

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

35 (332) 2017



ДИАГНОСТИКА ТОМ №3 и онкотерапия

DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

современное состояние
и ближайшие перспективы

7 ДЕКАБРЯ 2017, МОСКВА

Ключевые тематики:

Лучевая терапия и ядерная медицина в онкологии. Клинические аспекты;
Научные и организационные проблемы создания и эффективного использования
высокотехнологичных онкорadiологических центров;
Новые технологии и гарантия качества в радиационной терапии;
Новые технологии и гарантия качества в ядерной медицине. Онкологические аспекты;
Радиофармпрепараты в диагностике и терапии онкологических заболеваний;
Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение;
Брахитерапия и радионуклидная терапия;
Протонная и ионная терапия;
Подготовка и повышение квалификации медицинских физиков и врачей в области
радиационной онкологии и ядерной медицины.

Организаторы:

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом»
Кафедра онкологии, радиационной медицины и медицинской
физики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России

При поддержке:

НИЯУ МИФИ
Ассоциация медицинских физиков России
Ассоциация онкологов России
Онкологическое сообщество молекулярной визуализации
Общество ядерной медицины

Контакты:

Дарья Старикова
Тел: +7 (495) 646-01-55 доб. 187
Моб.: +7 (929) 517-47-80
E-mail: dstarikova@ctogroup.ru
www.nuclear-med.ru

**Диагностика и онкотерапия. Том №3
Медицинский алфавит №35 (332) 2017**

Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

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

**Объединенная редколлегия журнала
«Медицинский алфавит»**

Е.В. Артамонова, д.м.н., проф.
В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф.
В.Л. Голубев, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф., Академик РАН
Т.В. Мартынюк, д.м.н., проф.
О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель направления
«Диагностика и онкотерапия»: Николайчук А.В.
medalfavit1@list.ru

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

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

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

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, теле-, радиовещания и средств
массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 07 ноября 2017 года.

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статье,
ответственность несет автор.

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 6 **Дорога длиной в 15 лет: место бевацизумаба в лечении метастатического рака толстой кишки**
Е.В. Артамонова
- 17 **Сравнительная оценка эффективности, безопасности и возможностей химиотерапии второй линии терапии метастатического рака желудка**
Р.В. Орлова, Н.П. Беляк, С.П. Эрдниев, С.И. Кутукова, Н.В. Жукова, Н.П. Попова, Е.Ю. Зорина, И.В. Авраменко, А.К. Иванова, Н.Ю. Антимоник
- 23 **Интраоперационная лучевая терапия: вчера, сегодня, завтра (обзор литературы)**
М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош
- 29 **Нутритивная недостаточность в онкогерииатрии**
М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов, Зрабия Арбия
- 36 **Лучевая диагностика посттравматических олеогранулем молочной железы (по данным Республиканского онкологического диспансера г. Саранска)**
И.С. Торгашова, М.Т. Кулаев
- 40 **Консервативное ведение женщин репродуктивного возраста с опухолевидными образованиями яичников**
Н.Д. Абдурахманова, Э.Х. Хушвахтова
- 44 **Радикальные резекции у больных с диагнозом «рак молочной железы»: современный взгляд**
М.В. Ткачев
- 47 **К вопросу о ранней диагностике процессов интратекального синтеза при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии у детей**
И.А. Джаныбекова
- 53 **Правила публикации материалов**
- 54 **Подписка**

Contents

- 6 **15-year route: place of bevacizumab in metastatic colon cancer treatment**
E. V. Artamonova
- 17 **Comparative evaluation of efficacy, safety and possibilities of second-line chemotherapy of metastatic gastric cancer**
R. V. Orlova, N. P. Belyak, S. P. Erdniev, S. I. Kutukova, N. V. Zhukova, N. P. Popova, E. Yu. Zorina, I. V. Avramenko, A. K. Ivanova, N. Yu. Antimonik
- 23 **Intraoperative radiation therapy: yesterday, today, future**
M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh
- 29 **Malnutrition in geriatric oncology**
M. Yu. Kukosh, M. D. Ter-Ovanesov, Zraibia Arbia
- 36 **Radiological diagnosis of post-traumatic oleogranulomas of breast according to Republican oncological dispensary (Saransk, Russia)**
I. S. Torgashova, M. T. Kulaev
- 40 **Conservative maintenance of reproductive age women with ovarian neoplasms**
N. G. Abdurakhmanova, E. Kh. Khushkhvatova
- 44 **Radical resections in patients diagnosed with breast cancer: modern look**
M. V. Tkachyov
- 47 **On early diagnostics of intrathecal synthesis of acute lymphoblastic leukemia and neuroleukemia in children**
I. A. Djanybekova
- 54 **Subscription**

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

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

Бойко Анна Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отделения лучевой терапии ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

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»

Варшавский Юрий Викторович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ДПО «РМАПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Васильев Александр Юрьевич (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ВПО «ИМГМСУ имени А.И. Евдокимова», заслуженный деятель науки России

Вишнякова Мария Валентиновна (г. 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

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

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

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

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

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

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

Паншин Георгий Александрович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»

Кукош Марина Юрьевна (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФПКМР РУДН

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

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

Поляков Андрей Павлович (г. Москва), к.м.н., научный сотрудник отд. микрохирургии ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

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

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

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

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

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

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

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

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

Шимановский Николай Львович (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени акад. П.В. Сергеева ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Хохлова Светлана Викторовна (г. Москва), с.н.с. отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Editorial Board

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., MD, DMSci

Deputy Editor-in-Chief

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

Orlova R. V., MD, DMSci, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMSci, professor

Arablinsky A. V., MD, DMSci, professor

Boyko A. V., MD, DMSci, professor

Borsukov A. V., MD, DMSci, professor

Varshavsky Yu. V., MD, DMSci, professor

Vasilyev A. Yu., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Vishnyakova M. V., MD, DMSci

Vladimirova L. Yu., MD, DMSci, professor

Gladkov O. A., MD, DMSci

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

Karlova N. A., MD, DMSci, professor

Karmazanovsky G. G., MD, DMSci, professor

Koroleva I. A., MD, DMSci, professor

Panshin G. A., MD, DMSci, professor

Kukosh M. Yu., MD, PhD

Laktionov K. K., MD, DMSci

Manzyuk L. V., MD, DMSci, professor

Polyakov A. P., MD, PhD

Rozhkova N. I., MD, DMSci, professor

Semiglazova T. Yu., MD, DMSci

Sinitsyn V. E., MD, DMSci, professor

Sokolov V. V., MD, DMSci, professor

Tkachyov S. I., MD, DMSci, professor

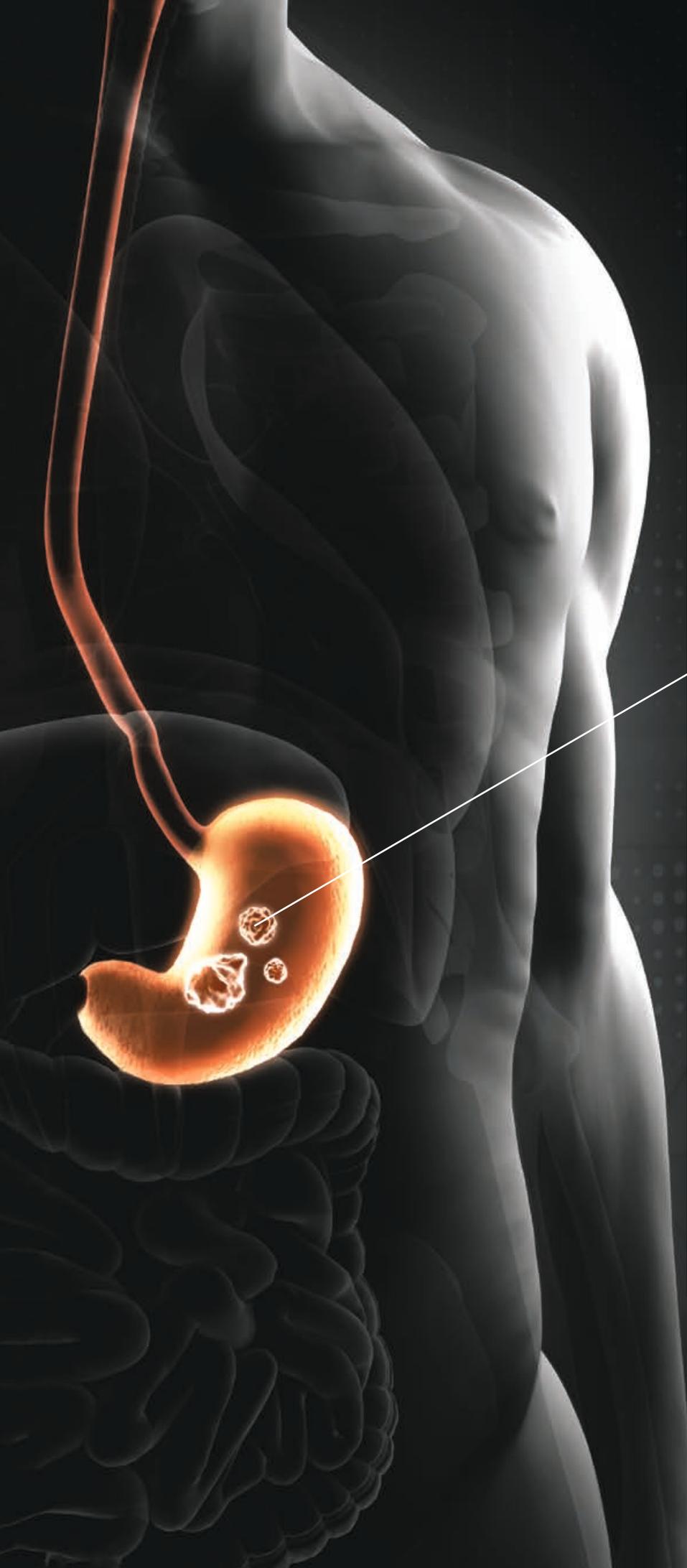
Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMSci, professor

Cheremisyn V. M., MD, DMSci, professor

Shimanovsky N. L., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Khokhlova S. V.



РАК ЖЕЛУДКА: СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РОССИИ

Каждый год

регистрируется
более **35 000**

новых случаев
рака желудка¹

Умирает более
21 800 пациентов,
страдающих раком желудка

Каждый день

более **100** человек
узнают, что они
больны раком
желудка

Умирает более
60 человек,
которым поставили диагноз
«рак желудка»

Каждый час

рак желудка
выявляется
у **4-х пациентов**

Умирают
3 пациента

¹ «Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г.»
под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой

Lilly

ООО «Лилли Фарма»
123112, Москва, Пресненская наб., д.10
Тел.: +7 (495) 258 50 05

ONCO-EM-3379-2017-09-11

Дорога длиной в 15 лет: место бевацизумаба в лечении метастатического рака толстой кишки

Е. В. Артамонова, Д. М. Н., В. Н. С.

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

15-year route: place of bevacizumab in metastatic colon cancer treatment

E. V. Artamonova

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

Резюме

Обзор посвящен 15-летним исследованиям бевацизумаба при метастатическом колоректальном раке. Показано, что препарат является универсальным химиотерапевтическим партнером и может назначаться в зависимости от клинической ситуации и целей лечения как с малоинтенсивными, так и со стандартными и высокоинтенсивными режимами ХТ, независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах RAS и BRAF. Доказанная возможность использования бевацизумаба в поддерживающей терапии (предпочтительно в комбинации с фторпиримидином) позволяет проводить системное лечение больных с нерезектабельными метастазами в рамках современной стратегии деинтенсификации без снижения показателей выживаемости. Продолжение применения бевацизумаба после прогрессирования болезни со сменой режима ХТ увеличивает продолжительность жизни больных мКРР. Препарат может назначаться при опухолях как правосторонней, так и левосторонней локализации, а проводимые исследования по определению взаимосвязи молекулярных подтипов КРР и эффективности таргетной терапии помогут улучшить достигнутые на сегодняшний день результаты.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, бевацизумаб, мутации RAS, BRAF, поддерживающая терапия, локализация первичной опухоли.

Summary

The review focuses on 15-year studies of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. It is shown that the drug is a universal chemotherapeutic partner and can be prescribed depending on the clinical situation and the goals of treatment with both low-intensity and standard and high-intensity modes of chemotherapy, regardless of the presence or absence of mutations in the RAS and BRAF genes. The proven possibility of using bevacizumab in maintenance therapy (preferably in combination with fluoropyrimidine) allows systemic treatment of patients with unresectable metastases within the modern strategy of de-intensification without reducing survival rates. Continued use of bevacizumab after the progression of the disease with a change in the chemotherapy regime increases the life expectancy of mCRC patients. The drug can be prescribed for tumors of both right-sided and left-sided localization, and ongoing studies to determine the relationship of molecular CRR subtypes and the effectiveness of targeted therapy will help improve the results achieved to date.

Key words: metastatic colorectal cancer, bevacizumab, RAS mutations, BRAF, maintenance therapy, localization of primary tumor.

В последние годы в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) был достигнут серьезный прорыв, обеспеченный целым рядом факторов, включая открытия в области биологии опухоли (из наиболее практически важных можно отметить достижение консенсуса по молекулярно-генетическим подтипам КРР и выявление различий между опухолями право- и левосторонней локализации), оптимизацию последовательности назначения различных цитостатиков и таргетных препаратов, а также определенные технологические успехи, которые привели к увеличению возможностей для локального лечения олигометастатического процесса.

Очень важно, что как таковых цитостатиков в последние несколько лет не стало больше: в арсенале онкологов по-прежнему фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан, а также две группы таргетных препаратов — блокаторы ангиогенеза и блокаторы EGFR. Однако оптимизация последовательности назначения различных режимов химиотерапии, а также четкое позиционирование места каждого конкретного таргетного препарата существенно повысили эффективность лечения и увеличили продолжительность жизни больных. Кроме того, в настоящее время определенная часть пациентов с изолированным поражением печени и (или) легких может надеяться на излечение благодаря мультимодальным

подходам и интенсивной современной химиотерапии. Так, показатели пятилетней выживаемости после R0-резекции метастазов в печени составляют 20–45% по данным как контролируемых, так и широкомасштабных наблюдательных исследований [1, 2, 3, 4]. Другая группа пациентов не может быть излечена и нуждается в долгосрочном контроле роста опухоли с целью максимального продления жизни и улучшения ее качества. Важнейшее место в лечении и той, и другой группы занимает антиангиогенная стратегия и наиболее универсальный ее представитель бевацизумаб — моноклональное антитело (МКА) к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF-A. Целью нашего обзора является обсуждение итогов 15-летних исследований бевацизумаба при мКРР.

I. Современная стратегия системного лечения мКРР

В основу современной стратегии лечения мКРР положен комплексный подход с оценкой общего состояния пациента, вернее, его способности переносить современные режимы комбинированной химиотерапии в сочетании с определением цели лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации [5]. Кроме того, последние данные о различиях в эффективности моноклональных антител в зависимости от локализации первичной опухоли в правой или левой полови-

не толстой кишки требуют обязательного учета этого фактора в определенных клинических ситуациях. Для достижения максимальных результатов важно исходно определить групповую принадлежность пациента и лишь затем выстраивать лечебный алгоритм. Необходимо отметить, что такой подход в наибольшей степени соответствует решению, принимаемому врачом в реальной клинической практике.

Так, если из-за общего тяжелого состояния или сопутствующей патологии проведение химиотерапии невозможно, рекомендуется наилучшее поддерживающее лечение [5].

У ослабленных пациентов вариантами выбора могут быть фторпиримидины +/- бевацизумаб, химиотерапевтические дуплеты в редуцированных дозах или, при диком типе RAS, анти-EGFR МКА в монорежиме [5].

Однако подавляющее большинство пациентов с мКРП характеризуется хорошим или удовлетворительным общим состоянием и может перенести современную комбинированную химиотерапию. В этом случае предложено разделить пациентов на три подгруппы [5].

Подгруппа 1 с исходно резектабельными метастазами. Целью лечения является выздоровление, основным видом — операция (резекция метастазов R0) +/- периоперационная химиотерапия по схеме FOLFOX или XELOX в течение шести месяцев [6, 7]. Это единственная подгруппа пациентов, которым в соответствии с консенсусом ESMO [5] таргетные препараты не назначаются, так как могут даже ухудшить результаты лечения [8].

Подгруппа 2 — пациенты, которые нуждаются в уменьшении объема опухоли / циторедукции. Это могут быть различные клинические ситуации, включая не только потенциально резектабельные метастазы, которые нужно перевести в операбельное состояние, но и большой объем поражения, угрожающие жизни метастазы, быстрое прогрессирование, симптомное течение заболевания, значимо ухудшающее качество жизни. Применяются схемы с максимальной частотой объективного ответа / регрессии опухоли, конкретный выбор зависит от молекулярного профиля RAS [5]:

- при наличии мутации возможно назначение любого дуплета (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) в комбинации с бевацизумабом;
- у больных с диким типом RAS вариантом выбора является инфузионный дуплет (FOLFOX или FOLFIRI) в комбинации с анти-EGFR МКА, которые по сравнению с бевацизумабом обеспечивают большую частоту объективного ответа независимо от локализации первичной опухоли в правой или левой половине толстой кишки;
- высокой частотой объективного ответа также характеризуется триплет FOLFOXIRI, который может комбинироваться с бевацизумабом независимо от статуса RAS у пациентов с хорошим соматическим статусом;
- при выявлении мутации BRAF рекомендовано назначение триплета FOLFOXIRI + бевацизумаб.

Подгруппа 3 объединяет пациентов с нерезектабельными метастазами и относительно мягким торпидным течением опухолевого процесса (необходим контроль роста опухоли). Целью лечения в данном случае является увеличение продолжительности жизни при максимальном сохранении ее качества, а выбор конкретной схемы определяется не только молекулярным профилем, но и локализацией первичной опухоли (границей деления служит селезеносный угол толстой кишки).

Так, по рекомендациям NCCN 2017 года, анти-EGFR МКА могут применяться в комбинации с инфузионным дуплетом FOLFOX или FOLFIRI у больных с диким типом RAS только при локализации первичной опухоли в левой половине толстой кишки [9, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf]. Во всех остальных случаях рекомендовано назначение того или иного режима химиотерапии +/- бевацизумаб, при этом выбор конкретной схемы определяется клинической ситуацией (см. раздел II).

II. Сравнительная характеристика различных режимов ХТ мКРП

Эффективность современных инфузионных режимов ХТ мКРП (FOLFOX, FOLFIRI) в первой линии лечения существенно не различается, а капецитабин (XELOX) может заменить инфузию 5-фторурацила без потери в показателях выживаемости [10, 11, 12, 13]. В ряде исследований было показано, что иринотекан целесообразнее комбинировать с инфузионным введением 5-фторурацила: так, при сравнении режимов XELIRI и FOLFIRI последний продемонстрировал преимущества по выживаемости без прогрессирования (ВБП), возможно, из-за меньшей токсичности (для схемы XELIRI была характерна более высокая частота диареи III–IV степени, что требовало редукиции доз цитостатиков или прерывания терапии, что, возможно, привело к проигрышу в ВБП) [14, 15, 16]. Последовательность (сначала схема на основе оксалиплатина, а затем иринотекан или наоборот) также не имеет существенного значения, так как общие показатели выживаемости по итогам двух линий лечения не различаются [13].

Наиболее эффективным режимом ХТ мКРП является тройная комбинация FOLFOXIRI, которая включает оксалиплатин, иринотекан и инфузию 5-фторурацила с лейковорином [17, 18]. По сравнению с дуплетом FOLFIRI, FOLFOXIRI почти в два раза увеличил частоту объективного ответа (с 34 до 60%; $p < 0,0001$) и в 2,5 раза — возможность выполнения резекции R0 (с 6 до 15%; $p = 0,033$), что позволяет считать этот режим вариантом выбора у больных с потенциально резектабельными метастазами [18]. Показаны также достоверные преимущества FOLFOXIRI в отношении ВБП и общей выживаемости (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 ($p = 0,0006$).

III. Бевацизумаб в терапии мКРР

Неоангиогенез — важнейшее свойство опухоли и один из универсальных механизмов опухолевой прогрессии, включая мКРР [19, 20, 21, 22], а блокатор ангиогенеза бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF-A — является, пожалуй, наиболее изученным при данной патологии таргетным агентом. Первое применение бевацизумаба при диссеминированных солидных опухолях в рамках исследования I фазы относится к 1997 году [23, 24], а уже в 2003 году Kannabinavar с соавт. доложили позитивные результаты первого исследования бевацизумаба в комбинации 5-фторурацилом у больных с мКРР [25]. С тех пор в большом числе рандомизированных исследований II–III фазы было показано, что бевацизумаб улучшает результаты химиотерапии и в первой, и во второй линии, а гибкий режим дозирования позволяет удобно встроить препарат как в двухнедельные (FOLFOX, FOLFIRI), так и в трехнедельные (XELOX, XELIRI) схемы. Кроме того, бевацизумаб эффективно сочетается практически с любым режимом лечения мКРР: в рандомизированных исследованиях III фазы подтверждено улучшение клинических исходов при добавлении препарата к комбинациям с иринотеканом и оксалиплатином независимо от применяемого фторпиримидина (струйное или инфузионное введение 5-фторурацила, или пероральный капецитабин) [10, 11, 25–27, 29–31]. Нужно помнить, что в отличие от бевацизумаба анти-EGFR МКА можно комбинировать только с инфузионными дуплетами FOLFOX или FOLFIRI, так как добавление этих препаратов к режимам с капецитабином [32, 33] или к схемам со струйным введением 5-фторурацила [34] не имеет преимуществ по сравнению с одной ХТ.

III.1. Бевацизумаб в комбинации с дуплетами на основе иринотекана или оксалиплатина

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы оценили эффективность добавления бевацизумаба к иринотекан-содержащему режиму IFL в первой линии лечения мКРР ($n = 813$) [26]. Бевацизумаб достоверно увеличил все оцениваемые показатели, включая ОВ, ВБП и частоту объективного ответа (ЧОО): медианы ОВ 20,3 против 15,6 месяца, отношение риска (ОР) 0,66; $p < 0,001$; медианы ВБП 10,6 против 6,2 месяца, ОР 0,54; $p < 0,001$; ЧОО 44,8 против 34,8%; $p = 0,004$ в группах IFL + бевацизумаб и IFL + плацебо соответственно.

В другом рандомизированном исследовании III фазы сравнили комбинацию FOLFOX + бевацизумаб и FOLFOX + плацебо во второй линии лечения больных мКРР с прогрессированием после иринотекансодержащего режима ХТ [27]. Добавление бевацизумаба достоверно увеличило продолжительность жизни больных (медианы ОВ 12,9 против 10,8 месяца; $p = 0,0011$), ВБП (7,3 против 4,7 месяца; $p < 0,0001$) и ЧОО (22,7 против 8,6%; $p < 0,0001$). По результатам этих исследований бевацизумаб был одобрен для применения в первой и второй линиях терапии мКРР.

