизни пациентов. В связи с этим появление новых эффективных и безопасных методов лекарственной терапии – крайне значимое событие не только для отечественных специалистов, но и для всего международного онкоурологического сообщества. Даролутамид из фармакологической группы ингибиторов андрогенных рецепторов продемонстрировал достоверное увеличение показателя как общей выживаемости, так и выживаемости без метастазов у пациентов с нмКРРПЖ в рамках исследования III фазы», – отметил Всеволод Борисович Матвеев, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Европейской организации по исследованию и лечению рака и Европейского общества урологов, президент Российского общества онкоурологов.

Эффективность и безопасность препарата даролутамид доказаны в рамках регистрационного исследования ARAMIS, которое в том числе проходило в РФ (приняли участие 105 пациентов в 19 клинических центрах)[3]. Препарат продемонстрировал статистически достоверное увеличение показателя времени до развития метастазов (медиана выживаемости без метастазирования составила 40,4 месяца в группе даролутамида по сравнению 18,4 месяца в группе плацебо; ОР для метастазов или смерти равно 0,41; 95% ДИ: 0,34–0,50; $p < 0,001$), что является ключевым показателем эффективности на данной стадии заболевания[4]. Кроме того, даролутамид достоверно увеличивает показатель общей выживаемости у пациентов с нмКРРПЖ (снижение риска наступления исхода на 31%; 95% ДИ: 0,53–0,88; $p = 0,003$)[5]. В рамках регистрационного исследования ARAMIS даролутамид продемонстрировал высокий профиль безопасности, количество нежелательных явлений в группе исследуемого препарата и группе плацебо были сопоставимы[4,5].

«Пациенты с нмКРРПЖ в большинстве случаев ведут активную жизнь, так как у них отсутствуют симптомы со стороны заболевания, поэтому важно иметь терапию, которая позволит свести к минимуму обременительные побочные эффекты лечения и поддержать качество жизни, а не только замедлить прогрессирование заболевания. Даролутамид – это вариант терапии, продемонстрировавший благоприятный профиль безопасности, который позволил врачам добиться поставленных задач, а пациентам – продолжить лечение», – прокомментировал Борис Яковлевич Алексеев, д.м.н, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, член Российской ассоциации онкологов, Российского общества урологов, Европейской и Международной ассоциаций урологов.

Новый препарат имеет особую химическую структуру молекулы и с высокой аффинностью ингибирует рост и дальнейшее распространение опухоли. На текущий момент зарегистрировано первое показание даролутамида, но клинические исследования в других показаниях продолжаются. Сегодня даролутамид изучается для терапии пациентов с метастатическими, но при этом гормон-чувствительными формами заболевания. Первичный анализ данных исследования III фазы ARASENS (эффективность и безопасность препарата у пациентов с метастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы) ожидается в конце 2021 года.

Ссылки

1. *Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Онкоурология. 2019; 15 (2): 15–24.*
2. *Smith R.M. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1408–1418.*
3. *https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200614?term=darolutamide&draw=2&rank=7*
4. *Fizazi K. et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1235–1246.*
5. *Fizazi K. et al. J Clin Oncol. 2020; 38 (suppl. 15): 5514.*

10 ЛЕТ RUSSCO

RUSSCO 10 YEARS

9 → 11 НОЯБРЯ • МОСКВА

XXV

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

НМИЦ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. Блохина

Российское общество клинической онкологии RUSSCO

АОР Ассоциация Онкологов России

ROSONCOWEB.RU

Российские ученые создали систему быстрого выявления рака

Приволжский исследовательский медицинский университет вместе с московскими коллегами разработал нейросеть, которая распознает рак кожи на ранних стадиях по фото, и соответствующую программу «ПроРодинки» для загрузки фотографий. В основу легла технология компьютерного зрения. Для обучения искусственного интеллекта было использовано более 6 тысяч снимков различных кожных новообразований у реальных пациентов, которые обращались за диагностикой. Каждое изображение было оценено минимум двумя специалистами. При полном совпадении мнений экспертов фотографии использовались для обучения нейросети.

«Мы построили более 400 моделей, чтобы выбрать оптимальную. Между периодами обучения выстраивали различные гипотезы, которые потом проверяли. Весь объем данных был разделен на две части. Первая использовалась для обучения. Вторая, меньшего объема,– для контроля качества результатов. Во время обучения искусственный интеллект не видел вторую часть. Нейросеть принимает во внимание огромное количество факторов, анализируя изображение, и зачастую выдает результат быстрее и точнее, чем специалист.