Так как инфузионный 5-фторурацил по сравнению с его струйным введением характеризуется более благоприятным профилем токсичности и улучшает клинические исходы при мКРР [28], Fucsh et al. сравнили между собой три различающихся по фторпиримидину иринотекансодержащих режима ХТ: FOLFIRI, $n = 144$; mIFL, $n = 141$ и CapeIRI, $n = 145$ [29]. После принятия поправки к протоколу были дополнительно включены 117 пациентов, рандомизированных на FOLFIRI с бевацизумабом или mIFL с беваизумабом [29]. Наилучшие результаты были достигнуты при применении комбинации FOLFIRI, которая также характеризовалась более благоприятным профилем токсичности: медиана ОВ в группе FOLFIRI + бевацизумаб не достигнута, в группе mIFL + бевацизумаб составила 19,2 месяца; $p = 0,007$). В схожем по дизайну исследовании II фазы TREE-2 тестировались различающиеся по фторпиримидинам режимы на основе оксалиплатина в комбинации с бевацизумабом [30]. Медиана ОВ для всей группы составила 26,1 месяца, ЧОО — 52% при удовлетворительной переносимости лечения. В этом исследовании также были подтверждены преимущества инфузионного введения 5-фторурацила.

С целью определения оптимального комбинаторного партнера для назначения бевацизумаба было проведено рандомизированное исследование II фазы MAVERICC, в котором сравнили режимы mFOLFOX6 + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб в первой линии терапии мКРР [31]. Отмечены некоторые преимущества в показателях выживаемости во второй группе (медианы ВБП 10,1 против 12,6 месяца, ОР = 0,79; $p = 0,056$; медианы ОВ 23,9 против 27,5 месяца, ОР = 0,76; $p = 0,056$ для mFOLFOX6 + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб соответственно), однако обе опции считаются подходящими для комбинации с бевацизумабом.

Анализ оптимальной продолжительности применения бевацизумаба в первой линии ХТ мКРР был проведен в исследовании NO16966, в котором оценивалась эффективность режимов FOLFOX/XELOX +/- бевацизумаб [10, 32]. В группе с бевацизумабом прогрессирование непосредственно на терапии зарегистрировано только у 29% пациентов, а большинство больных прекратили лечение досрочно по причинам, не связанным с прогрессированием, причем останавливалось не только введение цитостатиков, но и бевацизумаба. Подгрупповой анализ показал, что больные, продолжавшие лечение бевацизумабом до прогрессии, имели достоверные преимущества в выживаемости по сравнению с теми, кто досрочно прекратил введение препарата (медиана ВБП 10,4 против 8,1 месяца, HR = 0,63; $p < 0,0001$). Исследование также подтвердило равную эффективность режимов FOLFOX (+/- бевацизумаб) и XELOX (+/- бевацизумаб) при мКРР.

Анализ клинических исходов у больных, досрочно прекративших терапию бевацизумабом, показал, что отмена препарата не стимулирует прогрессирование процесса, но уменьшает возможный выигрыш от его назначения [36]. Так, в пяти плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по сравнению эффективности ХТ и ХТ с бевацизумабом были включены 4205 больных мКРР, мРМЖ,

метастатическим раком почки и раком поджелудочной железы. 646 пациентов всей когорты прекратили лечение без прогрессирования, из них 389 перестали получать бевацизумаб (с химиотерапией) и 257 — плацебо (с химиотерапией). Ретроспективный анализ клинических исходов показал, что медиана времени от прекращения лечения до прогрессирования или смерти для подгруппы бевацизумаба (+ ХТ) составила 4,0 месяца и была на 1 месяц больше, чем для подгруппы плацебо (+ ХТ) — 3,0 месяца; $p > 0,05$. Таким образом; раннее прекращение бевацизумаба не стимулирует рост опухоли, но уменьшает клиническую пользу от применения препарата.

Необходимо отметить, что важной особенностью всего класса антиангиогенных препаратов является отсутствие маркеров-предикторов их эффективности (этот факт можно рассматривать и как определенное достоинство, так как препараты улучшают результаты лечения различных подгрупп пациентов). В отношении мКРР интегрес представляет анализ эффективности в зависимости от молекулярно-генетических нарушений. Показано, что выигрыш от добавления бевацизумаба к ХТ не зависит от наличия или отсутствия мутации KRAS и реализуется в обеих подгруппах [37, 38].

III.2. Бевацизумаб в комбинации с триплетом

О высокой эффективности тройной комбинации FOLFOXIRI мы уже писали в разделе, посвященном непосредственно ХТ. В последующем этот режим стал изучаться в комбинации с таргетными препаратами.

В рандомизированном исследовании III фазы TRIBE [39] сравнили эффективность триплета FOLFOXIRI + бевацизумаб и стандартного режима FOLFIRI + бевацизумаб в первой линии терапии мКРР ($n = 508$). В соответствии с современной концепцией деинтенсификации лечения после шести месяцев интенсивной комбинированной терапии окслиплатин и иринотекан отменяли и переводили пациентов на поддерживающую терапию 5-ФУ/ЛВ + бевацизумаб. Показано, что тройная комбинация FOLFOXIRI + бевацизумаб имеет достоверные преимущества перед режимом FOLFIRI + бевацизумаб по ВБП: медианы ВБП составили 12,2 месяца (более одного года!) против 9,7 месяца соответственно ($HR = 0,73$, 95% ДИ 0,60–0,88; $p = 0,0012$). Выигрыш не зависел от наличия или отсутствия мутации KRAS и реализовывался в обеих подгруппах: для больных с KRASwt $HR = 0,83$, для KRASmut $HR = 0,84$. Отмечено также достоверное увеличение ЧОО (53 против 65%; $p = 0,006$), однако различия в частоте выполнения резекций R0 были незначимыми как для всей популяции (12 против 15%; $p = 0,327$), так и для подгруппы с изолированным поражением печени (28 против 32%; $p = 0,823$).

Представленный в 2015 году обновленный анализ ОВ в исследовании TRIBE с медианой наблюдения за больными 48,1 месяца [40] подтвердил достоверные преимущества комбинации FOLFOXIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI + бевацизумаб: медиана ОВ составила 29,8 месяца (95% ДИ 26,0–34,3) против 25,8 месяца (95% ДИ 22,5–29,1) соответственно, ОР 0,80 (95% ДИ 0,65–0,98; $p = 0,03$).

В большом числе различных исследований было показано, что наличие мутации BRAF является фактором негативного прогноза мКРР, а медиана ОВ в этой популяции колеблется от 9 до 14 месяцев [41–46]. Подгрупповой анализ ОВ в зависимости от молекулярно-генетических нарушений подтвердил, что наличие мутации RAS или BRAF является фактором неблагоприятного прогноза мКРР: у больных с диким типом RAS и BRAF медиана ОВ составила 37,1 месяца (95% ДИ 29,7–42,7) по сравнению с 25,6 месяца в подгруппе с мутацией RAS (ОР 1,49; 95% ДИ 1,11–1,99) и 13,4 месяца в подгруппе с мутацией BRAF (ОР 2,79; 95% ДИ 1,75–4,46; различия достоверны; $p < 0,0001$). При этом эффективность самого лечения (и выигрыш от назначения комбинации FOLFOXIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI + бевацизумаб) существенно не различались в разных молекулярных подгруппах ($p = 0,52$). Наибольшее снижение риска прогрессирования и смерти при проведении трехкомпонентной ПХТ в комбинации с бевацизумабом имели пациенты самой прогностически неблагоприятной подгруппы — с мутацией BRAF (ОР = 0,55; 95% ДИ 0,26–1,18) [40]. В результате данная комбинация (FOLFOXIRI + бевацизумаб) была рекомендована консенсусом экспертом ESMO для лечения пациентов с мКРР с мутацией BRAF [5].

Кроме того, на объединенной когорте из 499 пациентов, получавших в исследованиях II–III фазы режим FOLFOXIRI +/- бевацизумаб, был проведен анализ результатов патоморфологического исследования метастазов в печени после выполнения резекций [47]. Показано, что добавление бевацизумаба к режиму FOLFOXIRI увеличивает частоту патоморфологического ответа со стороны опухоли, не повышая токсичность в отношении паренхимы печени. Более высокая эффективность триплета FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом по сравнению с дуплетом FOLFIRI (+ бевацизумаб) у больных с нерезектабельными метастазами в печени была также подтверждена в рандомизированном исследовании II фазы OLIVIA: ЧОО в первой группе достигла 81%, медиана ВБП 18,6 месяца; резекции печени в этой группе выполнены у 61,0% пациентов; резекции R0 — у 49% [48].

Таким образом, вариантом выбора для пациентов, нуждающихся в проведении ХТ с высокой вероятностью объективного ответа, может быть режим FOLFOXIRI + бевацизумаб с последующей поддержкой 5-ФУ/ЛВ + бевацизумаб. Кроме того, это рекомендованный консенсусом ESMO режим выбора терапии первой линии при мКРР с мутацией BRAF [5].

III.3. Бевацизумаб в комбинации с фторпиримидином

Некоторые больные с мКРР не нуждаются в проведении комбинированной ХТ (или не могут ее перенести из-за серьезной сопутствующей патологии). Вопрос о выборе менее токсичного, но в то же время высокоэффективного режима лечения пациентов пожилого и старческого возраста изучался в рандомизированном исследовании III фазы AVEX, в котором оценили эффективность и переносимость капецитабина +/- бевацизумаба [49].

Таблица 1

Эффективность режима капецитабин +/- бевацизумаб у пожилых (старше 70 лет) пациентов по возрастным подгруппам

Возраст	70–74 года		75–79 лет		Более 80 лет	
	Кап + БЕВ, n = 55	Кап, n = 46	Кап + БЕВ, n = 57	Кап, n = 66	Кап + БЕВ, n = 28	Кап, n = 28
Медиана ВБП месяца 95% ДИ	7,6 (6,0–11,8)	5,0 (4,0–6,5)	9,8 (7,1–11,4)	5,1 (4,1–7,4)	10,5 (5,0–14,5)	5,1 (2,2–7,1)
ВБП ОР 95% ДИ p	0,52 (0,32–0,83) < 0,001		0,60 (0,40–0,89) 0,016		0,36 (0,19–0,71) 0,003	
Медиана ОВ, месяца 95% ДИ	20,7 (13,7–26,1)	22,2 (9,7–42,7)	19,8 (13,8–27,3)	17,4 (11,9–23,0)	19,7 (7,5–26,9)	12,6 (6,6–17,0)
ОВ ОР 95% ДИ p	0,91 (0,50–1,66) 0,55		0,79 (0,48–1,30) 0,37		0,62 (0,31–1,24) 0,24	
ЧОО, %	25,5	10,9	15,8	12,1	14,3	3,6
p	0,076		0,607		0,352	
НЯ ≥3 степени %	n = 54 63,0	n = 46 41,3	n = 53 54,7	n = 64 40,6	n = 27 59,3	n = 26 57,7

Примечание: Кап — капецитабин, БЕВ — бевацизумаб, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость, ОР — отношение рисков, НЯ — нежелательные явления.

вацизумаб у пожилых (старше 70 лет) больных мКРР (n = 280) [49]. С целью минимизации нежелательных явлений назначалась исходно сниженная суточная доза капецитабина (1 000 мг/2 два раза в день). Бевацизумаб достоверно увеличил медиану ВБП и ЧОО: медианы ВБП составили 9,1 и 5,1 месяца в подгруппах капецитабин + бевацизумаб и капецитабин соответственно (HR = 0,53; 95% ДИ 0,41–0,69; p < 0,0001), ЧОО 19 против 10% соответственно; p = 0,04. Отмечена также тенденция к увеличению ОВ (медианы ОВ 20,7 против 16,8 месяца; HR = 0,79; 95% ДИ 0,57–1,09; p = 0,18). Подгрупповой анализ эффективности и переносимости терапии в зависимости от возраста [50] показал, что у пациентов старше 80 лет применение комбинации капецитабина с бевацизумабом по сравнению с монотерапией капецитабином обеспечивало даже больший выигрыш в выживаемости без увеличения токсичности (табл. 1).

Таким образом, проведенное исследование показало, что вариантом выбора терапии первой линии для пожилых пациентов может быть эффективная и малотоксичная комбинация капецитабина с бевацизумабом.

III.4. Бевацизумаб в поддерживающей терапии мКРР

Сегодня для пациентов с нерезектабельным мКРР клиницист может выбрать три различных лечебных стратегии:

1. Продолжение ХТ до прогрессирования или неприемлемой токсичности независимо от общего числа курсов (такая тактика не соответствует современной концепции деинтенсификации лечения, так как сопряжена с риском серьезной токсичности и значимого ухудшения качества жизни).
2. Стратегия stop and go: проведение какого-то определенного числа курсов (как правило, в течение 3 или 6 месяца 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 химиотерапии интервалом времени.

3. Поддерживающая терапия (maintenance), при которой после определенного числа курсов активной индукционной комбинированной химиотерапии больные переводятся на менее токсичное поддерживающее лечение, как правило, монотерапию фторпиримидинами или таргетным препаратом. Предпочтительно продолжать поддерживающую терапию до прогрессирования болезни, однако возможно ее проведение в течение фиксированного промежутка времени, после чего вновь может возобновляться более активная терапия. В исследованиях OPTIMOX 1 и OPTIMOX 2 было показано, что поддерживающая ХТ фторпиримидинами увеличивает ВДП, что в итоге может привести к увеличению ОВ [51, 52].

После получения данных о том, что продолжение применения бевацизумаба до прогрессирования болезни обеспечивает больший выигрыш от проводимого лечения, препарат самостоятельно или в комбинации с фторпиримидинами и (капецитабином или 5-фторурацилом) изучался в поддерживающей терапии мКРР [53–62].

На первом этапе в исследовании CONCEPT [53] оценили возможность деинтенсификации лечения и сравнили непрерывную ХТ FOLFOX7 + бевацизумаб и поддерживающую стратегию: FOLFOX7 + бевацизумаб восемь курсов, затем отмена оксалиплатина (5-FU/LV + бевацизумаб восемь курсов), после чего вновь возобновляли FOLFOX7 + бевацизумаб. Временная отмена оксалиплатина приводила к снижению токсичности, включая и дозолимитирующую периферическую полинейропатию, что сказалось на увеличении показателей времени до неудачи лечения (ВДНЛ) и ВБП: медианы ВДНЛ составила 5,6 против 4,2 месяца; p = 0,002, ме-

Таблица 2
Результаты исследования CAIRO3

Показатель	Группа А Перерыв в ХТ	Группа Б Поддержка БЕВ + капецитабин	HR	P
Медиана ВБП1, мес.	4,1	8,5	0,41	< 0,001
Медиана ВБП2, мес.	10,5	11,8	0,77	0,007
Медиана ВНА, мес.	15,0	19,8	0,63	< 0,001
Медиана ОВ, мес.	18,2	21,7	0,80	0,035

Примечание: ВБП — время до прогрессирования, ВНА — время до неудачи лечения, ОВ — общая выживаемость.

диана ВБП — 12,0 против 7,3 месяца; $p = 0,044$. В рандомизированном исследовании III фазы MACRO [54, 55, 56] сравнили ХТ первой линии по схеме XELOX + бевацизумаб до прогрессирования болезни или перевод на поддерживающую терапию бевацизумабом после шести циклов ХТ XELOX + бевацизумаб. Медианы ОВ достоверно не различались (23,2 против 20,0 месяца; ОР 1,05; 95 % ДИ 0,85–1,30; $p = 0,65$), в группе поддерживающей терапии бевацизумабом отмечена достоверно более низкая частота полинейропатии (8 против 26%; $p < 0,0001$), что позволило сделать вывод о преимуществах поддерживающей стратегии.

Если на первом этапе сравнивали непрерывную высокоинтенсивную ХТ с поддерживающей терапией (и продемонстрировали преимущества поддерживающей стратегии с бевацизумабом), то в последующих программах оценивалась возможность полного прекращения терапии. В исследование SAKK в включались пациенты без прогрессирования после 4–6 месяцев стандартной индукционной ХТ первой линии по схеме XELOX или FOLFOX; рандомизация осуществлялась на наблюдение или поддерживающую терапию [58]. Медиана ВДП составила 4,1 месяца (95 % ДИ 3,1–5,4) против 2,9 месяца (95 % ДИ 2,8–3,8), медиана ОВ 25,4 против 23,8 месяца (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,63–1,1; $p = 0,2$). С учетом дизайна non-inferiority гипотеза о том, что прекращение терапии не ухудшает выживаемость, не подтвердилась (соответственно преимущества имеет поддержка бевацизумабом). В исследовании CAIRO-3 [59] после шести курсов индукционной терапии по схеме капецитабин + оксалиплатин (CapOx) / бевацизумаб рандомизировали пациентов на поддерживающую терапию бевацизумабом с капецитабином или наблюдение. После прогрессирования и оценки ВБП1 возобновляли ХТ по схеме CapOx / бевацизумаб и оценивали ВБП2 (выживаемость до прогрессирования после реинтродукции CapOx с бевацизумабом). Поддерживающая терапия была ассоциирована с достоверным увеличением ВБП1, ВБП2 и тенденцией к увеличению ОВ по сравнению с наблюдением (медианы ВБП2 составили 11,7 против 8,5 месяца; HR 0,67; 95 % ДИ 0,56–0,81; $p < 0,0001$). И наконец, в исследовании АЮ KRK 0207 сравнили терапевтические каникулы и поддерживающую терапию одним бевацизумабом или бевацизумабом с капецитабином после 24 недель индукционной ХТ по схеме 5-фторурацил / оксалиплатин / бевацизумаб [60]. При прогрессировании также была запланирована реинтродукция исходного режима ХТ.

Время до неудачи лечения было схожим в обеих группах поддерживающей терапии, не удалось доказать, что терапевтические каникулы не ухудшают результаты лечения.

Таким образом, мы с уверенностью можем сказать, что активная комбинированная ХТ мКРР не должна проводиться непрерывно до прогрессирования болезни. Перерыв (так называемые химиотерапевтические каникулы) может быть оправданным, однако стратегия поддерживающей терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения. Наибольший выигрыш имеют пациенты, которым бевацизумаб в качестве поддержки назначается в комбинации с фторпиримидинами (например, с капецитабином).

III.5. Продолжение применения бевацизумаба после первого прогрессирования

Целесообразность продолжения терапии бевацизумабом после первого прогрессирования болезни впервые была продемонстрирована в двух наблюдательных исследованиях BRiTE и ARIES [63, 64]. Авторы собрали сведения о пациентах с мКРР, которые в первой линии лечения получали любой стандартный режим ХТ в комбинации с бевацизумабом, а при прогрессировании по решению врача либо продолжили бевацизумаб со сменой режима ХТ, либо прекратили бевацизумаб и получали только ХТ второй линии. В широкомасштабное наблюдательное исследование BRiTE [63] были включены 1953 пациента. При продолжении применения бевацизумаба во второй линии ($n = 642$) медиана ОВ после первого прогрессирования достигла 19,2 месяца, без бевацизумаба ($n = 531$) только 9,5 месяца (HR = 0,49; $p < 0,001$). Схожие данные были получены в исследовании ARIES [64]: медиана ОВ при продолжении применения бевацизумаба после первого прогрессирования составила 14,1 месяца и была в два раза больше, чем при его прекращении — 7,5 месяца (HR = 0,52; $p < 0,001$). В последующем эти результаты были подтверждены в двух рандомизированных исследованиях III фазы TML и WEBYP [65, 66].

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы TML (ML18147) 820 больных мКРР с прогрессированием на (после) первой линии ХТ с бевацизумабом были рандомизированы на продолжение применения бевацизумаба со сменой режима ХТ или только ХТ второй линии [65]. Первичной целью исследования была ОВ. Продолжение применения бевацизумаба по сравнению с его отменой достоверно увеличило выживаемость больных

Таблица 3

Частота нежелательных явлений в исследовании TML (продолжение применения бевацизумаба против его отмена)

Пациенты, %	ХТ (n = 409)	Бевацизумаб + ХТ (n = 401)
Любое НЯ	99	98
Серьезные НЯ	34	32
НЯ III–V степени тяжести	58	64
НЯ V степени тяжести	3	3
Прекратившие лечение любым препаратом из-за НЯ	9	16
Прекратившие ХТ из-за НЯ	9	13
Прекратившие только терапию бевацизумабом из-за НЯ	–	2

мКРР: медианы ОВ составили 11,2 против 9,8 месяца (ОР = 0,81; p = 0,0062); медианы ВВП — 5,7 против 4,1 месяца (ОР = 0,68; p < 0,0001), выигрыш регистрировался во всех подгруппах и не зависел от выбранного режима ХТ. Необходимо также отметить, что пролонгированное применение препарата не привело к увеличению частоты нежелательных явлений (НЯ), профиль токсичности был типичным для других исследований (табл. 3).

Схожее по дизайну рандомизированное исследование III фазы ВЕВУР [66], первичной целью которого была ВВП, продемонстрировало сопоставимые результаты: пролонгация бевацизумаба во второй линии по сравнению с его отменой достоверно снижала относительный риск прогрессирования и смерти у больных мКРР (медианы ВВП составили 6,77 против 4,97 месяца\$ ОР = 0,65; 95 % ДИ 0,48–0,89; p = 0,0062), отмечена также тенденция к увеличению ОВ (медианы 15,5 против 14,1 месяца\$ ОР 0,77; 95 % ДИ 0,56–1,07; p = 0,12).

Таким образом, и в рандомизированных, и в наблюдательных исследованиях была доказана эффективность продолжения терапии бевацизумабом после первого прогрессирования болезни. Однако у больных без мутации RAS существует опция назначения во второй линии анти-EGFR МКА, если они не применялись ранее. Поэтому для определения оптимальной стратегии дальнейшего лечения больных мКРР, получавших бевацизумаб в первой линии, были проведены три рандомизированных исследования, сравнивающих два возможных варианта таргетной терапии второй линии: продолжение применения бевацизумаба (со сменой режима ХТ) или перевод на анти-EGFR МКА панитумумаб или цетуксимаб (+ ХТ) [67, 68, 69]. Оценка показателей ВВП и ОВ во всех трех рандомизированных

исследованиях показала, что перевод на анти-EGFR МКА по сравнению с продолжением терапии бевацизумабом не улучшает выживаемость (табл. 4). Так как в отличие от бевацизумаба анти-EGFR МКА эффективны в моно-режиме, то в случае проведения первой линии терапии с бевацизумабом целесообразно продолжить его во второй линии и назначить анти-EGFR МКА на более поздних этапах, что дает еще одну эффективную линию лечения.

Таким образом, и в рандомизированных, и в наблюдательных исследованиях была доказана целесообразность длительной блокады ангиогенеза при мКРР.

IV. Бевацизумаб против анти-EGFR МКА в первой линии терапии мКРР, анализ влияния локализации первичной опухоли и молекулярного подтипа

IV.1. Бевацизумаб против анти-EGFR МКА в первой линии терапии мКРР

Напрямую две стратегии таргетной терапии (анти-VEGF или анти-EGFR) в первой линии лечения мКРР сравнили в трех рандомизированных исследованиях, включая два исследования III фазы FIRE-3 и CALGB-80405, и одно исследование II фазы PEAK. Первоначально в эти программы включались пациенты без мутации KRAS, последующий анализ касался пациентов без мутаций во всем гене RAS.