Пример: в процессе обучения искусственный интеллект получил размытое изображение и определил меланому. А вот врач затруднился с ответом. Разработчики запросили другой снимок этого же новообразования, и он также пришел плохого качества. Нейросеть вновь высказалась в пользу меланомы. А врач опять засомневался. И только на третий раз, когда был прислан качественный снимок все того же элемента, врач согласился с искусственным интеллектом»,– говорит технический директор проекта, кандидат технических наук Алексей Бурдаков.

Для проверки безопасности родинки будет достаточно сфотографировать ее на телефон при хорошем освещении. «ПроРодинки» не ставит диагноз. Программа может только порекомендовать обратиться к врачу или повторить проверку через некоторое время. Приложение в перспективе выйдет на международный уровень, отмечают разработчики. Хотя с этим могут возникнуть проблемы из-за характерного для России фототипа кожи. Поэтому потребуется адаптация системы для работы с другими фототипами кожи. До конца года планируется расширить проект до пилотного «Цифрового дерматолога» для работы и с другими кожными заболеваниями.

Источник: *https://www.oncc.ru*

Подписка на журнал 2021 год

Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Диагностика и онкотерапия»**

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес *medalfavit@mail.ru.*

ООО «Альфмед»
ИНН 7716213348
Р/с № 40702810738090108773
ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. МОСКВА
К/с 30101810400000000225, БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».
Серия **«Диагностика и онкотерапия»** (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства.
   Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail *medalfavit_pr@bk.ru* или *podpiska.ma@mail.ru.*
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/ в разделе *«Издательство медицинской литературы».*

НУБЕКА® – новый ингибитор АР второго поколения, который достоверно увеличивал как время до развития метастазов, так и показатель общей выживаемости, сохраняя качество жизни пациента

У мужчин, получавших препарат НУБЕКА® + АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ было продемонстрировано:

- **40,4 МЕСЯЦА** медиана ВБМ[1]
- **31% СНИЖЕНИЕ РИСКА** смерти[2]
- **СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА НЯ** в сравнении с монотерапией АДТ[2]
- **СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ** по причине НЯ[2]

НУБЕКА® Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве действующего вещества 300,0 мг даролутамида. **Показания к применению:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). **Противопоказания** к применению препарата НУБЕКА® не выявлены. Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и **мер предосторожности. Принимают внутрь** во время еды по 2 таблетки целиком по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг. Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией (≥10% пациентов) была утомляемость. Также частыми нежелательными реакциями были сыпь и боль в конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-006760. Актуальная версия инструкции от 08.02.2021. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Леверкузен, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Орион Корпорейшн, Орионинтие, Эспоо, Финляндия. **Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:** Орион Корпорейшн, Йоенсуункату, Сало, Финляндия. Отпускается по рецепту.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в полной версии инструкции по применению.

НЯ – нежелательные явления, АДТ – андроген-депривационная терапия, АР – андрогеновый рецептор, ВБМ – выживаемость без метастазирования, нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОВ – общая выживаемость

Список литературы

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246.
2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7(495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru
PP-NUB-RU-0005-1

НУБЕКА® (даролутамид) 300 мг таблетки

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Выбор Эрбитукс® + ХТ* в 1 линии с последующей монотерапией Эрбитуксом®† у пациентов с левосторонним мКРР (RAS дт) позволяет достигать ЧОО в 77,8% и медианы ОВ в 50,6 месяцев‡1

мКРР – метастатический колоректальный рак; ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость, RAS – дт, RAS дикий тип; ХТ – химиотерапия
*Эрбитукс® в настоящее время показан пациентам с метастатическим колоректальным раком (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином;[2]
†Одна из рекомендованных опций продолжительности 1-й линии терапии: использование комбинации ХТ с анти-EGFR антителами в течение 3-4 мес с последующей поддерживающей монотерапией анти-EGFR антителами до прогрессирования заболевания;[3]
‡ЧОО и ОВ по данным ретроспективного анализа медицинских карт[1]
1. Sagawa, T., et al. Sci Rep 10, 19815 (2020); 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭРБИТУКС® (ERBITUX®) (с изм. от 25.03.2020) https://grls.rosminzdrav.ru/; 3. Практические рекомендации RUSSCO по лечению ободочной кишки и ректосигмоидного соединения, 2020.