Итак, в рандомизированное исследование III фазы FIRE-3 были включены 592 больных мКРР без мутации KRAS, которые получали первую линию ХТ по схеме FOLFIRI + цетуксимаб (n = 297) или FOLFIRI + бевацизумаб (n = 295). Несмотря на то что в последние годы основной целью подавляющего большинства исследований

Таблица 4

Результаты исследований по сравнению стратегии продолжения бевацизумаба (группа А) против перевода на анти-EGFR МКА (группа В) во второй линии терапии мКРР после прогрессирования на первой линии с бевацизумабом

Исследование	Лечебная группа	ВВП, мес.		ОВ, мес.		ЧОО, %
SPIRIT n = 182	ПАН + FOLFIRI	7,7	ОР = 1,01 P = 0,97	18,0	ОР = 1,06 P = 0,75	32,
	БЕВ + FOLFIRI	9,2		21,4		19,0
WJOG6210G n = 120	ПАН + FOLFIRI	6,0	ОР = 1,14 P = 0,498	16,2	ОР = 1,16 P = 0,499	46,2
	БЕВ + FOLFIRI	5,9		13,4		5,7
PRODIGE 18 n = 132	ЦЕТ + ХТ	5,6	P = 0,062	10,4	P = 0,075	32,3
	БЕВ + ХТ	7,1		15,8		24,6

Примечание: БЕВ — бевацизумаб, ПАН — панитумумаб, ЦЕТ — цетуксимаб.

являются показатели выживаемости, первичной целью FIRE-3 был выбран объективный ответ, вторичные цели — медианы ВБП, ОБ, частота резекций и переносимость. Результаты FIRE-3 оказались неожиданными: первичная цель не была достигнута, ЧОО в группах цетуксимаба и бевацизумаба оказалась одинаковой (62 против 57%; $p = 0,183$) [70]. Второй неожиданностью оказались достоверные различия в ОБ (медианы ОБ в группе цетуксимаба 28,8 месяца, в группе бевацизумаба 25,0 месяца, ОР 0,77; $p = 0,0164$, 95% ДИ: 0,620–0,953) при отсутствии различий в ВБП (медианы ВБП составили 10,3 против 10,4 месяца; ОР 1,04; $p = 0,69$). Последующий анализ, проведенный у пациентов без мутации RAS (то есть без мутаций в 1-м, 3-м, 4-м экзонах KRAS и во 2-м, 3-м, 4-м экзонах NRAS), не внес принципиальных изменений [71, 72]. При сравнении цетуксимаба и бевацизумаба в группе RASwt показатели ЧОО и ВБП не различались (ЧОО составила 65,3 и 58% соответственно, отношение шансов (ОШ) = 1,18; $p = 0,18$; медианы ВБП 10,5 и 10,4 месяца соответственно; $p = 0,627$) при сохранившихся различиях в ОБ (медианы ОБ 33,1 и 25,6 месяца соответственно; $p = 0,011$). Однако необходимо отметить различия, имевшиеся в сравниваемых группах. Например, таргетные препараты получали 47,1% (бевацизумаб + FOLFIRI) и 52,2% (цетуксимаб + FOLFIRI) пациентов, оксалиплатин получали 53,2 и 59% пациентов соответственно и, наконец, медиана длительности второй линии терапии составила 3,2 и 5,0 месяца соответственно.

Во втором, более крупном рандомизированном исследовании III фазы CALGB-80405 ($n = 2300$) пациентам с KRASwt проводилась первая линия ХТ по схеме FOLFOX или FOLFIRI с рандомизацией на бевацизумаб или цетуксимаб (первоначально существовала еще и третья группа с совместным назначением двух антител, этот рукав был впоследствии закрыт). Первичной целью была ОБ, вторичными — ЧОО, ВДНЛ и длительность ответа, повторная оценка результатов была проведена в популяции без мутации RAS. Исследование не выявило преимуществ ни одной из лечебных стратегий [73]: при сравнении групп ХТ + бевацизумаб ($n = 256$) и ХТ + цетуксимаб ($n = 270$) у больных без мутации RAS медианы ОБ составили 32,2 против 32,0 месяца (ОР 0,9; 95% ДИ 0,7–1,1; $p = 0,40$), медианы ВБП — 11,3 против 11,4 месяца; ОР 1,1; 95% ДИ 0,9–1,3; $p = 0,31$). Подгрупповой анализ эффективности в зависимости от использованного режима ХТ (FOLFOX или FOLFIRI) также не выявил различий в показателях выживаемости [74]. В исследовании также оценивались показатели качества жизни, которое оказалось значительно выше в группе бевацизумаба по сравнению с цетуксимабом [74] (этот факт во многом связан с развитием дерматологических НЯ при применении анти-EGFR антител).

И наконец, еще одно прямое сравнение анти-EGFR МКА (на этот раз панитумумаба) и бевацизумаба в первой линии терапии мКРР проведено в исследовании II фазы PEAK [75]. Включены 285 больных без мутации KRAS, терапия начата у 278. В популяции KRASwt определялась частота редких мутаций RAS, включая KRAS экзон 3 (кодоны 59/61), экзон 4 (кодоны 117/146); NRAS экзон 2

(кодоны 12/13), экзон 3 (кодоны 59/61), экзон 4 (кодоны 117/146); а также BRAF экзон 15 (кодон 600). В группе панитумумаба отмечены достоверные преимущества в ВБП (ОР = 0,65; $p = 0,003$), однако различия по ОБ были недостоверными (для ОБ ОР = 0,61; $p = 0,09$).

IV.2. Влияние локализации первичной опухоли и молекулярного подтипа КРР на эффективность таргетной терапии

В последние несколько лет были получены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что опухоли, исходящие из левой и правой половины толстой кишки, принципиально различаются между собой по выявляемым молекулярно-генетическим нарушениям, прогнозу, клиническому течению и чувствительности к таргетной терапии [76], границей деления служит селезеночный угол ободочной кишки. Мета-анализ 2017 года, включавший 1437 846 пациентов с медианой наблюдения 65 месяцев, показал, что опухоли левосторонней локализации отличаются более благоприятным прогнозом независимо от стадии, расы, года исследования и т.д. [77]. В мета-анализ исследований эффективности анти-EGFR МКА в зависимости от локализации первичной опухоли у больных с мКРР RASwt были включено шесть рандомизированных исследований: три по сравнению анти-EGFR и анти-VEGF стратегий (FIRE-3, CALGB 80405 и PEAK, которые были обсуждены в предыдущем разделе) и три по сравнению анти-EGFR МКА в комбинации с ХТ против одной ХТ (CRYSTAL; pROME и 20050181) [78]. Показано, что опухоли правой половины толстой кишки характеризуются значительно худшим прогнозом: для ОБ ОР = 2,03 (95% ДИ 1,69–2,42) и ОР = 1,38 (95% ДИ 1,17–1,63) при анализе контрольной и экспериментальной подгрупп соответственно. Выигрыш от назначения цетуксимаба и панитумумаба ограничивался только опухолями левосторонней локализации: для ОБ ОР = 0,75 (95% ДИ 0,67–0,84), для ВБП ОР = 0,78 (95% ДИ 0,70–0,87). При правосторонних опухолях клинической пользы от назначения анти-EGFR МКА не отмечено: для ОБ ОР = 1,12 (95% ДИ 0,87–1,45), для ВБП ОР = 1,12 (95% ДИ 0,87–1,44); тест на взаимосвязь эффективности терапии и локализации первичной опухоли достоверен; $p < 0,001$ и $0,0002$ для ОБ и ВБП соответственно [79]. Аналогичные выводы были сделаны по отдельным исследованиям [79–81]. Несмотря на ретроспективный характер проведенных анализов, полученные данные послужили основой для внесения изменений в рекомендации NCCN в 2017 году (мы упоминали о них в разделе 1): анти-EGFR МКА рекомендованы для первой линии терапии мКРР RASwt только в комбинации с инфузионным дуплетом и при левосторонней локализации первичной опухоли, бевацизумаб может назначаться независимо от мутаций RAS, при любой локализации опухоли и в комбинации с различными режимами ХТ [9].

Необходимо также отметить, что недавно был достигнут консенсус и выделены четыре молекулярных подтипа КРР: CMS 1, CMS 2, CMS 3 и CMS 4. Эти подтипы с различной частотой встречаются при опухолях лево- и правосторонней локализации и различаются

между собой по прогнозу и чувствительности к проводимому лечению [82, 83]. В исследовании FIRE 3, где проводилось сравнение комбинаций FOLFIRI + цетуксимаб и FOLFIRI + бевацизумаб в первой линии терапии больных мКРП с диким типом гена KRAS, применение цетуксимаба было эффективным только в группе CMS4 [84]. В исследовании CALGB / SWOG 80405 аналогичного дизайна, но с различными режимами химиотерапии (FOLFOX / FOLFIRI) бевацизумаб был эффективнее цетуксимаба при CMS 1-подтипе: для ОВ ОР = 0,47; 95% ДИ 0,24–0,92 [85]. Достоверных различий в выживаемости больных других подтипов в зависимости от таргетного препарата получено не было [85]. В дальнейшем такой подход по отбору пациентов на терапию тем или иным таргетным препаратом должен заменить деление больных по локализации первичной опухоли в правой и левой половине толстой кишки, однако эти данные требуют валидации в проспективных исследованиях.

Заключение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что ХТ мКРП прошла большой путь от эмпирического назначения тех или иных цитостатиков, а затем и таргетных препаратов к стройной системе индивидуализированных лечебных алгоритмов, базирующихся на оценке целей лечения, особенностей клинического течения заболевания и учете молекулярно-генетических характеристик опухоли. Эта стратегия привела к значительному (до 2,5–3,0 года) увеличению медианы продолжительности жизни больных мКРП. Дальнейшие исследования в этой области помогут разрешить оставшиеся вопросы и оптимизировать лечебные подходы в отношении различных групп пациентов.

Список литературы

- Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 643–650.
- 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.
- 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.
- 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.
- van Cutsem E, Cervantes A., Adam R., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016, Vol 27, issue 8; p. 1386–1422.
- 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.
- 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](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- 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.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *JCO* 2008; 26: 2012–2019.
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kuramochi H, Hayashi K, Uchida K, et al. Vascular endothelial growth factor messenger RNA expression level is preserved in liver metastases compared with corresponding primary colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (1): 29–33.
- Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, et al. Tumor angiogenesis and mode of metastasis in patients with colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997; 57 (6): 1043–1046.
- Kang SM, Maeda K, Onoda N, et al. Combined analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in colorectal carcinoma for determination of tumor vascularity and liver metastasis. *Int J Cancer*. 1997; 74 (5): 502–507.
- Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res*. 1995; 55 (18): 3964–3968.
- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (3): 843–850.
- Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (3): 851–856.
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU) / leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (1): 60–65.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (12): 1539–1544.
- Gustanopoulou B, Carlsson G, Machover D, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015; 14 (1): 1–10.
- 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 (30): 4779–4786.

30. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (21): 3523–3529.
31. Lenz HJ, Lee F, Yau L, et al. MAVERICC, a phase 2 study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) против FOLFIRI-BV with biomarker stratification as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl 4S), abstr 493.
32. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR). 2007 GI Cancers Symposium, abstr. 238.
33. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 642–53.
34. 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.
35. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. (2011) Randomized phase III study of 5-fluorouracil / 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.
36. Miles D, Harbeck N, Escudier *JCO* 2011, v 29, N 1.
37. Rosen O, Yi J, Hurwitz HI et al. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008, 19 (Suppl 6): vi 19, abstr 0–035.
38. Hurwitz HI, Yi J, Ince W et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14 (1): 22–28.
39. 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.
40. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, 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; 16 (13): 1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
41. Tol J, Nagtegaal ID; punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 98–9.
42. Souglakos J; philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101 (3): 465–72.
43. Van Cutsem E, Koehne CH, Larng I, 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 (15): 2011–9.
44. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1535–46.
45. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (13): 981–9.
46. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 5931–7.
47. Loupakis F., Schirripa M., Caparelli 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.
48. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia Alfonso P, Viroire M, Mudan S, Lasserre S, Hermann F, Waterkamp D, Adam R. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 2015; 26: 702–708.
49. Cunningham D., Lang I., Marcuello E., et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2013, 14: 1077–85.
50. Saunders M.P., Lang I., Marcuello E., et al. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized phase III trial of bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl); abstr 3521/
51. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study. *JCO* 2006; 24: 394–400/
52. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *JCO* 2009; 27: 5727–5733.
53. Grothey A, Hart LL, Rowland KM et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial. *JCO* 2008; 26 (15 suppl): 4010.
54. Taberero 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 single-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.
55. Diaz-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.
56. Diaz-Rubio E, Gomez-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 TTD study. *Oncologist* 2012; 17: 15–25.
57. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label; phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1493–1505.
58. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015; 26: 709–714.
59. Simkens LH, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843–1852.
60. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1355–1369.
61. Johnsson A, Hagman H, Frodin JE et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2335–2341/
62. Stein A, Atanackovic D, Hildebrandt B et al. Upfront FOLFOXIRI + bevacizumab followed by fluoropyrimidin and bevacizumab maintenance in patients with molecularly unselected metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 872–877.
63. Grothey A, Sugrue MM; purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: Results from a large observational cohort study (BRITE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–5334.
64. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRITE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 suppl): 3596.
65. Arnold D, Andre T, Bennis J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. *J Clin Oncol* 2012, 30 (15 S): abstr. CRA 3503.
66. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*. 2015; 26 (4): 724–730.

67. Hecht JR, et al. *Clin Colorectal Cancer*. 2015; 14 (2): 72–80.
68. Shitara K, et al. 2016 ASCO #3567.
69. Bennouna J, et al. ESMO 2017 #4770.
70. 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.
71. 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.
72. Heinemann V, Stintzing S. FOLFIRI with cetuximab or bevacizumab: FIRE-3-authors' reply. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (13): 583–584.
73. Lenz H., Niedzwiecki D., Innocenti F., 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 untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC): expanded RAS analyses. Presented at ESMO 2014, abstr. 501O. *Ann Oncol*, 25 (suppl. 4) (2014) Abstract 501O.
74. Venook A.P., 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, abstr. LBA3. *J Clin Oncol*, 32 (suppl) (2014); p. abstr LBA3.
75. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M., et al. Analysis of KRAS / NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013, 31 (suppl): abstr 3631.
76. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E; popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1995–2001.
77. Petrelli F., Tomasello G., Borrono K. Prognostic survival associated with left-sided против right-sided colon cancer. *JAMA Oncol* 2017, 3: 211–9.
78. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1862–1868. doi: 10.1093/annonc/ndx119. 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.
79. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1; 28 (8): 1862–1868. doi: 10.1093/annonc/ndx119.
80. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (10) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl): abstr 3504.
81. 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. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (2): 194–201, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
82. Dienstmann R, Guinney J., Delorenzi M., et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. Presented June 3, 2014, ASCO 2014, Abstract 3511, *J Clin Oncol* 2014, 32: 5s, (suppl): abstr 3511).
83. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21 (11): 1350–1356. doi: 10.1038/nm.3967.
84. Stintzing S, Wirapati P, Lenz H-J, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl): abstr 3510).
85. Lenz H., Ou F., Venook A.P., et al. Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017, 35: 15s, 3511/



Утверждена программа Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями

13 ноября 2017 года в Москве состоялось V Всероссийское совещание профильной комиссии по специальности «онкология», на котором профессиональным сообществом была утверждена и принята программа Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года. Документ был отправлен на согласование в Минздрав России в ноябре 2017 года.

Участниками заседания профильной комиссии стали главные внештатные региональные онкологи во главе с председателем профильной комиссии, главным внештатным онкологом Министерства здравоохранения РФ Давыдовым Михаилом Ивановичем, начальником отдела реализации специальных программ департамента организации медицинской помощи Крамаровым Михаилом Викторовичем, руководителем представительства Всемирной организации здравоохранения в России Вуйнович Мелиты, а также заместителем председателя профильной комиссии по специальности «онкология» Борисовым Дмитрием Александровичем.

Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями — это первый в стране документ, формирующий приоритет онкологии как социальной и медицинской проблемы и создающий основы законодательного регулирования онкологической помощи на уровне Правительства РФ. Программой предусмотрено системное развитие инфраструктуры профильных лечебных учреждений в зависимости от регионов и увеличение финансирования онкологической службы. Национальная стратегия предполагает укрепление вертикальной системы управления онкологической

службы и конструктивное взаимодействие со смежными службами первичного звена и профилактической медицины. Целью национальной стратегии является разработка и реализация комплекса мер государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, направленных на снижение общей смертности от онкологии, в т.ч. лиц трудоспособного возраста, а также профилактика и снижение уровня инвалидизации, повышения доступности и качества медицинской помощи.

Национальная стратегия призвана решить такие ключевые задачи, как совершенствование нормативно-правового регулирования онкологической помощи, внедрение скрининговых программ для раннего выявления заболеваний, укрепление трехуровневой системы оказания медицинской помощи, обеспечение пациентов качественными и доступными лекарственными препаратами, укрепление кадрового потенциала онкологической службы, реализация плана мероприятий по информатизации онкологической службы и создание национальной системы мониторинга состояния онкологической помощи, развитие систем медицинской реабилитации и паллиативной медицинской помощи, укрепление финансового

обеспечения онкологической службы, совершенствование первичной профилактики онкологических заболеваний и реализации региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями.

Программа национальной стратегии станет основополагающим документом, который призван обеспечить последовательное развитие онкологической службы после завершения государственной программы «Развитие здравоохранения до 2020 года». Как предполагает профессиональное сообщество, Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями станет одним из приоритетных направлений в системе здравоохранения.

Программа Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями была безоговорочно принята всеми членами профессионального сообщества, а также активно поддержана представителем Всемирной организацией здравоохранения, что еще раз подтверждает глобальную значимость созданного документа и демонстрирует важность его принятия на уровне Правительства РФ не только для развития государственной политики, но и для реализации глобальной стратегии и плана действий по общественному здравоохранению.



Сравнительная оценка эффективности, безопасности и возможностей химиотерапии второй линии терапии метастатического рака желудка

Р. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии¹, научный консультант³, рук. онкологического центра ФМБА РФ КБ № 122

Н. П. Беляк, к.м.н., врач-онколог³

С. П. Эрдиев, к.м.н., врач-онколог, зав. 11 отделением химиотерапии³

С. И. Кутукова, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии², врач-онколог³

Н. В. Жукова, к.м.н., врач-онколог³

Н. П. Попова, врач-онколог³

Е. Ю. Зорина, к.м.н., врач-онколог³

И. В. Авраменко, врач-онколог³

А. К. Иванова, врач-онколог³

Н. Ю. Антимоник, врач-онколог, зав. дневным стационаром 11 химиотерапевтического отделения³

¹Медицинский факультет ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

Comparative evaluation of efficacy, safety and possibilities of second-line chemotherapy of metastatic gastric cancer

R. V. Orlova, N. P. Belyak, S. P. Erdniev, S. I. Kutukova, N. V. Zhukova, N. P. Popova, E. Yu. Zorina, I. V. Avramenko, A. K. Ivanova, N. Yu. Antimonik
City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg State University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov;
Saint Petersburg, Russia

Резюме

Согласно данным опубликованных рандомизированных исследований терапии второй линии у пациентов с диагнозом «рак желудка» увеличение медианы выживаемости на фоне монотерапии химиопрепаратами (доцетакселом или иринотеканом) составляет приблизительно 1,5 месяца по сравнению с симптоматической терапией. Имеются данные сравнительных исследований по оценке эффективности других таргетных препаратов: применение эверолимуса в качестве препаратов второй линии не выявило значительного увеличения ОВ; исследования анти-EGFR-терапии (добавление панитумумаба или цетуксимаба к химиотерапии) в качестве терапии первой линии также не продемонстрировали значительного увеличения ОВ или ВБП соответственно. Увеличение ОВ у пациентов, получавших комбинацию рамцирумаба и паклитаксела, по сравнению с группой плацебо и паклитаксела может быть признано клинически значимым для этой популяции пациентов и позволит рассматривать данный терапевтический режим как новый стандарт второй линии лечения у пациентов с данной нозологией.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия второй линии, рандомизированные исследования.

Summary

According to published randomized studies of second-line therapy in patients diagnosed with gastric cancer, an increase in the median survival with chemotherapeutic agents (docetaxel or irinotecan) is approximately 1.5 months compared with symptomatic therapy. There are data from comparative studies evaluating the effectiveness of other targeted drugs: the use of everolimus as second-line drugs did not reveal a significant increase in OS; studies of anti-EGFR therapy (the addition of panitumumab or cetuximab to chemotherapy) as first-line therapy also did not show a significant increase in OS or PFS, respectively. The increase in OS in patients treated with a combination of ramucirumab and paclitaxel, in comparison with the placebo group and paclitaxel, can be considered clinically significant for this patient population and will allow treating this therapeutic regimen as a new standard of second-line treatment in patients with this nosology.

Key words: stomach cancer, second-line chemotherapy, randomized studies.

Рак желудка — пятое по распространенности злокачественное новообразование, а также третья ведущая причина смертности от рака во всем мире [1]. На сегодняшний день общепризнанными схемами терапии первой линии считаются различные комбинации препаратов платины, таксанов, производных фторпиримидинов [2].

Эффективность стандартных методов лечения ограничена, и в среднем

частота объективного ответа на фоне химиотерапии первой линии составляет 25–45%, а медиана времени общей выживаемости — 9–12 месяцев (Ajani 2005, Catalano et al, 2005; Van Cutsem et al, 2006; Cunningham et al, 2008). Хотя большая часть пациентов с метастатическим или местнораспространенным раком желудка может первоначально реагировать на химиотерапию, они в конечном итоге всегда прогрессируют. Кроме того, у многих пациентов

первично рефрактерная форма болезни. При прогрессировании процесса на первой линии терапии число вариантов лечения в дальнейшем весьма ограничено. Медианная выживаемость при прогрессировании после первой линии химиотерапии для метастатического рака желудка составляет около 2,5 месяца.

Тем не менее четких стандартов выбора химиотерапии второй линии для рака желудка не существует, но она

рутинно используется у 20–40% пациентов (Chau et al, 2004a; Lee et al, 2007). Эти данные получены в рандомизированных исследованиях первой линии терапии, в которых принимали участие 1080 пациентов, из которых после прогрессирования заболевания только 20% пациентов получали вторую химиотерапию с частотой ответа 13,3% (95% ДИ = 6,8–22,5%) и медианой выживаемости от начала второй линии терапии 5,6 месяца (Chau et al, 2004).

В международных исследованиях показано, что отдельные препараты второй линии химиотерапии способствуют увеличению общей выживаемости (ОВ) по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [3–5], но медиана выживаемости на фоне их назначения не превышает шести месяцев.

Паклитаксел в настоящее время является самым популярным вариантом выбора клинического онколога для лечения пациента с прогрессирующим диссеминированным раком желудка на фоне терапии первой линии. Этот выбор обоснован данными исследований монотерапии препаратами второй линии [6–8].

Одно из первых исследований эффективности и переносимости паклитаксела представлено группой европейских авторов Cascinu S. et al. в 1998 году. Пациенты, прогрессирующие после химиотерапии PELF (5-фторурацил, лейковорин, цисплатин и эпи-/докурубицин), получали паклитаксел в дозе 225 мг/м² каждые три недели, в виде трехчасовой инфузии. Тридцать шесть пациентов вошли в исследование. Токсичность была приемлемой: кроме алопеции, токсичность III степени (лейкопения и тромбоцитопения) выявлена у шести и нейротоксичность II степени у семи пациентов. Восемь пациентов (22,2%, 95% ДИ: 9–35%) достигли объективного ответа со средней его продолжительностью пять месяцев. Медиана общей выживаемости составила восемь месяцев. У 16 из 36 пациентов (44%) лечение принесло значительное облегчение симптомов.

Исследование японских авторов (Hironaka S., et al., 2006) II фазы показало, что у пациентов с диссеминированным раком желудка с пред-

шествующей химиотерапией, которая включала фторпиримидины или цисплатин, при еженедельном применении паклитаксела объективный ответ достигнут у 24% (6/25), а плевральный выпот и асцит регрессировали у 2 из 7 пациентов (29%) и у 3 из 21 пациента (14%) соответственно. Медиана выживаемости составила 151 день с начала лечения паклитакселем, средний период наблюдения — 260 дней. Гематологическая токсичность (лейкопения III и IV степени, нейтропения III степени) наблюдались у 11 (29%) и 12 (32%) пациентов соответственно. Среднее количество циклов лечения в данном режиме составило шесть (диапазон 1–44+). 92% пациентов получили запланированный режим дозы.

В исследовании другой группы японских авторов Kadokura et al. (2013) проанализированы данные 229 пациентов с прогрессирующим раком желудка, которые получали еженедельный паклитаксел в качестве химиотерапии второй линии. Пациенты получали паклитаксел в дозе 80 мг/м² в дни 1, 8, 15 из 28-дневного цикла. Были оценены ответ и выживаемость. Результаты: частота объективного ответа — 12,5% у 96 пациентов, у которых были измеримые поражения. У 107 пациентов с асцитом частота ответа на терапию составила 38,3%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,6 месяца, а медиана общей выживаемости — 6,3 месяца. Многофакторный анализ показал, что количество метастатических очагов [(HR) = 1,56; p = 0,009], метастазы в кости (HR = 2,11; p = 0,006), асцит (HR 1,75; p < 0,001) и наличие первичной опухоли (HR = 1,77; p < 0,001) были независимыми прогностическими факторами плохой выживаемости. Вывод: еженедельный паклитаксел — эффективный режим для диссеминированного рака желудка у пациентов с прогрессирующим на химиотерапии первой линии.

Вторым востребованным препаратом для лечения пациентов во второй линии является иринотекан.

Данные немецкого исследования (AIO) анализировали монотерапию иринотеканом во второй линии (250 мг/м² каждые три недели с увеличением дозы до 350 мг/м² после

первого цикла в зависимости от токсичности) по сравнению с наилучшей симптоматической терапией. Результаты исследования: контроль заболевания достигнут у 52,8% пациентов, медиана времени до прогрессирования составила 2,0 месяца, медиана общей выживаемости — 4,0 месяца.

В итальянском исследовании Marcello Maugeri-Saccà (2013) [9] показано, что использование иринотекана в составе режима FOLFIRI во второй линии у пациентов, предлеченных доцетакселем в первой линии, помогло достичь высоких показателей объективного ответа (ОО) — 22,8%. Медианс времени до прогрессирования и общей выживаемости составили 3,8 и 6,2 месяца соответственно. Учитывая количество пациентов в исследовании (n = 70), это одна из крупнейших популяций, представленных до сих пор с комбинацией химиотерапии во второй линии у неазиатских пациентов.

При сравнении показателей безопасности монорежима и комбинации получены неожиданные результаты. Удивительно, но режим FOLFIRI, по видимому, лучше переносится, чем монотерапия иринотеканом (диарея III–IV степени у 14,4 против 26%, фебрильная нейтропения у 4 против 16%), что, вероятно, объясняется более низкой кумулятивной дозой иринотекана и разным графиком лечения.

В другом крупном исследовании второй фазы 202 корейских пациента [10] были рандомизированы по схеме 2:1, чтобы получить либо химиотерапию, состоящую из иринотекана 150 мг/м² каждые две недели, либо доцетаксела 60 мг/м² каждые три недели по усмотрению врача или наилучшую симптоматическую терапию. Доцетакселсодержащую химиотерапию назначили только 3% пациентам. Анализ показал увеличение общей выживаемости у пациентов с химиотерапией (5,3 против 3,8 месяца) с HR 0,657 (95% ДИ = 0,485–0,891; p = 0,007). Никаких различий в корреляции с типом химиотерапевтического агента не наблюдалось.

В европейском исследовании FFCD-GERCOR-FNCLCC [11] 416 пациентов были рандомизированы для получения двух разных последовательных

стратегий в первой и второй линиях: эпирубицин, цисплатин и капецитабин (ECX) в первой линии и FOLFIRI во второй линии против обратной последовательности. Последовательность с FOLFIRI в первой линии приводила к улучшению первичной конечной точки (время до прекращения лечения), Преимущество, полученное из лучшей переносимости, коррелирует с более низкими показателями прекращения лечения. Однако из этого исследования нельзя сделать никаких утверждающих выводов, т.к. данные были представлены только в абстрактной форме.

Ретроспективное турецкое исследование 97 пациентов, предварительно получавших доцетаксел, которые получили FOLFIRI во второй линии, показало частоту объективных ответов — 26,8% и контроль заболевания у 58,8% пациентов. Однако стоит учитывать, что у 19 пациентов (19,5%) был локально рецидивирующий рак желудка, а у 47 пациентов (48,5%) был только один метастатический очаг. Таким образом, в исследовании были включены пациенты с более низкой опухолевой нагрузкой, что, по видимому, и позволило достичь медианы ОБ 10,5 месяца [12].

Одно из самых крупных сравнительных исследований представила также группа японских ученых Hirouka et al., которые провели многоцентровое рандомизированное исследование III фазы (WJOG 4007)[13] по оценке эффективности иринотекана во второй линии (150 мг/м² каждые две недели) по сравнению с паклитакселом (80 мг/м² в неделю по три раза каждые четыре недели). В исследовании участвовали 219 пациентов с метастатическим или рецидивирующим раком желудка, которые прогрессировали после стандартной терапии фторпиримидинами / препаратом платины. Почти у всех пациентов ECOG статус составил 0 или 1 (96%), у большинства из них была сохранена первичная опухоль (65–66%), большинство из них получали S-1 плюс цисплатин (79–84%), и равное число пациентов имели интестинальный или диффузный гистологический подтип. Пациенты с неконтролируемым асцитом и непроходимостью кишечника вследствие карциноматоза брюшины были исключены. После медианы

наблюдения в течение 17,6 месяца ОБ (первичная конечная точка) была сходной в группах с паклитакселом и иринотеканом (9,5 и 8,4 месяца соответственно), а также были получены схожая выживаемость без прогрессирования (3,6 и 2,3 месяца) и частота ответа (21 и 14%). Большее количество пациентов из группы паклитаксела впоследствии получали химиотерапию третьей линии (90 против 72%; $p = 0,001$). Токсичность обоих методов лечения была приемлемой. У пациентов, получавших иринотекан, были чаще зарегистрированы нейтропении III или IV степени (39 против 29%) и диареи (5 против 1%); у пациентов, получавших паклитаксел, наблюдалась более III или IV степени сенсорная нейропатия (7 против 0%).

Таким образом, результаты ретроспективного анализа у пациентов с диагнозом «рак желудка» свидетельствовали о сходной эффективности часто назначаемых препаратов второй линии (таксаны или иринотекан) [14]. Ежедневное применение паклитаксела характеризуется хорошей переносимостью и более эффективно по сравнению с назначением один раз в три недели, а также ассоциируется с хорошим профилем токсичности по сравнению с иринотеканом у пациентов с диагнозом рак желудка [13].

Хотя лечение второй линии теперь представляет собой стандарт лечения рака желудка, ограниченная польза от доступных методов лечения усиливает потребность в продолжающихся клинических испытаниях новых биологических агентов.

В аспекте поиска новых точек приложения опять выглядят актуальными исследования участия в патогенезе рака желудка VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и VEGFR-2-опосредованных (VEGFR-2 — рецептор VEGF второго типа) сигнальных путей и стимулированного ангиогенеза. Многочисленными данными подтверждено, что у пациентов с диагнозом «рак желудка» уровень циркулирующего в крови VEGF ассоциируется с увеличением агрессивности опухоли и уменьшением показателей выживаемости [15–16]. В экспериментах на животных с аденокарциномой желудка ингибирование VEGFR-2

приводило к уменьшению роста опухоли и ее васкуляризации [17]. Терапия первой линии с использованием бевацизумаба — моноклонального антитела против VEGF-A в комбинации с химиотерапией в исследовании AVAGAST сопровождалась увеличением доли пациентов, достигших объективного ответа, и большей выживаемостью без прогрессирования (ВБП), а также незначительным увеличением ОБ у пациентов с метастатическим раком желудка [18–19]. Однако это полученное преимущество не было расценено как статистически достоверное, в связи с чем бевацизумаб не вошел в стандарты лечения пациентов с диссеминированным раком желудка. Рамуцирумаб — это новое человеческое моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG1, антагонист VEGFR-2, которое предотвращает связывание с лигандом и активацию сигнальных путей, опосредованных рецепторами, в эндотелиальных клетках [20].

Рандомизированное исследование III фазы REGARD, посвященное сравнению монотерапии рамуцирумабом и оптимальной симптоматической терапии, показало увеличение медианы выживаемости (на 1,4 месяца) на фоне терапии рамуцирумабом (медиана выживаемости 5,2 месяца [МКД 2,3–9,9] против 3,8 месяца [МКД 1,7–7,1] на фоне оптимальной симптоматической терапии) [21].

Оценка безопасности и эффективности комбинации рамуцирумаба и паклитаксела у пациентов с распространенной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода и признаками прогрессирования заболевания после первой линии комбинированной химиотерапии проведена в исследовании RAINBOW [25] (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы). 794 пациента были рандомизированы в группы рамуцирумаба с паклитакселом ($n = 330$) или плацебо с паклитакселом ($n = 335$). В исследовании приняли участие 170 центров из 27 стран Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Австралии.

Пациенты получали либо рамуцирумаб в дозе 8 мг/кг (ImClone Systems, Бранчбург, Нью-Джерси, США), либо

плацебо внутривенно на 1-й и 15-й дни в комбинации с паклитакселом в дозе 80 мг/м² внутривенно на 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла.

Исходные характеристики пациентов и их заболевания были сходны в обеих терапевтических группах: у 2/3 пациентов были зарегистрированы признаки прогрессирования заболевания на фоне терапии первой линии, у большей доли пациентов были отмечены другие неблагоприятные прогностические факторы: плохо дифференцированные опухоли, прогрессирование заболевания в течение шести месяцев после начала терапии первой линии, более трех областей метастазирования, неудаленная первичная опухоль, метастазы по брюшине, наличие асцита. Показатель общей выживаемости в группе рамудирумаба и паклитаксела был статистически достоверно больше по сравнению с группой плацебо и паклитаксела (медиана 9,6 месяца (95% ДИ = 8,5–10,8) против 7,4 месяца (95% ДИ = 6,3–8,4), стратифицированное ОР 0,807 (95% ДИ = 0,678–0,96); $p = 0,017$. Шестимесячная ОВ составила 72% (95% ДИ = 66–76) в группе рамудирумаба и паклитаксела и 57% (95% ДИ = 51–62) в группе плацебо и паклитаксела; 12-месячная ОВ составила 40% (95% ДИ = 35–45) и 30% (95% ДИ = 25–35) соответственно. ОВ была достоверно выше в группе рамудирумаба и паклитаксела по сравнению с группой плацебо и паклитаксела.

На основании результатов мультивариантного анализа с использованием регрессионной модели Кокса идентифицированы семь значимых независимых предикторов увеличения выживаемости: регион, соматический статус 0 баллов по ECOG, потеря массы тела менее 10%, наличие двух областей метастазирования и менее, отсутствие асцита, хорошо или умеренно дифференцированная опухоль и ранее выполненная гастрэктомия. После коррекции по этим факторам ОР для ОВ в группе рамудирумаба и паклитаксела по сравнению с группой плацебо и паклитаксела составил 0,745 (95% ДИ = 0,626–0,888); $p = 0,0010$.

Медиана ВБП в группе рамудирумаба и паклитаксела была статистически достоверно больше по сравнению

с группой плацебо и паклитаксела (медиана 4,4 месяца [95% ДИ = 4,2–5,3] против 2,9 месяца [95% ДИ = 2,8–3,0], стратифицированное ОР 0,635 [95% ДИ = 0,536–0,752]; $p < 0,0001$). Шестимесячная ВБП составила 36% (95% ДИ = 31–41) в группе рамудирумаба и паклитаксела и 17% (95% ДИ = 13–22) в группе плацебо и паклитаксела; девятимесячная ВБП — 22% (95% ДИ = 17–27) и 10% (95% ДИ = 7–14) соответственно. В группе рамудирумаба и паклитаксела значимо большая доля пациентов достигла объективного ответа по сравнению с группой плацебо и паклитаксела — 92 (28%; 95% ДИ = 23–33) из 330 против 54 (16%; 95% ДИ = 13–20) из 335 соответственно; $p = 0,0001$. Также значимо большая доля пациентов достигла контроля заболевания в группе рамудирумаба и паклитаксела по сравнению с группой плацебо и паклитаксела — 264 (80%; 95% ДИ = 75–84) против 213 (64%; 95% ДИ = 58–69) соответственно; $p < 0,0001$. Медиана продолжительности ответа была больше в группе рамудирумаба и паклитаксела по сравнению с группой плацебо и паклитаксела: 4,4 месяца (МКД 2,8–7,5) против 2,8 месяца (1,4–4,4) соответственно.

Результаты оценки качества жизни на основании опросников QLQ-C 30 и EQ-5D-3L исходно и по окончании лечения оказались сходными в обеих группах лечения.

Медиана продолжительности лечения рамудирумабом составила 18 недель (МКД 10,0–31,1) в группе рамудирумаба и паклитаксела и 12 недель (6,4–20,0) в группе плацебо и паклитаксела. Медиана относительной интенсивности дозы рамудирумаба была сходной с таковой для плацебо (99% [МКД 94–101] против 100% [97–101]) и идентичной для паклитаксела в обеих группах (88% [МКД 72–97] против 93% [85–99]). Уменьшение дозы рамудирумаба потребовалось 16 (5%) из 327 пациентам в группе рамудирумаба и паклитаксела; дозы плацебо — 3 (<1%) из 329 пациентам группы плацебо и паклитаксела. Уменьшение дозы паклитаксела потребовалось 78 (24%) пациентам группы рамудирумаба и паклитаксела и 24 (7%) пациентам группы

плацебо и паклитаксела. Наиболее частой причиной прекращения лечения в обеих группах было прогрессирование заболевания (72% в группе рамудирумаба и паклитаксела против 76% в группе плацебо и паклитаксела); 39 (12%) и 38 (11%) пациентов соответственно прекратили лечение по причине развития НЯ.

Частота НЯ III или IV степени, включая нейтропению III или IV степени, лейкопению и артериальную гипертензию III степени, а также боли в животе и слабость, была выше в группе рамудирумаба и паклитаксела. Хотя частота нейтропении III или IV степени была выше в группе рамудирумаба и паклитаксела, частота фебрильной нейтропении III степени тяжести и выше оказалась сходной в обеих группах: 10 (3%) против 8 (2%). Нейропатия всех степеней тяжести была более распространена в группе рамудирумаба и паклитаксела по сравнению с группой плацебо и паклитаксела и ассоциировалась с более высокой кумулятивной дозой паклитаксела.

К нежелательным явлениям (НЯ) III степени, потенциально ассоциирующимся с сигнальными путями VEGF, относились артериальная гипертензия, протеинурия, а также кровотечения или геморрагические осложнения. Эти НЯ чаще наблюдались в группе рамудирумаба и паклитаксела. Частота НЯ IV и V степеней тяжести, представляющих особый интерес, была низкой в обеих группах; при этом отмечено отсутствие случаев артериальной гипертензии IV и V степеней тяжести, наблюдались сходная частота желудочно-кишечных кровотечений и более высокая частота перфораций стенки желудка или тонкой кишки в группе рамудирумаба и паклитаксела по сравнению с контрольной группой.

Как минимум одно серьезное НЯ зарегистрировано у сходного числа пациентов двух групп (153 [47%] из 327 в группе рамудирумаба и паклитаксела против 139 [42%] из 329 в группе плацебо и паклитаксела); НЯ, развившиеся в ходе лечения и приведшие к летальному исходу, отмечены у 39 (12%) и 51 (16%) пациентов соответственно. У 6 (2%) пациентов в группе рамудирумаба и паклитаксела НЯ, приведшие к летальному ис-

ходу, были обусловлены введением любого из исследуемых препаратов и включали септический шок, синдром мальабсорбции, желудочно-кишечное кровотечение, летальный исход по неустановленной причине, тромбоэмболию легочной артерии и сепсис. У 5 (2%) пациентов группы плацебо и паклитаксела НЯ, приведшие к летальному исходу, были обусловлены введением любого из исследуемых препаратов и включали острую почечную недостаточность; сердечную недостаточность; фебрильную нейтропению, септический шок и тромбоэмболию легочной артерии; тромбоэмболию легочной артерии и внутримозговое кровоизлияние.

В настоящее время препарат Рамуцирумаб зарегистрирован в США и странах Евросоюза в качестве второй линии терапии местнораспространенных или метастатических форм рака желудка и аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения.

На территории РФ применение препарата Рамуцирумаб (Цирамза®), который в настоящее время не зарегистрирован, стало возможным благодаря программе расширенного и безвозмездного доступа для пациентов с прогрессированием рака желудка или гастроэзофагеального перехода на фоне или после предшествующего проведения химиотерапии первой линии на основе производных платины или фторпиримидина и наличием показаний для проведения второй линии лечения.

В условиях 11-го химиотерапевтического отделения СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» 25 пациентов с диагнозом диссеминированного рака желудка и прогрессированием на фоне или после первой линии химиотерапии получили в рамках программы расширенного доступа лечение второй линией терапии с включением Рамуцирумаба. Результаты лечения будут оценены и доложены после достижения всех конечных точек исследования. На данный момент имеется представление об эффективности и безопасности применения рамуцирумаба у данной популяции пациентов, которое можно проиллюстрировать клиническими случаями.

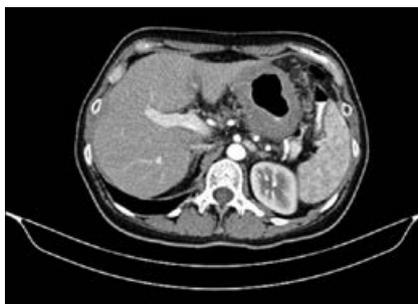


Рисунок 1. КТ от 03.11.2016: новообразование желудка с регионарной лимфаденопатией. КТ-признаки канцероматоза брюшины. Кистозное образование селезенки.



Рисунок 2. КТ от 06.02.2017: стабилизация заболевания.

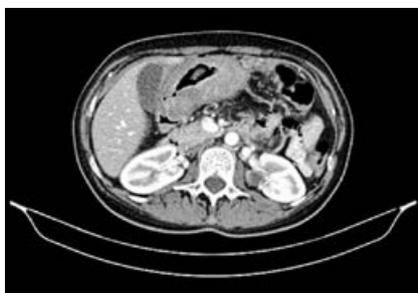


Рисунок 3. КТ от 09.06.2017: стабилизация заболевания.

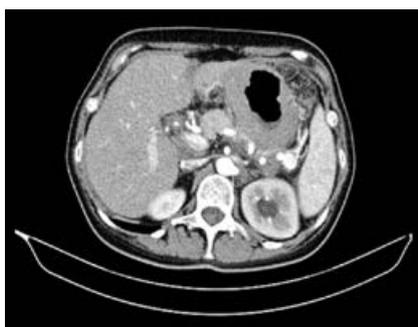


Рисунок 4. КТ от 24.07.2017: стабилизация заболевания.

Клинический случай 1

Пациентка Р., 48 лет, с диагнозом «рак тела желудка cT3NxM1 (брюшина)». Прогрессирование на фоне ПХТ первой линии (FOLFOX). Диагноз подтвержден лапароскопически, проведена морфологическая верификация очагов по брюшине.

Гистологическое исследование от 01.09.15: низкодифференцированная аденокарцинома с перстневидноклеточной дифференцировкой.

ИГХ от 15.10.15: HER 2/neu — отрицательная, низкодифференцированная аденокарцинома.

Молекулярно-генетическое исследование: BRCA-мутации не обнаружено, экспрессии мРНК гена PD-L1 не определяется, мутации в гене EGFR не обнаружены, обнаружена мутация в гене KRAS (G12S), средний уровень VEGF ki-67 45%.

С 07.07.2016 начата химиотерапия второй линии паклитакселом с добавлением рамуцирумаба в дозе 8 мг/кг внутривенно капельно один раз в две недели. Достигнута и сохраняется стабилизация заболевания в течение 14 месяцев. Пациентка получает лечение в рамках дневного стационара, сохраняет повседневную активность, воспитывает ребенка. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Сохранен дозовый режим.

Данные компьютерной томографии в процессе лечения представлены на рис. 1, 2, 3, 4.

Клинический случай 2

Пациент Н., 68 лет, с диагнозом «рак тела желудка cTхNxM1 (печень, висцеральные л/у)». Прогрессирование на фоне ПХТ первой линии (FOLFOX).

Гистологическое заключение: низкодифференцированный железистый рак.

ИГХ от 12.03.15: низкодифференцированная аденокарцинома желудка, Ki-67 30%, HER 2/neu отрицательный.

С 10.2016 начато проведение ХТ второй линии паклитакселом в комбинации с рамуцирумабом. На фоне терапии достигнут частичный регресс заболевания (представлено на рис. 5, 6, 7).

Таким образом, согласно данным опубликованных рандомизированных исследований терапии второй линии у пациентов с диагнозом «рак желудка», увеличение медианы выживаемости на фоне монотерапии химиопрепаратами (доцетакселом или иринотеканом) составляет приблизительно 1,5 месяца по сравнению с симптоматической терапией [3–5].

Имеются данные сравнительных исследований по оценке эффективности других таргетных препаратов: применение эверолимуса в качестве препаратов второй линии не выявило значительного увеличения ОБ [22]; исследования анти-EGFR-терапии (добавление панитумамаба [23] или цетуксимаба [24] к химиотерапии) в качестве терапии первой линии также не продемонстрировали значительного увеличения ОБ или ВВП соответственно.

Увеличение ОБ у пациентов, получавших комбинацию рамцирумаба и паклитаксела, по сравнению с группой плацебо и паклитаксела может быть признано клинически значимым для этой популяции пациентов и позволит рассматривать данный терапевтический режим как новый стандарт второй линии лечения у пациентов с данной нозологией.

Список литературы

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr> (accessed Feb 28, 2014).
2. Wagner AD, Grothe W, Haertling J, Kleber G, Grothey A, Fleig W. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903–09.
3. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513–18.
4. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, et al, on behalf of the COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78–86.
5. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer — a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2306–14.
6. Hironaka S, Zenda S, Boku N, Fukutomi A, Yoshino T, Onozawa Y. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 14–18.
7. Koda Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study). *Anticancer Res* 2007; 27 (4C): 2667–71.
8. Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 307–10.
9. Marcello Maugeri-Sacca, Laura Pizzuti, Domenico Sergi et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort J Exp Clin Cancer Res. 2013; 32 (1): 67.

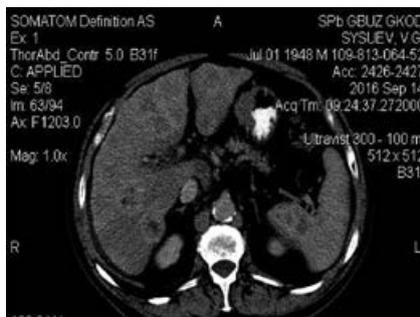


Рисунок 5. КТ 09.2016: патологическое образование желудка. Новообразования печени вторичного характера. Лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства.