ЭРБИТУКС®. Краткая инструкция по медицинскому применению. РУ: ЛСР-002745/09. **МНН:** цетуксимаб. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Показания к применению:** метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином; метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в качестве монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ)в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная (3 или 4 степени по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность; период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены); применение препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатин-содержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS. Перед началом комбинированной терапии необходимо оценить противопоказания к применению сопутствующих химиопрепаратов и лучевой терапии. **С осторожностью.** При нарушениях функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. **Способ применения и дозы.** Терапию препаратом Эрбитукс® необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Во время инфузии и в течение не менее 1 часа после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией не менее чем за 1 час до введения цетуксимаба необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Премедикацию рекомендуется проводить также перед всеми последующими инфузиями. При всех показаниях Эрбитукс® вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/ м^2 площади поверхности тела. Первую дозу следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 5 мг/мин. Рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 120 минут. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/ м^2 площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. **Побочное действие.** Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у >80 % пациентов; гипомагниемия, отмечающаяся у >10 % пациентов; и инфузионные реакции легкой или средней степени выраженности у >10 % пациентов, выраженной степени – у >1 % пациентов. Ниже приведен перечень нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении препарата Эрбитукс®. *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, асептический менингит. *Нарушения со стороны органа зрения:* конъюнктивит, блефарит, кератит (в т.ч. язвенный). *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* легочная эмболия, интерстициальное заболевание легких, с возможным летальным исходом. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, рвота. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто: кожные реакции. Кожные реакции могут развиваться более, чем у 80% пациентов (главным образом, акнеподобная сыпь и/или менее часто кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз или поражение ногтей, например, паронихия). Приблизительно 15 % кожных реакций носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз. Большинство кожных реакций развиваются в течение первых трех недель терапии и обычно разрешаются без последствий после отмены препарата, при соблюдении рекомендаций по корректировке режима дозирования. Частота неизвестна: суперинфекция кожных поражений (поражения кожи, индуцированные применением препарата, могут привести к развитию суперинфекций, которые могут вызывать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожу или приводить к потенциально смертельно-опасным осложнениям, таким как стафилококковый токсический эпидермальный синдром, некротический фасциит или сепсис). *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гипомагниемия.дегидратация, в том числе в результате диареи или мукозита, гипокальциемия, анорексия, которая может приводить к снижению массы тела. *Нарушения со стороны сосудистой системы:* тромбоз глубоких вен. *Общие расстройства и нарушения, связанные с введением препарата:* инфузионно-зависимые реакции легкие и средней степени тяжести, тяжелые инфузионно-зависимые реакции, которые в некоторых случаях могут приводить к летальному исходу (см. раздел «Особые указания»),утомляемость. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). **Особые указания.** *Инфузионно-зависимые, в том числе анафилактические, реакции.* Часто могут возникать тяжелые инфузионные, в том числе анафилактические, реакции. В некоторых случаях эти реакции могут приводить к летальному исходу. При развитии тяжелой инфузионно-зависимой реакции необходима немедленная и окончательная отмена препарата Эрбитукс® и проведение неотложной терапии при необходимости. *Кожные реакции.* Кожные реакции наблюдаются очень часто, в результате чего может потребоваться приостановка лечения или отмена. *Нарушения со стороны дыхательной системы.* Были зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких, включая летальные исходы, в большинстве случаев у пациентов из японской популяции. В случае постановки диагноза интерстициального заболевания легких Эрбитукс® должен быть отменен и назначено соответствующее лечение. *Нарушения электролитного состава сыворотки крови.* Рекомендуется определение электролитного состава сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала лечения и периодически во время лечения препаратом Эрбитукс®. При необходимости проводится соответствующая заместительная терапия. *Нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения.* Пациенты, получающие препарат Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины, имеют повышенный риск развития тяжелой нейтропении, которая может приводить к инфекционным осложнениям, в частности фибрильной нейтропении, пневмонии или сепсису. *Сердечно-сосудистые нарушения.* При лечении ПРГШ и колоректального рака отмечалось повышение частоты выраженных ив некоторых случаях фатальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. *Нарушение со стороны органа зрения.* При применении цетуксимаба наблюдались случаи кератита (в т.ч. язвенного). Пациентам с симптомами или признаками кератита рекомендуется консультация офтальмолога. *Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS.* Препарат Эрбитукс® не должен применяться при лечении колоректального рака с мутантным типом генов RAS или если статус мутации генов RAS не определен. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35; Тел.: +7 (495) 937 33 04, Факс: +7(495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru или drugsafety.russia@merckgroup.com. CCDS 16 от 10.06.2019.

ООО «Мерк»
115054, Москва, ул. Валовая, д.35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru
RU-ERBMCRC-00037
На правах рекламы

MERCK