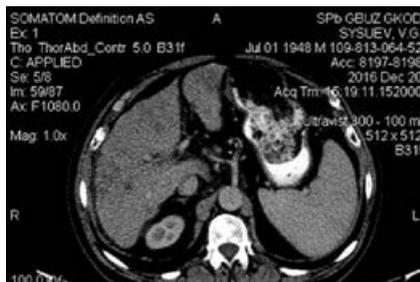


Рисунок 6. КТ от 12.2016: положительная динамика (регресс размеров таргетных очагов на 30%).

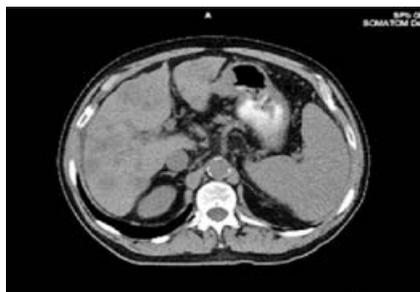


Рисунок 7. КТ от 09.2017: сохраняется достигнутый ответ заболевания.

10. Ueda S, Hironaka S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto N, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagase M, Fujitani K, Yamaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okamoto I, Boku N, Hyodo I. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 [abstract] *J Clin Oncol*. 2012; 30 (Suppl): 4002.
11. Guimbaud R, Louvet C, Bonnetain F, Viret F, Samalin E, Gornet JM, André T, Rebischung C, Bouche O, Jouve JL. Final results of the intergroup FFDGERCOR-FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancers [abstract] *Ann Oncol*. 2010; 21 (8): viii 250.
12. Kaya AO, Coskun U, Gumus M, Dane F, Ozkan M, Isikdogan A, Alkis N, Buyukberber S, Yumuk F, Budakoglu B, Demirci U, Berk V, Bilici A, Inal A, Arpacı E, Benekli M. Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) The efficacy and toxicity of irinotecan with leucovorin and bolus and continuous infusional 5-fluorouracil (FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced gastric cancer previously treated with platinum and taxane-based chemotherapy regimens. *J Chemother*. 2012; 4: 217–220.

13. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis: a failure of prior combination chemotherapy using uo-ropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4438–44.
14. Ji SH, Lim do H, Yi SY, et al. A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 110.
15. Juthner S, Wissmann C, Jons T, et al. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 228–40.
16. Suzuki S, Dobashi Y, Hatakeyama Y, et al. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and vascular endothelial growth factor-A expression, PDGF receptor-β phosphorylation, and microvessel density in gastric cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 659.
17. Jung YD, Mans eld PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133–40.
18. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968–76.
19. Van Cutsem E, de Haas S, Kang KY, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2119–27.
20. Sprattlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 780–87.
21. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al, for the REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.
22. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3935–43.
23. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase III trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481–89.
24. Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, et al, on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 6: 490–99.
25. Hansjochen Wilke, Kei Muro, Eric Van Cutsem, Sang-Cheul Oh, György Bodoky, Yasuhiro Shimada, Shuichi Hironaka, Naotoshi Sugimoto, Oleg Lipatov, Tae-You Kim, David Cunningham, Philippe Rougier, Yoshito Komatsu, Jaer Ajani, Michael Emig, Roberto Carlesi, David Ferry, Kumari Chandrawansa, Jonathan D Schwartz, Atsushi Ohtsu, для исследовательской группы RAINBOW. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.



Интраоперационная лучевая терапия: вчера, сегодня, завтра (обзор литературы)

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии²

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

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Intraoperative radiation therapy: yesterday, today, future

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh

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

Резюме

В обзоре литературы дана историческая справка и представлены современные подходы к интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) как высокоэффективному методу противоопухолевого лечения. Обобщен обширный опыт применения данного метода при различных злокачественных новообразованиях, оценены влияние на локо-региональный контроль, безрецидивную и общую выживаемость, качество жизни, токсичность и летальность. Описаны особенности дозиметрического планирования, визуализации мишени и перспективы ИОЛТ: стереоскопическая навигация и интеграция лапароскопических и прероботических хирургических техник с ИОЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия, интраоперационная лучевая терапия, линейные ускорители, хирургическая навигация, рак желудка, рак поджелудочной железы.

Summary

The article gives a review of the historical reference and presents the innovative approaches to intraoperative radiation therapy (IORT) procedures as effective method of oncology treatment. The authors summarize big experience to use this method in the different cancer diseases, estimate the influence on locoregional control, disease-free survival and overall survival, quality of life, toxicity, postoperative mortality. Also authors describe the features of dose planning, perspectives of IORT: stereotactic navigation, intraoperative imaging, and integration of laparoscopic and pre-robotic techniques with this method.

Key words: surgery, radiation oncology, intraoperative radiation therapy, intraoperative electron-beam radiation therapy, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, carcinoma of the stomach, pancreas.

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) — метод лучевой терапии, при котором однократная высокая доза ионизирующего излучения подводится к мишени (PTV), представляющей собой ложе удаленной опухоли (или остаточную опухоль), а также зоны регионарного метастазирования непосредственно во время операции. Величина подводимой очаговой дозы лимитируется толерантностью окружающих здоровых тканей [4, 6, 37]. Непосредственная идентификация и визуализация облучаемого объема с минимизацией облучения критических органов за счет возможности их экранирования или смещения за пределы поля облучения в ходе операции являются важнейшим преимуществом ИОЛТ [23, 32, 37]. Радиотерапевты отлично знают свои слабые места: зачастую величины суммарных очаговых доз, подводимых к опухоли и лимитируемые толерантностью здоровых тканей, недостаточны для достижения локального контроля.

ИОЛТ позволяет максимально приблизиться к решению данной проблемы. При этом методе лучевой терапии в наибольшей степени реализуется радиобиологический эффект высокой однократной фракции облучения.

Первый опыт применения рентгеновских лучей в ходе операции был описан Comas и Prio в 1905 году при лечении рака эндометрия [14]. В России в 1913 году В. М. Зыков использовал радий при нерадикальных операциях на лимфопутях шеи. В последующем низкоэнергетическое рентгеновское излучение применялось при других локализациях злокачественных новообразований, включая брюшную полость, грудную клетку, голову и шею. Современную страницу в истории развития ИОЛТ в 60-х годах прошлого века открыл М. Абе из Университетской клиники города Киото (Япония) [6].

В настоящее время ИОЛТ проводится как рентгеновским облучением, так и при помощи электронного

облучения, генерируемого линейными ускорителями. При этом если рентгеновское облучение интраоперационно применяется главным образом при раке молочной железы, то возможности электронной ИОЛТ гораздо шире. Это определяется особенностью взаимодействия электронов со средой, в которую они попадают: глубина проникновения электронов пропорциональна их энергии и может регулироваться; максимум поглощенной дозы возможно сформировать на заданной глубине; распределение поглощенной дозы электронов имеет резкий спад дозы после достижения максимума и сводит к минимуму облучение здоровых тканей, располагающихся за патологическим очагом [6].

Согласно данным европейской группы Международного общества интраоперационной лучевой терапии (ISORT-Europe), объединившей результаты лечения ИОЛТ 7196 пациентов в 31 европейском центре с 1992-го по 2013 год, наиболее ча-

стыми нозологиями являлись: рак молочной железы (РМЖ) (78,7%), рак прямой кишки (8,9%), саркомы мягких тканей (3,6%), рак простаты (1,8%), рак поджелудочной железы (РПЖ) (1,2%), рак желудка (РЖ) (0,9%), рак пищевода (0,7%), рак шейки матки (0,6%) [22]. При этом большинство интраоперационных процедур выполнялись на мегавольтных линейных ускорителях и только менее 5% при помощи ортовольтной аппаратуры.

Наиболее прогрессивным подходом к технологическому обеспечению процесса ИОЛТ следует считать инсталляцию линейного ускорителя в операционной. Однако таким оснащением могут гордиться лишь несколько европейских онкологических центров, в том числе в Томске и Челябинске, где ИОЛТ осуществляется непосредственно на операционном столе благодаря малогабаритным бетатронам БМ-10Э (энергия пучка 10 МэВ) отечественного производства [2, 5].

В большинстве специализированных центров ИОЛТ применяется при ранних стадиях РМЖ в качестве адъювантной терапии, что позволяет сократить сроки лечения и улучшить качество жизни пациенток, а также значительно сократить лист ожидания в центрах лучевой терапии. ИОЛТ позволяет сделать интервал между хирургическим вмешательством и началом облучения наименьшим [34, 36]. Тот факт, что 85% местных рецидивов возникают в области послеоперационного шва после лампэктомии в течении ближайших пяти лет [29, 7], вызывает практический интерес к облучению ограниченного объема молочной железы с увеличением разовой дозы в области ложа удаленной опухоли (partial breast irradiation). Эффективность данной методики была доказана на тщательно отобранных группах [28, 30, 35], а также в двух мультицентровых исследованиях TARGIT и ELIOT с периодом наблюдения в пять лет [31, 33]. Критериями включения в эти исследования были возраст старше 45 лет; наличие единственного опухолевого очага не более 3 см в наибольшем изме-

рении; негативный край резекции (R0); радикальный отступ от опухоли (более 2 мм); наличие протокового рака; негативные лимфоузлы; положительный рецепторный статус опухоли.

В исследовании TARGIT сравнивалась частота местных рецидивов, показатели общей летальности и канцер-ассоциированной летальности в основной группе (1721 пациентка), которым проводилась ИОЛТ на рентгеновском аппарате Intrabeam (ортовольтное облучение), и в контрольной группе (1730 больных), где проводилась адъювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) по общепринятой методике. При обнаружении неблагоприятных прогностических факторов в ходе окончательного патологоанатомического исследования удаленного препарата ИОЛТ дополнялась адъювантной ДЛТ (15,2% случаев). Риск локального рецидива после ИОЛТ составил 3,3 и 1,3% при ДЛТ ($p = 0,042$), канцер-ассоциированная пятилетняя летальность — 2,6 и 1,9% соответственно ($p = 0,56$). При этом обращает на себя внимание значительно меньшая летальность, не связанная с основным заболеванием (от сердечно-сосудистых заболеваний и других метастатических злокачественных опухолей) в основной группе (1,4%), против 3,5% в контрольной [31].

В клинической практике наиболее часто применяется разовая очаговая доза в 21 Гр, подобно исследованию ELIOT [34]. С целью обеспечения оптимального локорегионального контроля ИОЛТ может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Так, ИОЛТ в качестве boost при РМЖ в европейских центрах применяется у 47,8% пациенток [22]. Эксперты ISORT-Europe одобрили применение ИОЛТ в качестве boost, поскольку результаты последних исследований показали очень низкий показатель местных рецидивов [16].

ИОЛТ при колоректальном раке (КРР) продемонстрировала свою эффективность в улучшении локального контроля в группе пациентов

с высоким риском, а также при развитии местного рецидива [22]. Безусловно, наиболее значимым прогностическим фактором является R0. В тех клинических случаях, когда опухоль располагается очень близко к краю резекции, облучение позволяет эрадикаровать микроскопические опухолевые клетки в пределах нескольких миллиметров от края резекции, избегая при этом масштабного облучения тонкой кишки, мочеочечников и мочевого пузыря. По данным ISORT-Europe (1992–2013), ИОЛТ проведена 598 пациентам раком прямой кишки со стадиями от T1 до T4. ИОЛТ применяется главным образом при местнораспространенном раке и при рецидивах (16,3%) и является одной из модальностей мультидисциплинарного подхода, включающего в себя операцию, ДЛТ (в том числе радиохимию) и химиотерапию [22].

При наличии немалого количества работ, демонстрирующих преимущества ИОЛТ в осуществлении локального контроля при местнораспространенных формах и при рецидивах КРР [18, 24], на сегодняшний день имеется лишь одно рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее группу комбинации предоперационной ДЛТ и операцией с группой, в которой хирургическое вмешательство сочеталось с ИОЛТ. Основную группу составили 142 пациента с местнораспространенным КРР, в том числе с метастазами в регионарные лимфоузлы. Предварительные результаты не показали преимуществ ИОЛТ по сравнению со стандартным комбинированным лечением. В то же время согласно обобщенным европейским данным (ИОЛТ у 605 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки) местный рецидив опухоли возник только у 12% пациентов в группе крайне высокого риска [23]. Для такой прогностически неблагоприятной когорты больных оправданна более агрессивная тактика с применением гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиоперфузии в сочетании с циторедуктивной операцией. Y. L. Klaver с соавт. [21] приводят

свой опыт такого лечения у пяти пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, осложненным канцероматозом брюшины. Ими были выполнены ИОЛТ, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиоперфузия после циторедуктивной операции. Нидерландские авторы отмечают, что такое обширное вмешательство является вполне выполнимым и удовлетворительно переносится. Виды осложнений, имевших место, были типичными для расширенных операций на малом тазе и не были специфичными для ИОЛТ или химиоперфузии, послеоперационной летальности не было. Один пациент умер через 11 месяцев от прогрессирования основного заболевания. Остальные четыре пациента живы, причем продолжительность жизни одного из них составила 38 месяцев. Перспективным направлением следует считать интеграцию лапароскопических хирургических техник и ИОЛТ, а именно: облучение ложа опухоли (пресакральной области) в качестве boost'a в ходе радикальной лапароскопической операции [11].

Комбинация ИОЛТ и ДЛТ в лечении сарком мягких тканей позволяет добиться высоких показателей локального контроля при сохранении функций конечностей. Мишень для облучения имеет четкие границы, а возможности идентификации периферических нервов при выполнении ИОЛТ практически сводят на нет риск развития нейропатии. В то же время проведение ИОЛТ при этой локализации сопряжено с техническими трудностями, обусловленными широким иссечением и образованием обширного ложа опухоли: требуется применение аппликатора большого диаметра с различными углами наклона [22]. Кроме того, во многих случаях необходимо применение многопольной методики, использование высокой энергии электронов (18 МэВ) и эскалации подводимой дозы до 25 Гр [13].

По данным ISORT-Europe, с 1992-го по 2013 год ИОЛТ проведена 221 пациенту, при этом ИОЛТ по поводу местного рецидива про-

водилась в 42,2% случаев. При наличии первичной опухоли радикального иссечения удавалось добиться в 86% случаев [22]. П. А. Отт с соавт. [2] проводили комбинированное лечение сарком мягких тканей с ИОЛТ в дозе 10–20 Гр на ложе опухоли с последующей ДЛТ в динамическом режиме фракционирования до СОД 60–65 Гр. Ими установлено, что ИОЛТ не приводит к статистически значимому увеличению частоты местных и общих послеоперационных осложнений и не влияет на их структуру. В Томском научном центре комбинированное лечение сарком мягких тканей с включением ИОЛТ дополняли послеоперационной дистанционной гамма-терапией до СОД в мишени 77–82 Гр. При этом показана высокая эффективность предложенной методики: пятилетняя безрецидивная выживаемость составила $67,3 \pm 9,6\%$ против $29,7 \pm 9,6\%$ в контрольной группе. Однако закономерно отмечено повышение частоты лучевых повреждений в виде фиброза мягких тканей, патологических переломов и невритов [1].

До недавнего времени РЖ оставался «мертвой зоной» для радиотерапевтов. Подводимые очаговые дозы ДЛТ даже с использованием конформного облучения ограничивались дозолимитирующими окружающими органами и тканями, неизбежно попадающими в РТВ. Логичным обоснованием применения ИОЛТ, с радиобиологической точки зрения, является следующий постулат: высокие одномоментно подведенные очаговые дозы способствуют преодолению относительной радиорезистентности, преобладающей в опухолях, склонных к рецидиву после хирургического лечения [4]. При этом возможно смещение за пределы поля облучения критических органов (двенадцатиперстной кишки, поперечной ободочной кишки, печени, почки).

Накопленный за последние два десятилетия опыт применения ИОЛТ при РЖ показал, что данный метод лечения имеет право на существование в составе мультидисциплинарного подхода, в котором, безусловно,

главную роль отводят операции [1, 3, 9, 17]. Так, комбинация неoadъювантной химиотерапии, хирургического пособия в виде резекции желудка, ИОЛТ, дополненная ДЛТ, позволяет добиться улучшения локального контроля от 3 до 44%, по данным разных авторов, при приемлемой токсичности [15, 38]. По данным К. В. Пахоменко (2007), частота местного рецидива при применении ИОЛТ и без нее одинакова, однако в группе комбинированного лечения они развивались в более поздние сроки, при этом регионарный рецидив развивался значительно реже [3]. В то же время доказано, что ИОЛТ не увеличивает общей выживаемости [15, 38].

Профессор Фелипе Калво, являющийся одним из апологетов ИОЛТ, обобщил собственный опыт лечения РЖ и зоны пищевода-желудочного перехода в двух публикациях 2013-го и 2014 годов. Так, дизайн первого исследования объединил 53 пациента с местнораспространенным раком пищевода и аденокарциномой зоны пищевода-желудочного перехода с ИОЛТ и без нее [10]. Пациентам основной и контрольной групп проводилась неoadъювантная химиолучевая терапия в конкурентном режиме: конформная ДЛТ с суммарной дозой 50 Гр, химиотерапия цисплатином 75 мг/м^2 в сочетании с фторурацилом 1 г/м^2 . Через четыре недели после окончания неoadъювантной терапии выполнялась операция в объеме: левосторонняя торакотомия с резекцией диафрагмы и шестого ребра; комбинированная лапаротомия с правосторонней торакотомией и наложением внутригрудного или шейного анастомоза; трансхиатальная лапаротомия с моноблочной лимфодиссекцией и наложением шейного анастомоза. Все виды операций дополнялись лимфодиссекцией D2. В основном рукаве исследования перед реконструктивным этапом операции проводилась ИОЛТ аппликатором диаметром 6–9 см под углом 15–45 градусов со средней энергией 9 МэВ (выбор энергии облучения от 6 до 15 МэВ). Гомогенное изодозное распределение охватывало ложе опу-

холи на уровне средостения и зону лимфоузлов в области чревного ствола. РОД составляла от 10 до 15 Гр, в среднем 10 Гр. Послеоперационные осложнения были сопоставимы в группе с ИОЛТ (29,7%) и без ИОЛТ (31,3%). При этом послеоперационная летальность была значительно выше в группе ИОЛТ (16,2 против 0%), но показатель статистически недостоверен. При оценке отдаленных результатов отмечалось значительное снижение локорегионарного рецидивирования при проведении ИОЛТ (5,4 против 37,5%; $p = 0,04$). Однако ИОЛТ практически не влияла на общую и безрецидивную выживаемость. Так, пятилетняя общая выживаемость для обеих групп составила 48%, безрецидивная — 36% [10].

Во второе исследование были включены 32 пациента с аденокарциномой желудка II–III стадий, которые в первом этапе мультимодального лечения были оперированы. В зависимости от локализации опухоли у 28% пациентов была выполнена гастрэктомия, у 72% — резекция желудка в сочетании с D2-лимфодиссекцией во всех случаях. Использовался лапаротомный или комбинированный торако-абдоминальный доступ. После удаления макропрепарата из раны и перед наложением дигестивного анастомоза в брюшную полость вводился цилиндрический кососкошенный коллиматор, размеры которого (от 5 до 9 см в диаметре) зависели от требуемого РТВ. РТВ охватывал ложе опухоли, а также в том случае, если при срочном гистологическом исследовании определялась инвазия опухоли в мышечный слой, и зоны лимфоузлов с высоким риском поражения: по ходу левой желудочной, селезеночной артерий, чревного ствола, парапанкреатической области. Предписанная доза по краю GTV составляла 1 000–1 500 Гр по 90% изодозе. Энергия электронов была от 6 до 15 МэВ и зависела от диаметра конуса коллиматора и глубины воздействия. В большинстве случаев продолжительность процедуры ИОЛТ не превышала 30 минут. Всем пациентам проводилась

адьювантная химиолучевая терапия. ДЛТ проводилась на линейном ускорителе с энергией фотонов 15 МэВ по четырехпольной методике через четыре недели после операции. СТВ (клинический объем) включал ложе опухоли и зону лимфоузлов в области чревного ствола, а также по показаниям (позитивный край резекции, вовлечение определенных групп лимфоузлов) и зоны других регионарных лимфоузлов (паракардиальных, пилорических). Разовая очаговая доза составляла 1,8 Гр, суммарная — 45 Гр. Химиотерапия проводилась цисплатином в сочетании с 5ФТУ или лейковорином в сочетании с 5ФТУ. Медиана выживаемости составила 60 месяцев, пятилетняя выживаемость — 54,6%, безрецидивная медиана — 42,4 месяца. Местный рецидив развился у пяти больных (15,5%), причем в большинстве случаев он локализовался в воротах печени, т. е. в зоне, которая не входила в поля облучения при ИОЛТ и ДЛТ, в связи с чем, по мнению авторов, следует обсуждать показания для включения в РТВ данной зоны у пациентов с позитивными регионарными лимфоузлами. У 25% пациентов в разные сроки после окончания лечения были диагностированы отдаленные метастазы, на основании чего авторы делают выводы о необходимости проведения более эффективной системной терапии [10].

А. А. Завьялов с соавт. (2004) на основании анализа результатов мультимодального лечения РЖ у 42 больных III стадии доказали улучшение трехлетней (в 2,3 раза) и пятилетней выживаемости (в 1,5 раза) при проведении ИОЛТ с очаговой дозой 15 Гр. Также авторами из Томского научного центра предложен вид местной сенсibilизации: ИОЛТ с предварительным введением в чревный ствол инфузии цисплатина в дозе 15 мг/м². Такой вид лечения проведен 35 больным, при этом не выявлено увеличения числа послеоперационных осложнений. Одногодичная выживаемость по сравнению с ИОЛТ достоверно увеличилась на 8,4%, пятилетняя — на 12,4% [1].

Дискутабельными вопросами при обсуждении целесообразности проведения ИОЛТ, в том числе и при РЖ, остаются частота послеоперационных осложнений, высокая токсичность проводимого лечения, риск радиоиндуцированных неоплазий. И в эксперименте, и в клинике установлено, что ИОЛТ не оказывает негативного влияния на структурные и (или) количественные изменения в органах, попадающих в поля облучения и не приводят к каким-либо осложнениям в отдаленные сроки [1, 3, 8, 27]. В клиническом исследовании Фелипе Калво (2012) осложнения в послеоперационном периоде имели место у 19% пациентов (расхождение послеоперационного шва, потребовавшее релапаротомии, панкреатический свищ). Большинство (94%) пациентов перенесли мультимодальное лечение с приемлемым уровнем токсичности [12].

В литературе имеются отдельные сообщения о случаях развития недифференцированного рака и саркомаподобных опухолей в отдаленные сроки после проведения ИОЛТ [20]. Однако относительно короткая медиана наблюдения (40 месяцев) не позволяет судить о риске первично множественных метакронных злокачественных новообразований.

Неоспоримо и то, что на сегодняшний день широкое применение ИОЛТ при РЖ ограничивается и техническими сложностями, так как для адекватного покрытия обширной мишени (ложе удаленной опухоли и путей лимфооттока) необходим коллиматор с большим диаметром конуса.

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) до сих пор остается одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии, результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, пятилетняя выживаемость не превышает 5% [19]. По данным ISORT-Europe (1992–2013 гг), ИОЛТ проведена 80 пациентам РПЖ I–IV стадий. В 25% случаев ИОЛТ проводилась при нерезектабельных опухолях, в 75% случаев вторым этапом выполнялась панкреатэктомия [22]. С технической точки зрения существуют проблемы,

закрывающиеся в необходимости использования аппликатора большого диаметра (8–9 см) и высокой энергии пучка излучения, а также высокой очаговой дозы (15–18 Гр) [32]. Результаты исследования, опубликованные Фелипе Калво в 2013 году, показали, что применение ИОЛТ в качестве boost'a при местнораспространенном РПЖ (T2–T4) как компонент мультидисциплинарного подхода, включающего и химиолучевую лечение, и радикальную операцию, значительно улучшает локорегиональный контроль [12].

Дозиметрическое планирование ИОЛТ

Дозиметрическое планирование (ДП) является одним из наиболее сложных этапов технологии ИОЛТ. Так, дозиметрическое планирование ДЛТ происходит при помощи планирующей системы, где учитываются такие параметры, как позиция пациента, расположение источников излучения относительно различных органов, количество полей облучения, форма коллиматоров и энергия пучка излучения. Выбор этих параметров определяется двойной целью: покрытием, предписанным изодозным распределением мишени (RTV), и максимально возможным снижением облучения окружающих здоровых тканей. ДП при ИОЛТ преследует аналогичные цели, но ввиду сложности технической задачи до недавнего времени в арсенале лучевого терапевта не существовало программы заблаговременного ДП.

Главное различие ДЛТ и ИОЛТ состоит в том, что при ДЛТ пучок излучения генерируется извне, а при ИОЛТ необходимо использовать специальные аппликаторы, представляющие собой коллиматоры цилиндрической формы с различными косоугольными поверхностями, позволяющими формировать соответствующие поля облучения в ложе опухоли после удаления макрореферата. Поэтому планирующая система облучения при ИОЛТ должна включать в себя технические приспособления как для интраоперационной симуляции облучения, так и для клинической дозиметрии.

На современном этапе эта проблема может быть решена проведением симуляции позиции аппликатора при помощи предоперационного КТ- или МРТ-сканирования с последующей интерактивной 3D-визуализацией ложа опухоли и критических органов при помощи графического процессора. Затем планирующая система определяет операционное поле в режиме реального времени и оптимизирует параметры аппликатора (диаметр конуса, угол наклона, энергию излучения и разовую очаговую дозу). Также данная аппаратная платформа позволяет оптимизировать параметры облучения, оценить дозное распределение в мишени и в критических органах. Данную задачу решило внедрение в клиническую практику планирующей системы RADIANCE, разработанной и запатентованной специально для оптимальной реализации интраоперационного облучения. Предложенная технология позволяет радиотерапевту и хирургу симулировать ИОЛТ перед хирургическим вмешательством, различные варианты хода операции могут симулироваться неограниченное число раз. Немаловажное значение имеет и тот факт, что процедура может быть полностью задокументирована. Все это позволит перевести качество выполнения ИОЛТ на качественно новый уровень.

На сегодняшний день RADIANCE установлена и успешно функционирует в четырех испанских онкологических центрах, которые активно сотрудничают в создании и разработке новых стандартизированных протоколов для ИОЛТ, включающих симуляцию, планирование и телеуправляемую автоматизацию в хирургии (прероботические технологии) [25].

Перспективы

Несмотря на современные успехи в усовершенствовании методики выполнения ИОЛТ, одна важная ее часть остается до конца нерешенной: точное воспроизведение анатомических особенностей данного пациента и окончательное детальное положение всех элементов ИОЛТ

[Pascau, 2012]. Лучевые терапевты могут предварительно симулировать ИОЛТ процедуру, но как узнать, совпадет ли с ней реальная интраоперационная ситуация? Этот вопрос встает не только в ходе ИОЛТ, но и при других хирургических вмешательствах, где происходит комбинация информации об анатомических особенностях пациента и положения хирургических инструментов с визуализацией, получаемой хирургом в режиме реального времени (т.н. хирургическая навигация). Пионерами в создании концепции хирургической навигации (ХН) стали нейрохирургические оперативные вмешательства были [26]. Нейрохирурги применяют предоперационное МРТ у пациентов с анатомическими особенностями, чтобы затем в ходе операции сопоставить интраоперационные находки и цифровое изображение, полученное при помощи МРТ. Другой пример применения ХН — совмещение КТ- или МРТ-изображений с УЗ-данными, полученными в режиме реального времени при радиочастотной абляции печени. КТ или МРТ выполняется до оперативного вмешательства, потому что опухоль может быть легко определена, в то время как УЗИ в процессе операции позволяет обнаружить опухоль, которая должна подвергнуться абляции. Система навигации интегрирует КТ- или МРТ-изображение и УЗ-изображение и синхронно отображает их на экране, позволяя хирургу распознать мишени.

Безусловно, ИОЛТ должна рассматриваться в качестве одной из модальностей в мультидисциплинарном подходе к лечению злокачественных новообразований различных локализаций. ИОЛТ необходимо дополнять конформной дистанционной лучевой терапией, химиотерапией, радикальным хирургическим вмешательством. Применение данного вида лечения возможно исключительно в условиях крупного многопрофильного онкологического стационара.

К сожалению, дефицит рандомизированных клинических исследований, обусловленный техническими

и организационными сложностями проведения ИОЛТ, зачастую преполагается как фактор, лимитирующий распространение ИОЛТ. Как представляется, с ростом числа европейских центров, проводящих ИОЛТ, качественных изменений в аппаратном обеспечении и внедрении новейших технологий это препятствие в скором времени будет успешно преодолено.

Список литературы

1. Завьялов А. А., Мусабаяева Л. И., Лисин В. А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. — 2004. — № 2-3. — С. 75-84.
2. Отт П. А., Привалов А. В., Важенин А. В., Е. А. Надвикова, и др. Непосредственные результаты комбинированного лечения интраоперационной лучевой терапией сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. — 2013. — том 59, № 5. — С. 602-605.
3. Пахоменко К. В. Пред-, интраоперационная лучевая терапия, лимфодиссекция D2 в лечении рака желудка. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2007.
4. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А. История и современное состояние клинического использования интраоперационной лучевой терапии у больных раком желудка // Рос. онкол. журнал. — 1998. — № 5. — С. 55-58.
5. Чойнзонов Е. Л., Лисин В. А. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований. Материалы X Российского онкологического конгресса. М., 2006.
6. Abe M, Fukuda M, Yamano K., et al. Intraoperative irradiation in abdominal and cerebral tumours. *Acta Radiol.* 1971; 10, 408-416.
7. Baum M, Vaidya JS, Mitta I. Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet.* 1997; 349-208.
8. Calvo F.A, Merino R.M, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006; 59 (2): 106-15.
9. Calvo FA, Sole CV, Obregón R. Intraoperative radiotherapy for the resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. *Clin. Transl. Oncol.* 10 Nov. 2012. doi: 10.1007/s12094-012-0949-1.
10. Calvo FA, Claudio V, Sole CV, Rosángela Obregón, Marina Gómez-Espí, Miguel A. Lozano, Luis Gonzalez-Bayon MD, et al. Postchemoradiation resected locally advanced esophageal and gastroesophageal junction carcinoma: long-term outcome with or without intraoperative radiotherapy. *Thoracic Oncology.* 2012. — Vol. 20, Issue 6.
11. Calvo FA, Sole CV, Serrano J, et al. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2013; 139: 1825-33.
12. Calvo FA, Sole CV, Atahualpa F, et al. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. *Pancreatol.* 2013; 13: 576-82.
13. Calvo FA, Sole CV, Cambeiro M, et al. Prognostic value of external-beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron-beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: a multicentric long-term outcome analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 88 (1): 143-50.
14. Comas C, Prio A. Irradiation roentgen preventive intraabdominal, après l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. Presented at the Congres International d'Electrologie, Imprenta Francesca Badia, Barcelona 1906.
15. Debenham BJ, Hu KS, Harrison LB. Present status and future directions of intraoperative radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2013; 14: e457-64.
16. Fastner G, Seldmayer F, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother. Oncol.* 2013; 108: 279-86.
17. Gunderson LL, Willer CG, Calvo FA, et al. Intraoperative irradiation techniques and results, 2nd ed. *Current clinical oncology.* New York, 2011.
18. Haddock MG, Miller CR, Nelson H, et al. Combined modality therapy including intraoperative electron radiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 143-150.
19. Hassan MM, Bondy MI, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2696-2707.
20. Johnstone PA, Sindelar WF, Kinsella TJ. Experimental and clinical studies of intraoperative radiation therapy. *Curr. Problem. Cancer.* 1994; 18: 249-290.
21. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, et al. Intraoperative radiotherapy and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Five consecutive case reports of locally advanced rectal cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Strahlenther. Onkol.* 2013 Mar; 189 (3): 256-60. doi: 10.1007/s00066-012-0282-1. Epub 2013 Jan 19.
22. Krengli M, Sedlmayer F, Calvo F. A., Sole C. V., et al. ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. *Transl. Cancer. Res.* 2014; 3 (1): 48-58.
23. Kusters M, Valentini V, Calvo F. A., et al. Results of European pooled analyses of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1279-1284.
24. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann. Surg.* 2008; 248: 592-598.
25. Pascau J, Santos Miranda JA, Calvo FA, et al. An innovative tool for intraoperative electron beam radiotherapy simulation and planning: description and initial evaluation by radiation oncologists. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (2): 287-95.
26. Peters T. M. Image-guidance for surgical procedures. *Phys. Med. Biol.* 2006; 51 (14): 505-40.
27. Schulz-Hector S., Brechenmacher P., Dorr W, et al. Complications of combined intraoperative radiation and external radiation of the upper abdomen: as experimental model. *Radioth. Oncol.* 1996; 38: 205-214.
28. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 135: 253-260.
29. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, et al. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implication. *Br. J. Cancer.* 1996; 74: 820-824.
30. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376: 91-102.
31. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M., et al. Latest research on TARGIT IORT with intrabeam: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014; 383: 602-13.
32. Valentini V, Calvo F., Reni M, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiother. Oncol.* 2009; 9: 54-9.
33. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2010; 124: 141-151.
34. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1269-77.
35. Warcenzak-Florczak Z, Roszak A, Bratos K, et al. Intraoperative radiation therapy as part of breast conserving therapy of early breast cancer—results of one-year follow-up. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2013; 18: 107-11.
36. Williams NR, Pigott KH, Keshtgar MRS. Intraoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: a review of the evidence. *Int. J. Breast. Cancer.* 2011; 2011: 375170.
37. Willich N. Technical and methodical developments of radiation oncology from a physician's point of view. *Strahlenther. Onkol.* 2012; 188 Suppl 3: 253-62.
38. Zhang Q, Tey J, Peng L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother. Oncol.* 2012; 102: 51-5.



Нутритивная недостаточность в онкогерии

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

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии²

Зраибиа Арбиа, аспирант¹

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Malnutrition in geriatric oncology

M. Yu. Kukosh., M. D. Ter-Ovanesov, Zraibia Arbia

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

Резюме

Благодаря достижениям в клинической онкологии возрастает доля пациентов пожилого и старческого возраста, подвергающихся специальному противоопухолевому лечению. На практике онкологи оценивают возраст пациента лишь в фокусе коморбидного фона, в то время как надлежит широко применять специализированный гериатрический осмотр, привлекая для его реализации и интерпретации команду специалистов. Для оценки нутритивного статуса предложено использовать скрининговую шкалу Mini Nutritional Assessment (MNA). Основная задача нутритивной поддержки в онкогерии, которая должна носить анаболическую направленность, это обеспечение организма высококачественным белком из расчета 1,2–2,0 г/кг в сутки. Важно, чтобы адекватная нутритивная поддержка в сочетании с физическими упражнениями стала неотъемлемой частью комплексной поддерживающей терапии для пациентов пожилого и старческого возраста в онкологии.

Ключевые слова: онкогерия, оценка гериатрического статуса, саркопения, нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка.

Summary

According to achievements in clinical oncology the percentage of older adults undergoing cancer therapy has increased. Oncologists usually estimate the age only to focus on comorbidity, while we should use Comprehensive geriatric assessment (CGA). Special geriatric team should participate in implementation and interpretation of this process. Mini Nutritional Assessment (MNA) is offered for nutrition assessment for geriatric oncology patients. Nutrition interventions in geriatric oncology should have anabolic strategy. Older patients with cancer should consume a minimum of 1.2–2.0 g of high quality protein (kg per day). Exercise must be integral part of the supportive care management of older adults with cancer.

Key words: older oncology patients, geriatric assessment, nutrition support, malnutrition.

Актуальность

Безусловным фактом является прогрессивное старение населения Земли, а также увеличение среднего возраста онкологических пациентов [25, 38]. По данным Международного общества онкогеронтологии (SIOG), около 25% пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями находятся в возрасте от 65 до 74 лет, 22% — от 75 до 84 лет и около 7,5% из них — 85 лет и старше [40]. В США средний возраст пациентов с впервые выявленными злокачественными опухолями (ЗО) составляет 67 лет, рак-ассоциированной летальности — 73 года [23].

В Российской Федерации в 2016 году среди контингента онкологических пациентов, оцениваемого в 3 518 842 человек, доля больных старше трудоспособного возраста (для женщин 55 лет и старше и мужчин 60 лет и старше) составила 63,1% [2].

Соответственно, с совершенствованием системной терапии и локальных методов воздействия, возрастает доля пациентов пожилого (60 лет и старше) и старческого (75 лет и старше) возраста, подвергающихся хирургическому лечению и (или) химиолучевой терапии (ХЛТ) [16, 29]. При всей очевидной актуальности онкогерии как таковой, на сегодняшний день существует явный дефицит доказательной базы для принятия решений относительно тактики специализированного противоопухолевого лечения у больных пожилого и старческого возраста, а также проведения поддерживающей терапии, в том числе нутритивной поддержки (НП), так как эта фокусная группа недостаточно представлена в клинических исследованиях [10, 25]. Кроме того, процесс старения организма многогранен, фактический возраст не всегда отражает

функциональное состояние организма, спектр геронтологических синдромов обширен — все это способствует возникновению затруднений в выборе лечебной тактики у пациентов старших возрастных групп. Эти факторы влияют на различные возраст-ассоциированные вариации лечебных программ и их результаты, потенциально увеличивая вероятность как необоснованного отказа от применения тех или иных эффективных современных лечебных схем, так и выбор необоснованно агрессивной лечебной тактики. В первом случае это ухудшает выживаемость, во втором увеличивает токсичность лечения, снижает качество жизни (КЖ), а иногда и ее продолжительность [15, 20, 25].

В реальной отечественной клинической практике, в том числе онкологической, возрастной фактор оценивается лишь вкупе с сопутствующими заболеваниями без



Рисунок. Специализированный гериатрический осмотр [Vigano, 2017].

специальной гериатрической оценки и, соответственно, диагностики старческой астении [1].

Вместе с тем большинство экспертов в онкогериатрии рекомендуют широко применять специализированный гериатрический осмотр (СГО) (comprehensive geriatric assessment, CGA). СГО — это комплекс диагностических мероприятий, ориентированных на оценку нутритивного и функционального статуса, рисков снижения КЖ и социальной деятельности у лиц пожилого и старческого возраста (см. рис.). В реализации и интерпретации СГО участвует мультидисциплинарная команда, включающая профильного онколога, нутрициолога, невролога, специалиста по физической культуре, социального работника [45].

Для всеобъемлющей диагностики гериатрических синдромов и социально-психологических состояний в рамках СГО предлагаются использовать следующие оценочные шкалы (табл. 1).

Данный обзор литературы сфокусирован на аспектах СГО, касающихся нутритивного статуса (НС) и нутритивной поддержки (НП).

Синдром мальнутриции

Синдром мальнутриции (СМ) (синдром недостаточности питания) — один из ведущих соматических синдромов в геронтологии, оказывающий большое влияние на функциональный статус, исходы химиолучевого лечения, онкологических операций, качество жизни (КЖ) больных и является независимым фактором прогноза [7, 33, 43]. СМ весьма распространен среди пациентов онкологического профиля старше 65 лет и встречается у 30–85% больных 30 [6]. Согласно данным Zhang X. с соавт. (2017), оцененным нутритивный статус (НС) у 202 пациентов гериатрического профиля с различными солидными опухолями (рак молочной железы, простаты, мочевого пузыря, легкого, толстой кишки) с применением скри-

нинговой шкалы Mini Nutritional Assessment (MNA), 66 (33%) больных имели нутритивную недостаточность (НН), а еще 62 (31%) — риск ее развития [50].

Общепринятой дефиниции СМ нет, но наиболее универсальным определением является «состояние НС, при котором дефицит или избыток энергии, белка и микронутриентов становится причиной измеряемых нежелательных эффектов, оказываемых на организм (форму и размеры тела, его структурные характеристики), а также физиологическое функционирование и исходы лечения» [39]. Однако в отношении НН данное определение не учитывает этиологию потери массы тела, наличие системной воспалительной реакции и т. п.

По современным представлениям, произвольная потеря массы тела вызывается тремя первичными синдромами: голоданием, саркопенией и кахексией. Как правило, присутствует сочетание двух или трех этих синдромов [9]. Голодание вызывается

Таблица 1
Оценочные шкалы в системе СГО

Показатель	Оценочная шкала
Когнитивные расстройства	Мини-исследование умственного состояния (Folstein, et al., 1975)
Ментальный статус	Филадельфийская гериатрическая шкала оценки морального состояния (Lawton M.P., 1975)
Уровень независимости в повседневной жизни	Шкала Бартела (Machoney F., et al., 1965)
Мобильность	Оценка двигательной активности у пожилых (Tinetti M., 1986)
Синдром мальнутриции	Mini Nutritional Assessment (MNA) (Vellas, 2006)

белково-энергетической недостаточностью (БЭН) и, в отличие от других синдромов, является обратимым при восстановлении нормального поступления белка и энергии в организм [41].

Причины развития БЭН многообразны: негативные эффекты, оказываемые опухолью на организм, ответ организма на активность опухоли и токсические реакции противоопухолевой терапии [42, 43].

Саркопения определяется как прогрессивная потеря мышечной ткани, при которой происходит перестройка миоцитов, имеющая место при физиологическом процессе старения [17]. Прогрессирование саркопии ассоциировано с синдромом «хрупкости» (frailty), снижением мышечной силы и физической активности, ухудшением функционального статуса. Ведение больных с саркопией должно быть комплексным: диета должна обеспечивать пациента адекватным количеством белка и энергии, однако, по современным представлениям, прогрессирующая саркопения приводит к потере массы тела независимо от белково-энергетического баланса и одной диетой улучшить функциональное состояние пожилого пациента не удастся [35]. Результаты недавних исследований показывают, что наиболее эффективно сочетание сбалансированного питания и силовых физических упражнений [36]. К сожалению, на сегодняшний день не существует каких-либо скрининговых шкал для диагностики саркопии, и данный диагноз основывается на клинических данных, а также результатах биоэлектрического импедансного анализа, биэнергетической рентгеновской абсорциометрии, компьютерной томографии (индекс скелетной мускулатуры) [45].

Оценка нутритивного статуса

Как представляется, «золотой стандарт» для оценки НС должен включать четыре неперменных параметра: функциональный статус, динамику массы тела и потребления пищи, симптомы НН [45]. В настоящее время нет идеального метода для оценки НС и своевременной диа-

Таблица 2
Скрининговая шкала Mini Nutritional Assessment (MNA) для оценки нутритивного статуса в онкогеронтологии

Модуль	Показатели
A	Отмечаете ли вы снижение уровня потребления пищи в течение последних 3 месяцев из-за отсутствия аппетита, проблем с пищеварением, трудностями при жевании или глотании? 0 — выраженное снижение потребления пищи 1 — среднее снижение потребления пищи 2 — отсутствие снижения потребления пищи
B	Потеря массы тела в течение последних 3 месяцев 0 — потеря массы тела более чем на 3 кг 1 — не знаю 2 — потеря массы тела от 1 до 3 кг 3 — нет потери массы тела
C	Мобильность 0 — ограничены кроватью или креслом 1 — можете вставать с кровати или кресла 2 — можете свободно передвигаться
D	Перенесли ли вы психологический стресс или острое заболевание в течение последних 3 месяцев? 0 — да 2 — нет
E	Психоневрологические проблемы 0 — тяжелая деменция / депрессия 1 — умеренно выраженная деменция 2 — нет психологических проблем
F1	Индекс массы тела (ИМТ) (масса тела, кг) / (рост, м) ² 0 — ИМТ менее 19 1 — ИМТ от 19 до 21 2 — ИМТ от 21 до 23 3 — ИМТ 23 и выше
Если определить ИМТ невозможно, то необходимо перейти к F2	
F2	Окружность голени* 0 — менее 31 см 3 — 31 см и более
Оценочная шкала (максимально 14 баллов)	
12–14 баллов: нормальный нутритивный статус 8–11 баллов: группа риска по развитию нутритивной недостаточности 0–7 баллов: нутритивная недостаточность	

Примечание: * — окружность голени измеряется на уровне 23 см выше пяточной кости.

гностики НН у пациентов пожилого и старческого возраста. Определенную информацию можно получить, используя индекс массы тела (ИМТ). Так показатель ИМТ ниже 20 кг/м² демонстрирует довольно высокую чувствительность метода (58,9%) при диагностике тяжелой НН у пожилых онкологических больных. В то же время ИМТ, как метод диагностики НН, неинформативен при алиментарно-конституциональном ожирении (АКО), а также циррозе печени и (или) сердечно-сосудистой недостаточности, сопровождающихся напряженным асцитом [8, 24]. Также ИМТ не отражает состояния НС у онкологических пациентов

старше 60 лет в том случае, когда сокращение рациона и потеря массы тела начались недавно [46].

Отдельной проблемой является диагностика НН у пожилых онкологических пациентов с АКО: ИМТ как единственный метод дает ложноотрицательный результат [24]. При этом исходы лечения больных с НН, имеющих ИМТ 30 кг/м² и выше, находящихся в критическом состоянии, достоверно хуже, чем при отсутствии НН [34].

Непроизвольная потеря массы тела, являясь более значимым индикатором НН, чем показатель ИМТ, ассоциирована с худшим КЖ и неблагоприятным прогнозом, включая

повышение летальности при всех 30 независимо от стадии заболевания [4, 27]. В 2012 году Американское общество энтерального и парентерального питания в содружестве с Академией нутрициологии и диетологии выпустило консенсусное соглашение относительно критериев непроизвольной потери массы тела: 7,5–10,0% в течение 6 месяцев — умеренная НН; от 10 до 20% — выраженная НН [46]. Результаты французского исследования, объединившего 88 стационарных пациентов с распространенными 30, продемонстрировали, что у трех четвертей больных (71%) старше 60 лет отмечалась непроизвольная потеря массы тела на 10% и больше, а около половины из них имели дефицит массы тела [31].

Снижение объема потребляемой пищи также определяется как фактор риска прогрессирования и летального исхода при определенных нозологиях, прежде всего при опухолях головы и шеи [32].

На сегодняшний день наиболее эффективным инструментом в руках практикующего онколога является скрининговая шкала Mini Nutritional Assessment (MNA) (табл. 2) [44]. Она проста, не требует применения инвазивных диагностических процедур, для ее заполнения требуется не более пяти минут, хорошо зарекомендовала себя в клинической практике за рубежом. Немаловажно и то, что данная шкала может быть использована не только онкологом, но и врачом общей практики, а также медицинской сестрой при патронаже пациента на дому [21].

Чувствительность шкалы составляет 89%, специфичность — 82%, она обладает сильным предиктивным значением (Yonden index = 0,70) [26]. Данная оценочная шкала позволяет выявить риск СМ до развития клинически значимых потерь массы тела или снижения сывороточного белка. В условиях стационара низкие показатели шкалы MNA (0–7 баллов) свидетельствуют об увеличении риска летального исхода, удлинении сроков госпитализации [22]. Как показало исследование М. Extermann с соавт. (2012), низкие показатели шкалы

MNA являются независимым предиктором развития негематологических токсических реакций при проведении химиотерапии у пожилых пациентов (риск — 67%, $P < 0,001$) [15].

Особенности нутритивной поддержки

Сохранение мышечной массы — немаловажная часть поддерживающей терапии при проведении противоопухолевого лечения, поскольку ее потеря является негативным фактором прогноза [45]. Особое значение эта задача приобретает в онкогерiatricии. НП играет жизненно важную роль в сохранении и построении мышечной ткани. Организм, находящийся под бременем злокачественной опухоли, вынужден увеличивать расходы белка, и такие аминокислоты, как глутамин, аргинин и цистеин, в таких условиях становятся основными [3, 14]. Ежедневные потребности организма онкологического пациента в белке и аминокислотах меняются. Если рацион не покрывает потребностей в аминокислотах (количественно и качественно), то используется «аминокислотный резерв» организма — мышечная ткань [5].

Согласно данным доказательной медицины, здоровый человек пожилого и старческого возраста должен получать в сутки как минимум 1 г белка/кг массы тела для сохранения оптимального возрастного объема мышечной ткани [11]. По результатам многолетнего Квебекского исследования «Нутритивный статус как детерминанта здорового старения», объединившего 1793 городских жителей пожилого и старческого возраста, у половины из них ежедневное потребление белка составило менее 1 г/кг [19]. Таким образом, логично предположить, что такой же белковый дефицит, негативно отражающийся на состоянии мышечной ткани, будут испытывать пациенты онкогерiatricического профиля перед началом специализированного противоопухолевого лечения.

Адекватное обеспечение белком является основной задачей НП, которая должна иметь выраженную анаболическую направленность.

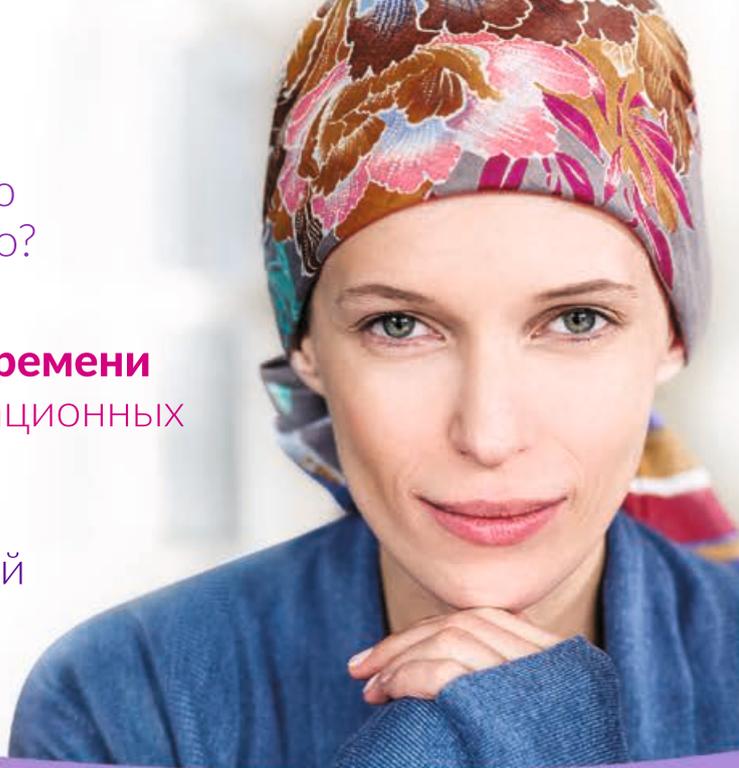
Согласно новейшим рекомендациям, пациенты, страдающие 30, должны потреблять белка не меньше 1,2–2,0 г/кг/сутки в зависимости от фактического НС, повседневной физической активности, наличия коморбидных состояний, наличия или отсутствия системной воспалительной реакции, нозологии заболевания и ее стадии, проводимого противоопухолевого лечения [5]. Диета, содержащая высококачественный белок, необходима онкологическому пациенту для стимуляции анаболизма [12, 13]. Недавние исследования показали, что анаболические возможности организма у онкологического пациента с умеренно выраженной кахексией сохраняются до тех пор, пока количества поступающих аминокислот достаточно [28, 48]. Так, пациенты с распространенным немелкоклеточным раком легкого с умеренно выраженной кахексией демонстрировали относительную инсулинрезистентность, а гипераминоацидоземия стимулировала нормальный анаболический ответ [28]. Кроме того, сильна зависимость между анаболическим процессом и наличием незаменимых аминокислот в организме у пациентов с распространенными 30, причем она не зависит ни от потери массы тела и мышечной массы, ни от стадии заболевания [12].

В соответствии с рекомендациями комитета при ООН по пищевым продуктам и сельскому хозяйству, к высококачественным белкам относятся молочные белки, включая казеин, концентрат молочного белка, цельное сухое молоко, изолят сывороточного белка. Молочные белки содержат большое количество незаменимых аминокислот и обладают высокой усвояемостью, что обуславливает их анаболический эффект [18]. Несколькими исследованиями доказано, что ежедневное потребление молочного белка 20–35 г в сутки обеспечивает организм 15 г незаменимых аминокислот, что используется для синтеза собственного белка в мышцах. Следовательно, именно такое количество белка следует рекомендовать онкологическому пациенту старше 60 лет [30, 45, 49].

Откладываете операцию
из-за истощения больного?

Пациенты проводят много времени
в стационаре из-за послеоперационных
осложнений?

Прерываете курс лекарственной
или лучевой терапии?



Частота нутритивной недостаточности
составляет от 40% до 80%¹

- ▶ У 40% пациентов с онкологическими заболеваниями нутритивная недостаточность не позволяет провести адекватное лечение, а у каждого 5 пациента может служить причиной смерти.²

Проблема нутритивной недостаточности
связана с нарушением метаболизма

- ▶ В норме процессы синтеза и распада веществ в организме уравновешены. У пациентов с онкологическими заболеваниями происходит дисбаланс в сторону увеличения катаболизма, то есть распада необходимых питательных веществ и, соответственно, распада тканей, нарушения функций жизненно важных органов. Поэтому из-за недостатка белка в организме нарушаются транспорт препаратов, их метаболизм, а значит снижается эффективность и повышается токсичность.³

Нутридринк Компакт Протеин содержит
18 г белка в 125 мл, что обеспечивает
пациенту 20% суточной нормы белка*

- ▶ 82% пациентов, применяющих нутритивную поддержку во время химиолучевой терапии, было проведено лечение без перерывов.⁴
- ▶ 26% больных, получающих энтеральное питание Нутриция, отказались от обезболивающей терапии.⁵
- ▶ Нутритивная поддержка позволяет сократить риск повторных госпитализаций в 2 раза.⁶



* При массе тела пациента 60 кг. Объем питания должен рассчитываться исходя из массы тела пациента.

ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутридринк Компакт Протеин, предназначен для взрослых (старше 18 лет). Нутризон Эдванс Протизон предназначен для применения с 3 лет.

СРП Нутридринк Компакт Протеин клубника KZ.16.01.79.007.E.003306.01.15 от 21.01.2015. СРП Нутризон Эдванс Протизон, 500 мл KZ.16.01.79.007.E.003304.01.15 от 21.01.2015.

Информация для специалистов здравоохранения.

1. Haebling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1:159-167. doi: 10.1007/s13539-010-0012-4. 2. Fernanda Rafaela de Melo Silva et al. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. Nutr J. 2015; 14: 123. Published online 2015 Dec 10. doi: 10.1186/s12937-015-0112-13. Снеговой А.В., Комоченко И.Б., Ларионова В.Б., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных. Клинико-онкологический журнал. 2015; 8(2): 185-190. 4. Знаткова Н.А. и др. Влияние нутритивной поддержки на проведение химиолучевой терапии рака орофарингеальной зоны, гортани и пищевода. Материалы IX Съезда Онкологов России. 5. Сокурченко В.В. и др. Нутритивная поддержка и лучевая терапия больных раком головы и шеи, пищевода. Вестник интенсивной терапии. 2012 г. №2. Нутритивная поддержка. 6. V.Manasek, K. Bezdek, A. Foltys, K. Klos, J. Smitka, D. Nmechlik, Effect of peri-operation high protein nutritional support on post-operative complications and costs of treatment in patients with colorectal cancer European Journal of Cancer, Volume 49 Supplement 2, September 2013, Abstract 2270. EPESEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology Clinical Nutrition (2006) 25, 245-259.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858). Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88. Подробная информация содержится на сайт: www.nutricia-oncology.ru

Показатель	Основная группа, n = 22	Контрольная группа, n = 20
Частота перерывов в курсе лучевой / химиолучевой терапии	12 (54,5%)	16 (80%)
Токсические реакции II–IV степени	14 (63,6%)	14 (70%)
Снижение физической активности	7 (31,8%)	13 (65%)
Непроизвольное снижение массы тела (на 5% и более)	10 (45,4%)	15 (75%)

Deutz с соавт. определяют «золотой стандарт» сипингового специализированного питания для онкологических больных: цельный белок составляет 25% от общей энергетической ценности, оно содержит лейцин, углеводы, ПНЖК, пищевые волокна. Именно такая комбинация обеспечивает стимуляцию синтеза мышечного белка у больных с распространенным опухолевым процессом [11]. Таким образом, у онкологических пациентов старше 60 лет с позиций доказательной медицины оправданным можно считать применение гиперкалорического гипернитрогенного (25% от общей энергетической ценности) специализированного питания с белковыми изолятами, полученными из коровьего молока [45].

Продукты, предназначенные для специализированного сипингового питания, как правило, обладают высокой калорической, но низкой белковой плотностью, белок составляет не более 15% от общей энергетической ценности, и их применение в онкогерии неэффективно [11]. К сипинговому продукту, в котором 24% энергии приходится на белок, относится Нутридринк компакт протеин. Также, согласно рекомендациям RUSSCO, для перорального питания пациентов в процессе противоопухолевого лечения необходимо использовать высокобелковый специализированный продукт.

Наша клиника имеет собственный опыт применения Нутридринка компакт протеина при проведении лучевой терапии или ХЛТ у пациентов старческого возраста (старше 75 лет). С января 2015-го по май 2017 года в радиологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» (г. Москва) прошли дистанционную лучевую или химиолучевую терапию 44 пациента с мест-

нораспространенными опухолями: немелкоклеточным и мелкоклеточным раком легкого, раком пищевода, колоректальным раком. Их возраст варьировал от 75 до 82 лет, в среднем 78,6 года. Пациенты были рандомизированы на основную группу (22 пациента), у которых в процессе лучевой терапии (в течение 7–8 недель) в рацион включался Нутридринк компакт протеин 125 мл, заменяя второй завтрак, полдник и поздний ужин, и контрольную (20 пациентов), у которых рацион не подразумевал НП. Оценивалось влияние перорального питания на непрерывность противоопухолевого лечения, выраженность токсических реакций, физическую активность и непроизвольное снижение массы тела. Результаты применения НП отражены в табл. 3.

Таким образом, важным аспектом применения высокобелкового сипингового питания при проведении лучевой или ХЛТ является то, что оно позволяет улучшить переносимость агрессивного противоопухолевого лечения, снизить частоту и выраженность токсических реакций, сохранить физическую активность и сбросить массу тела.

В сочетании с надлежащим обеспечением организма онкологического пациента макро- и микронутриентами особая роль в поддерживающей терапии отводится физическим упражнениям. Посильная физическая нагрузка улучшает функциональный статус, когнитивное и психосоциальное функционирование [45]. За тридцатилетний период, прошедший со времени пилотного исследования лаборатории Maryl Winningham, накоплена убедительная доказательная база относительно благотворного влияния аэробных и силовых нагрузок не только на облегчение многочисленных симптомов,

сопровождающих онкологическое заболевание, снижение системной воспалительной реакции, улучшение переносимости противоопухолевого лечения и психо-социальной адаптации, но и на улучшение общей и безрецидивной выживаемости [37, 45, 47]. Какой же объем физической активности следует рекомендовать пациенту онкологического профиля старше 60 лет? Согласно рекомендациям Американского колледжа спортивной медицины (ACSM), физическая нагрузка должна составлять как минимум 10 MET в час, один раз в неделю (MET — метаболический эквивалент, за 1 MET принят уровень метаболизма в состоянии полного покоя [в условиях основного обмена], что составляет 1 ккал/кг/ч). Таким образом, 10 MET соответствуют нагрузке, вызывающей 10-кратное повышение энергетической потребности организма по сравнению с состоянием покоя [37]. Такая нагрузка может быть реализована различными путями в зависимости от функционального статуса пациента, наличия сопутствующей патологии и его предпочтений, но наиболее простым и доступным видом физической активности является ходьба в быстром темпе (4 MET, 150 минут в неделю) [45].

Заключение

Безусловно, специализированный гериатрический осмотр, включающий скрининг нутритивного статуса, должен быть неотъемлемой частью ведения пациентов пожилого и старческого возраста. Своевременная диагностика нутритивной недостаточности и адекватная нутритивная поддержка позволяют сделать синдром мальнутриции обратимым и исключить его негативное влияние на результаты лечения и качество жизни онкогерiatricких пациентов.

Список литературы

1. Полторацкий А. Н. Гериатрический статус у онкологических пациентов и управление им: состояние проблемы и перспективные решения. Сборник тезисов III Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2017». М., 2017. С. 175.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2017. 236 с.
3. Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat.Rev.Cancer*. 2016;16(10):619–634.
4. Amarantos E, Martinez A, Dwyer J. Nutrition and quality of life in older adults. *J.Gerontol. Biol.Sci Med Sci*.2001.56: P. 54–64.
5. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin. Nutr*.2017;36(5):1187–1196.
6. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur.J.Oncol.Nurs*.2005;9(Suppl.2): S 39–50.
7. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin.Nutr*.2009;28(4):445–454.
8. Campillo B, Paillaud E, Uzan I, et al. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin.Nutr*.2004;23(4):551–9.
9. Chapman I. Weight loss in older persons. *Medical clinics of North America*. 2011; 95(3): 579–93.
10. Crome P, Lally F, Cherubini A, et al. Exclusion of older people from clinical trials: Professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs Aging*. 2011; (28): P. 667–677.
11. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin.Nutr*.2014;33(6):929–36.
12. Engelen MP, Safar AM, Bartrter T, et al. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*.2015: mvd271.
13. Engelen MP, Safar AM, Bartrter T, et al. Reduced arginine availability and nitric oxide synthesis in cancer is related to impaired endogenous arginine synthesis. *Clin. Sci*.2016;130(14):1185–1195.
14. Engelen MP, Van Der Meij BS, Deutz NEP, et al. Protein anabolic resistance in cancer: does it really exist? *Clin.Nutr.Metab. Care*.2016;19(1):39–47.
15. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*.2012; 118 (13): P. 3377–86.
16. Extermann M. Cancer in the elderly: moving the needle toward evidence-based personalized oncology. *Int.J.Radiation Oncol.Biol. Phys*.2017;98(4): P. 718–720.
17. Fielding R, Vellas B, Evans W, et al. Sarcopenia: undiagnosed condition in older adults, current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Direc.Assoc*. 2011;12: P. 249–256.
18. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Dietary protein quality evaluation in human nutrition: report of an FAO expert consultation [Rome]*; 2013.
19. Gaudreau P, Morais JA, Shatenstein B, Gray-Donald K, et al. Nutrition as a determinant of successful aging: description of the Quebec longitudinal study NuAge and results from cross-sectional pilot studies. *Rejuvenation Res*.2007;10(3):377–386.
20. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*.2005; 23: P. 783–791.
21. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr. Rev*.1996;54(1 Pt2):559–565.
22. Guigoz Y, The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature — what does it tell us? *J. Nutr.Health Aging*. 2006;10(6): 466–485.
23. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*.2009;59:225–249.
24. Jensen CI, Hsiao PY. Obesity in older adults: relationship to functional limitation. *Curr.Opin. Clin.Nutr.Metab.Care*.2010;13(1).P.46–51.
25. Hanson LC., Muss HB. Cancer in the oldest old: making better treatment decisions. Editorials. 2010. //http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.27.6022#affiliation-sContainer
26. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form: a practical tool for identification of nutritional status. *J. Nutr.Health Aging*. 2009;13(9): 782–788.
27. Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth.J.Med*. 2012.;70(8).P.365–369.
28. Macdonald AJ, Johns N, Stephens N, et al. Habitual myofibrillar protein synthesis is normal in patients with upper GI cancer cachexia. *Clin. Cancer Res*.2015; 21(7):1734–1740.
29. Nakanoko T, Kakeji Y, Ando K, et al. Assessment of surgical treatment and postoperative nutrition in gastric cancer patients older than 80 years. *Anticancer Res*.2015;35.P.511–516.
30. Paddon-Jones D, Campbell WW, Jacques PF, et al. Protein and healthy aging. *Am. J. Clin.Nutr*.2015;101(6):13395–1345 E 5.
31. Paillaud, Caillet P, Campillo B, et al. Increased risk of alteration of nutritional status in hospitalized elderly patients with advanced cancer. *J. Nutr.Health Aging*. 2006;10(2): 91–95.
32. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head and neck*. 2005;27(8):659–668.
33. Reisinger KW, Van Vugt JL, Tegels JJ, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg*.2015;261(2): 345–352.
34. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit. Care Med*.2015;43(1): P. 87–100.
35. Rolland Y, Dupuy C, Abellan van Kan G, et al. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. *Medical Clinics of North America*. 2011; 95: 427–438.
36. Rolland Y, Onder C, Morley J, et al. Current and future pharmacological treatment of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*.2011; 27:423–447.
37. Scmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*.2010;42(7): 1409–1426.
38. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*.2012 (62).P.10–29.
39. Stratton R, Green C, Elia M. Scientific criteria for defining malnutrition. Disease related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. UK: CABI Publishing: 2003. P. 1–34.
40. Surveillance, Epidemiology, and End Results: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/
41. Thomas D. Distinguishing starvation from cachexia. *Clinics in Geriatric Medicine*.2002; 18:883–891.
42. Van Gutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur.J.Oncol.Nurs*.2005;9(Suppl.2): S 51–63.
43. Van Halteren H., Jatoi A. Nutrition and cancer. ESMO Press, 2016. 102 p.
44. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA-Its history and Challenges. *J.Nutr. Health Aging*. 2006;10: 456–465.
45. Viganò A., Kasvis P., Di Tomasso J, et al. Pearls of optimizing nutrition and physical performance of older adults undergoing cancer therapy. *J. Geriatr. Oncol*.2017. Sep. S.1879–4068 (17) 30177–7, doi: 10.1016/j.jgo.2017.08.013.
46. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (under nutrition). *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr*.2012; 36(3):275–283.
47. Winningham MI, Macvicar Mg, Burke CA. Exercise for cancer patients: guidelines and precautions. *Phys. Sportmed*.1986;14(10):125–134.
48. Winter A, Macadams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin. Nutr*.2012;31(5):765–1345 E 5.
49. Witard OC, Jackman SR, Breen L, et al. Myofibrillar muscle protein synthesis rates subsequent to a meal in response to increasing doses of whey protein at rest and after resistance exercise. *Am J Clin Nutr*.2014; 99(1): P. 86–95.
50. Zhang X., et al. Malnutrition in older patients with cancer: Appraisal of the Mini Nutritional Assessment, weight loss, and body mass index. *J Geriatr.Oncol*.(2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2017.07.012>.



Лучевая диагностика посттравматических олеогранулем молочной железы (по данным Республиканского онкологического диспансера г. Саранска)

И. С. Торгашова, врач-рентгенолог¹
М. Т. Кулаев, к.м.н., проф.²

¹ГБУЗ Республики Мордовии «Республиканский онкологический диспансер», г. Саранск

²Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» Минобрнауки России, г. Саранск

Radiological diagnosis of post-traumatic oleogranulomas of breast according to Republican oncological dispensary (Saransk, Russia)

I.S. Torgashova, M.T. Kulaev

Republican Oncological Dispensary, Mordovian State University n.a. N.P. Ogaryov; Saransk, Russia

Резюме

Выявлены определенные морфологические и физические характеристики олеогранулем молочной железы. Приведены сравнения олеогранулемы и рака молочной железы на примере инструментальных методов диагностики. Определена диагностическая ценность инструментальных методов обследования пациенток с олеогранулемами молочной железы.

Ключевые слова: олеогранулема, жировой некроз молочной железы, маммография компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика.

Summary

Certain morphological and physical characteristics of fat necrosis of the breast cancer revealed. Comparisons of fat necrosis of the breast and breast cancer on the example of instrumental methods of diagnosis demonstrated. A diagnostic value of instrumental methods of examination of patients with fat necrosis of the breast cancer defined.

Key words: fat necrosis of the breast, mammography, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound diagnostics.

Актуальность

Во всем мире рост онкологической заболеваемости представляет огромную социальную задачу, в том числе и для России. Заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей остаются высокими и по настоящее время, несмотря на заметный технический прогресс. Поскольку среди женщин рак молочной железы по заболеваемости стоит на первом месте, представляют интерес и те заболевания, которые, не являясь злокачественными по своей природе, имитируют рак молочной железы. К такой патологии относится олеогранулема молочной железы, о которой среди врачей неонкологических специальностей нет никаких представлений из-за их редкости. Выживаемость больных напрямую зависит от стадии процесса на момент выявления опухолевого процесса. Наибольшая роль в диагностике узловых образований молочной железы принадлежит лучевым методам диагностики: маммографии, УЗИ, МРТ и КТ.

Онкологические заболевания актуальны в последнее время. С каждым годом проблема распространения

этого заболевания становится все серьезнее, о чем говорит статистика онкологических заболеваний. Чаще люди заболевают в возрасте старше 50 лет, и можно утверждать, что рост заболеваемости связан с постарением человечества и увеличением его численности [33]. По данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в информационном бюллетене в июне 2011 года, рак входит в десятку ведущих причин смерти людей по всему миру. В странах с высоким уровнем дохода ситуация и того хуже: онкологические заболевания уступают первенство только ишемической болезни сердца и инсульту (в совокупности с иными заболеваниями сосудов головного мозга) [37]. Россия находится на передовых позициях по темпу распространения онкологических заболеваний. По статистике, в государстве каждый год фиксируются 300 тысяч новых случаев поражения онкологическими болезнями [19]. При этом раковое заболевание среди большинства регистрируемых больных уже достигло III и IV стадий. Необходимо помнить, что

ранняя диагностика злокачественного новообразования позволяет сохранить жизни 80% пациентов. Самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин является рак молочной железы (РМЖ), уровень которого, по разным источникам, колеблется от 20,2 до 26,3% от всех онкологических заболеваний. В России ежегодно регистрируются около 55 тысяч случаев РМЖ. Причем в течение года 22 тысячи женщин умирают. РМЖ — это заболевание, которое имеет тенденции к омоложению [38].

Выживаемость больных напрямую зависит от стадии процесса на момент выявления опухолевого процесса. Поэтому ныне единственный и надежный способ борьбы с РМЖ — превентивная диагностика (на доклинической стадии). В случае ранней диагностики вероятность полного выздоровления достигает 94%. Однако всего 30% российских женщин посещают маммолога один раз в год, в то время как 40% проходят осмотр гораздо реже. Поскольку среди женщин рак молочной железы по заболеваемости стоит на первом месте, пред-

ставляют интерес и те заболевания, которые, не являясь злокачественными по своей природе, имитируют рак молочной железы. К такой патологии относится олеогранулема молочной железы, о которой среди врачей онкологических специальностей нет никаких представлений из-за ее носительской редкости.

Основным этиологическим фактором олеогранулемы молочной железы является полученная травма. Клинически имеет сходные признаки с РМЖ, так как может появиться узловое образование плотной формы, возможны некроз и втягивание соска. В литературе отсутствуют статистические данные по олеогранулемам молочных желез.

Олеогранулема молочной железы имеет в литературе несколько синонимов: липогранулема, жировой некроз, стеатогранулема, липоматозная гранулема. В англоязычной литературе эта патология чаще всего называется fat necrosis of breast, membranous fat necrosis, liponecrosis microcystica calcificata, and/or posttraumatic pseudolipoma [26, 34, 46]. Клинически и рентгенологически олеогранулема молочной железы трудно отличить от рака, что представляет большую проблему лучевой диагностики. Поэтому необходим анализ методов лучевой диагностики указанных патологий, которые могут помочь лучевому диагносту их различить.

Как и любой физикальный метод, обследование молочных желез начинают с их осмотра. Обычно пациентке не составляет трудностей провести обследование самостоятельно один раз в месяц перед зеркалом. Чаще всего обследование проводится маммологом или гинекологом. Необходимо искать любые изменения в размере, форме, симметрии груди, а также каких-либо отклонений от соска, видимые гематомы, взбухания или пупкообразные вдавления, а также местное изменение цвета кожи. При олеогранулеме подобные визуальные изменения отсутствуют за исключением тех случаев, когда срок от момента травмы небольшой. Сосок, как правило, не изменен, или наблюдается небольшое втяжение соска, но это, как правило, бывает крайне редко [36].

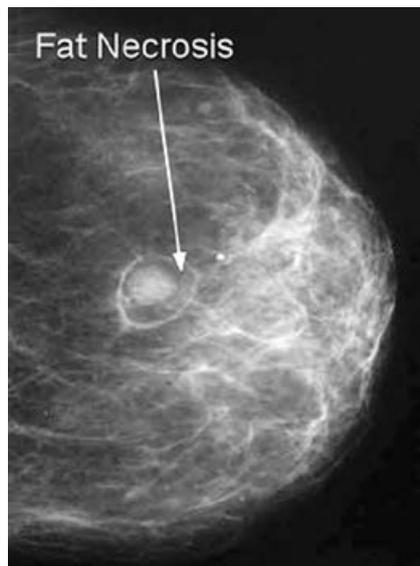


Рисунок 1. Рентгенологическая картина жирового некроза молочной железы (боксовая проекция).



Рисунок 2. Маммограмма в боковой проекции. Жировой некроз молочной железы в сочетании с микрокальцинатами, которые идентичны и для РМЖ.

При РМЖ характерны типичные изменения груди: втяжение или изменение места положения соска или любого другого участка молочной железы; кожа на груди становится сморщенной и очень плотной, по внешнему виду напоминает лимонную корку; появление язвочек в области ареолы или соска; изменение контуров, размеров и формы груди, которые происходят в результате роста самой опухоли или же по причине сильной отека пораженной раком железы.

Зона жирового некроза в груди может ощущаться как довольно жесткий комок или как часть тол-

стой кожи, чаще всего тугоэластической консистенции, редко возможно ощущение болезненности мягких тканей вокруг олеогранулемы. Границы обычно четкие, редко нечеткие. Размеры обычно не превышают 0,5–1,5 см, крайне редко встречаются случаи более 2 см. Олеогранулемы по отношению к коже фиксированы, по отношению к окружающим тканям смещаемы. Зона регионарного лимфооттока не затронута [40, 42].

При РМЖ характерны обратные изменения. При пальпации молочной железы, пораженной раком, характерна абсолютная ее безболезненность, чаще с нечеткими границами. Размеры опухоли обычно любые, более 2 см. Кроме того, следует оценить состояние подмышечных лимфатических узлов: они могут быть незначительно увеличены, подвижны и безболезненны, но если узлы определяются в виде крупных и плотных, а порой сливающихся друг с другом, это говорит об их метастатическом поражении [3].

Рентгенологическая диагностика предрака и рака молочной железы — основной метод обследования, являющийся так называемым золотым стандартом. Он используется как для диагностики при наличии жалоб, так и как скрининговый метод. Для проведения используется специальный рентгеновский аппарат маммограф. Снимки выполняются в двух проекциях, что позволяет более точно изучить все отделы молочных желез. Современные маммографические аппараты позволяют получить изображение высокой четкости с очень хорошим качеством снимков.

Маммография иногда может давать так называемые ложноположительные результаты, когда на маммограмме отмечаются признаки опухоли, а при дальнейшем исследовании (в частности, при биопсии) она не обнаруживается.

Многопроекционная маммография при выявлении патологии молочной железы информативна в 92,6% случаев. Частота ложноположительных заключений составляет 4,9%, а ложноотрицательных — 2,5% [14, 16]. Чувствительность маммографии в выявлении доброкачественной патологии молочной железы составляет

52–84%. Этот показатель возрастает с увеличением размера узлового образования. Чувствительность рентгеновской маммографии в выявлении РМЖ составляет, по данным разных авторов, 50–92% [23]. При этом непальпируемые карциномы, наименьший размер которых 0,5 см, выявляют при маммографии в 76% случаев. В исследовании Н. R. Chang и соавт. [27] диагноз РМЖ в 32% случаев был поставлен исключительно при помощи маммографии.

В рентгенологическом изображении липогранулема молочной железы чаще всего представлена затемнением неправильной (реже правильной) формы с неровными, нечеткими контурами. Структура узла чаще неоднородная, из-за чередования полей фиброза с жировой тканью создает неоднородность олеогранулемы [47].

В связи с клиническими и рентгенологическими сходствами с РМЖ ряд авторов рассматривают маммографические различия олеогранулем и РМЖ по феномену микрокальцинатов [43, 47]. С. E. Vaber et al. (1998) считают, что рентгенологически оба заболевания проявляют себя идентично: наличием тени со спикурообразными контурами с наличием просветления в центре и микрокальцинатами на этом фоне зернистого характера [24]. Другие авторы — G. Isaacs et al. (1985), J. S. Mitnick et al. (1990) также предполагают и обращают внимание на грубую структуру кальцинатов при олеогранулеме по сравнению с раком молочной железы [42]. Другие же авторы считают, что не существует специфических маммографических критериев рака молочной железы, которые могли бы основываться на наличии или отсутствии изолированных сгруппированных микрокальцинатов [47, 48]. Необходимо морфологическое подтверждение характера выявленных изменений.

Одним из наиболее распространенных методов лучевой и дифференциальной диагностики олеогранулем и рака молочной железы является ультразвуковое исследование. Многие специалисты отмечают, что эхография позволяет четко дифференцировать структуру железы [4]. Это повышает значимость УЗИ как

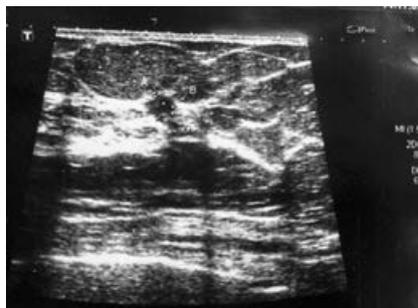


Рисунок 3. УЗИ-картина олеогранулемы молочной железы.

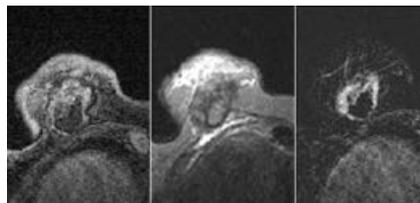


Рисунок 4. МРТ молочной железы. Жировой некроз молочной железы. Атлас Морриса и Либермана [44].

одного из ведущих методов лучевой диагностики заболеваний молочной железы.

Недавнее исследование онкологов из Сиэтла (США) доказало, что УЗИ молочных желез по эффективности не уступает, а даже превосходит маммографию. Чувствительность УЗИ при выявлении составила 95,7%, тогда как маммографии лишь 60,9%. Обследование 1,2 тысячи пациенток с помощью безвредных ультразвуковых волн позволило выявить на 57% больше случаев рака груди, чем маммография. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составляет соответственно 2,1 и 3,5%.

При УЗИ олеогранулема визуализируется в виде гипоэхогенного образования однородной структуры овальной формы с гиперэхогенным ободком с нечеткими и неровными контурами [13].

Использование контрастированного МРТ молочных желез быстро растет для диагностических и скрининговых показаний. Одно из наиболее быстро растущих показаний для МРТ-диагностики молочной железы — постановка вновь диагностированных онкологических заболеваний и предоставление дополнительного скрининга заболеваний молочной железы. МРТ уже принята в качестве метода выбора для оценки скрытого

рака у пациентов с положительными метастазами подмышечных лимфатических узлов. Быстрое расширение МРТ является перспективным, поскольку обладает высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью. Ее специфика, как сообщалось, должна быть более разнообразной. К сожалению, многие доброкачественные новообразования на МРТ могут быть неотличимы от рака, в том числе и олеогранулема.

Несколько докладов относительно МРТ и некроза жировых клеток теперь доступны в литературе. Большинство описаний основаны на историях болезни [28, 39, 49]. Немало случаев типичных некрозов жира в груди включены в атлас Морриса и Либермана [44]. Внешне на МРТ округлое или овальное образование. При наведении T1-сигнала на жировые ткани характерны изменения, представленные на рис. 6, уровень жидкости может проявиться или отсутствовать. Контур образования может быть как тонким и толстым, так и неровным.

Компьютерная томография, как и маммография, относится к рентгенологическим методам обследования. Однако КТ является более продвинутым и точным видом диагностики РМЖ.

Если маммография часто делается в профилактических целях, то компьютерная томография назначается более узкому кругу женщин: тем, у кого уже обнаружили опухоль. Компьютерная томография является методом уточняющей диагностики, не может быть использована в скрининговых целях. Она несет вспомогательные цели при диагностике онкологических заболеваний. Американские медики считают, что пациенты, надеясь обнаружить рак на ранней стадии при прохождении КТ, рискуют заработать рак из-за самого обследования. По их мнению, при проведении КТ всего тела пациент получает такую же дозу рентгеновского облучения, какую мог бы получить человек, находясь в паре километров от эпицентра ядерного взрыва в Хиросиме и Нагасаки [55]. В связи с этим рентгеновская компьютерная томография уступает маммографии в обнаружении доклинических форм рака, размеры которых не превышают

1 см в диаметре. Учитывая трудоемкость, высокую стоимость, большую лучевую нагрузку, отсутствие аппаратов в практическом здравоохранении, метод рентгеновской компьютерной томографии ограничен в применении для первичной диагностики злокачественных заболеваний молочной железы.

Таким образом, заболеваемость раком молочной железы уже в течение двух десятилетий занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Смертность от него не имеет тенденции к снижению, несмотря на прогресс в разработке новых методов лечения. Полное излечение возможно только на ранних стадиях, при которых пятилетняя выживаемость составляет 95–97%. Следовательно, исключительно актуальность проблемы рака молочной железы втягивает на свою орбиту все смежные патологические состояния этого органа, если речь идет о дифференциальной диагностике.

Поэтому при наличии узлового образования молочной железы у женщин следует тщательно выяснять в анамнезе фактор травмы грудной клетки, являющийся этиологическим моментом для жирового некроза молочной железы. Оптимальный диагностический алгоритм для олеогранулем молочной железы состоит из сбора анамнеза, осмотра, пальпации молочной железы в положении стоя и лежа, УЗИ молочной железы и двусторонней маммографии.

В заключение следует отметить, что в диагностике узлового рака и олеогранулемы молочной железы ведущая роль принадлежит лучевым методам диагностики: маммографии, УЗИ. Показанием к КТ и МРТ молочной железы ввиду высокой стоимости как самого исследования, так и контраста служит лишь явное подозрение на рак.

Список литературы

1. Брежнева Л. Е. Роль УСГ и МРТ в оценке распространенности опухолевого процесса и планировании лечебных мероприятий при раке молочной железы. В кн.: Высокие технологии в онкологии / Л. Е. Брежнева, А. В. Воженин, Л. И. Кондратьева и др. // Матер. V Всероссийского съезда онкологов. Казань. — 2000. — Т. 1. — С. 268–270.
2. Бурдина Л. М. Методы и средства современной рентгенодиагностики заболеваний молочной железы / Л. М. Бурдина, Д. В. Макковкин // М.: «СТРОМ», 2003. — 96–123 с.

3. Власов П. А. Современная диагностика рака молочной железы. Конспект врача / П. А. Власов, Л. Якобс // 1999. — № 17. — С. 60–64.
4. Григорян М. И., 1999; Заболотская Н. В., 2005; Школьник Л. Д., 2005.
5. Громова А. И. Возможности использования «мерцающего» артефакта при кальцинатах различных органов / А. И. Громова, С. Ю. Кубова // Сборник научных работ I Конференции с международным участием «Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинической медицине», М., 2004, стр. 35–36.
6. Заболотская Н. В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии / Н. В. Заболотская, В. С. Заболотский // М.: «Стром», 2005. — 240 с.
7. Заболотская Н. В. Ультразвуковое исследование молочных желез / В кн.: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. 1996. Изд-во Видар. — С. 331–371.
8. Заболотский В. С. Возможности пункционной биопсии под УЗ-контролем в диагностике заболеваний молочных желез / В. С. Заболотский, Н. В. Заболотская, И. В. Выходящая // Sonoace International, «Русская версия», — 199. — № 4, 1 квартал. — С. 66–71.
9. Иванов В. А. Методы лучевой диагностики и информационные технологии в клинической практике. Магнитно-резонансная томография / В. А. Иванов, А. С. Суворов, Ю. З. Полонский, Т. Н. Трофимова // СПб.: МАПО, 2001. 25–27 с.
10. Комарова Л. Е. Маммографический скрининг и его роль в снижении смертности от рака молочной железы / Л. Е. Комарова // Маммология. — 2006. — № 3. — С. 5–10.
11. Корженкова Г. П. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы / Г. П. Корженкова, А. Б. Лукьянченко, Д. И. Зернов // Маммология. — 2006. № 1. — С. 39–45.
12. Лисьева С. Д. Место ультразвукового исследования в комплексной диагностике опухолевых и предопухолевых заболеваний молочных желез: Автореф. дис. канд. мед. наук С. Д. Лисьева // М.: 1998. — 25–27 с.
13. Моисеенко В. М., 2000; Лютягин В. П., 2004.
14. Назаренко Г. И. Современная диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий / Г. И. Назаренко, И. В. Юрескул, Е. Г. Богданова, К. В. Голоатенко-Абрамов, А. В. Араблинский // Медицинская визуализация. — 2003. № 1. — С. 54–61.
15. Озерова О. Е. Нормальные эхографические особенности структуры молочных желез в различные возрастные периоды, при беременности и лактации // Sonoace International. 2001. Вып. 9. С. 50–57.
16. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М.: МЕДИЦИНА; 1993.
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году © Коллектив авторов, 2010 © ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», Москва, 2010.
18. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году © Коллектив авторов, 2010 © ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», Москва, 2012.
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году © Коллектив авторов, 2010 © ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», Москва, 2014.
20. Трофимова Е. Ю., 2000; Metreweli С.; 2000.
21. Труфанов Г. Е., Рязанов В. В., Иванова Л. И. УЗИ в маммологии. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2008. — 87–93 с.
22. Шевченко Е. П., 1999; Трофимова Е. Ю., 2000; Debrme S. et al., 1998.
23. Шевченко Е. П. Рентгеновская и ультразвуковая диагностика непальпируемых образований молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1997.
24. Baber С. E. Bilateral fat necrosis of the breast following reduction mammoplasties / С. E. Baber, H. I. Libshits // Am. J. Radiol. — 2007. — V. 128. — P. 508–509.
25. Baron L. F. Breast, Postsurgical / L. F. Baron, S. Ackerman // Radiological Society of North America-2002. — Sept. 20. (Internet)
26. Basset L. W. Mammographic spectrum of traumatic fat necrosis: the fallibility of "pathognomonic" sings of carcinoma / L. W. Basset, R. H. Gold, H. C. Cove // Am. J. Radiol. — 1999. — V. 130. — P. 119–122.
27. Chang H. R., Cole B., Bland K. I. Nonpalpable breast cancer in women aged 40–49 years: a surgeon's view of benefits from screening mammography. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 1997; 22: 145–9.
28. Coady A. M., Mussurakis S., Owen A. W., Turnbull L. W. MR imaging of fat necrosis of the breast associated with lipid cyst formation following conservative treatment for breast carcinoma. // Clin. Radiol. 1996; 51: 815–817.
29. Danicas D. Mammographic findings following reduction mammoplasty / D. Danicas, S. J. Theodorou, G. Kokkalis et al. // Aesthetic. Plast. Surg. — 2001. — V. 25. — № 4. — H. 283–285.
30. Furuta T., Miya K., Saji S. Significance of Ultrasonic breast examination using hand-held transducer. Jpn. J. Med. Ultrasonics. V. 20. N. 10, 1993.
31. Gallo A. La patologia mammaria benigna / A. Gallo, F. Baldi, G. Gaselli, C. Giannantoni // Attuali orientamenti e disperienza personale // Minerva chir. — 2009. — V. 44. — P. 873–876.
32. Hadfield G. Fat necrosis of the breast / G. Hadfield // Br. J. Surg. 2001, V. 17, H. 673–682.
33. http://4lifemd.ru/rezultat_primeneniya/onkologiya/statistika-onkologicheskikh-zabolevaniy#ixzz3TzjAq5pV.
34. <http://breastcancer.about.com/od/whenitsnotcancer/tp/Breast-Fat-Necrosis.htm>.
35. <http://womco.ru/onkologiya>.
36. http://www.ehow.com/about_5412766_breast-fat-necrosis-infection-information.html
http://www.ehow.com/about_5412766_breast-fat-necrosis-infection-information.html.
37. <http://www.knigamedika.ru/novoobrazovaniya-onkologiya/statistika-zabolevaemosti-rakom.html#ixzz3Tzmfbc9>.
38. <http://www.nazdor.ru/topics/medicine/western/current/462318/>.
39. Iwasaki H., Morimoto K., Koh M., et al. A case of fat necrosis after breast quadrantectomy in which preoperative diagnosis was enabled by MRI with fat-suppression technique. Magn. Reson. Imaging. 2004; 22: 285–290.
40. Jaouen R. Breast reduction, less traditional techniques / R. Jaouen // American Society of Plastic Surgeons. — 2002. — June 20. (Internet)
41. Leutch W. Teaching atlas of breast ultrasound. Thieme, Stuttgart, 1992., Teubner J., van Kaick G., Junkermann H. 5 MHz realtime-sonographie der brustdruse. Teil 1: Geratetechnischeuntersuchungen Radiologie 25, 1985, pp. 449–456. Pirschel J.
42. Meyer J. E., Silverman P., Fat necrosis of the breast. Gandbhir L. Arch. Surg. 1978 Jul; 113 (7): 801–5.
43. Miller J. A. Benign fat necrosis simulating bilateral breast malignancy after reduction mammoplasty / J. A. Miller, S. Festa, M. Goldstein // Southern medical journal. — 2008. — V. 91. — P. 765–767.
44. Morris E., Liberman L. Breast MRI: diagnosis and intervention. New York, NY: Springer, 2005: 152–153, 472–476.
45. O'Connor M. K., Phillips S. W., Hruska C. B., et al. Molecular breast imaging: Advantages and limitations of a scintimammographic technique in patients with small breast tumors. Breast J. 2007; 13 (1): 3–11.
46. Orson L. W. Fat necrosis of breast: Characteristic xeromammographic appearance / L. W. Orson, O. S. Cigtay // Radiology. — 2007. — V. 146. — P. 35–38.
47. Rasero M. Isolated clusteren microcalcification. Radiopathological correlation / M. Rasero, M. Iribar, A. Vilarrosa, B. Lopez // Abstr. 10 European Congress of Radiology — ECR'17, Vienna, Austria, March 2–7. — 1997. — Amsterdamm. — 1997. — P. 2.
48. Risen M. M. J. Necrosis grasa asociada a mamoplastica de reduccion y reconstruccion mamaria / M. M. J. Risen, T. E. Morcillo, P. M. Cubells et al. (Internet, 2002)



Консервативное ведение женщин репродуктивного возраста с опухолевидными образованиями яичников

Н. Д. Абдурахманова, к.м.н., председатель молодых ученых и специалистов
Э. Х. Хушвахтова, д.м.н., доцент, вед. научный сотрудник

Научно-исследовательский института акушерства, гинекологии и перинатологии Республики Таджикистан, г. Душанбе, Таджикистан

Conservative maintenance of reproductive age women with ovarian neoplasms

N. G. Abdurakhmanova, E. Kh. Khushkhvatova

Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

Резюме

В данной работе приведены результаты консервативного ведения женщин репродуктивного возраста с доброкачественными новообразованиями яичников. Результаты исследования показали эффективность консервативной терапии при неосложненных формах опухолевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, опухолевидные образования яичников, консервативное лечение.

Summary

This research paper describes the result of nonsurgical treatment of women of reproductive age with ovarian benign neoplasms. The results of research have shown efficiency of conservative therapy in case of non-complicated forms of ovarian neoplasm of women of reproductive age.

Key words: ovarian benign neoplasms, ovarian neoplasms, non-surgical treatment.

Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников (ДОЯ и ООЯ) представляют собой широко распространенные заболевания, течение которых длительное время может быть бессимптомным. Все ДОЯ после исключения опухолевидных образований в виде функциональных (ретенционных) кист подлежат хирургическому лечению [1–2, 4]. Этот принцип определяется тем, что не только злокачественные, но и ДОЯ без операции самостоятельно и (или) консервативно не излечиваются. Операция должна производиться независимо от возраста, симптоматики, размеров. Это вызвано тем, что до операции нельзя с полной уверенностью установить, имеется ли доброкачественное или злокачественное образование яичника. Удаление ДОЯ является действенной профилактикой рака этого органа [2–4].

При оперативном лечении ДОЯ в отличие от злокачественных образований необходимо придерживаться разумного консерватизма, особенно в репродуктивном возрасте. Однако радикально выполненная операция

при ДОЯ у женщин старших возрастных групп имеет риск возникновения рецидивов и малигнизации опухолей [5–7], в связи с чем в этом возрасте должна быть онкологическая настороженность.

ДОЯ являются довольно распространенной патологией среди женщин и до 11–12% чревосечений в гинекологических отделениях выполняются по поводу опухолей или их осложнений [1, 2–4].

Необходимость пристального внимания к вопросам своевременного выявления доброкачественных новообразований яичников (ДНЯ) обусловлена большой вероятностью их злокачественного перерождения. Известно, что смертность от рака яичников не имеет тенденции к снижению на протяжении последних десятилетий и остается очень высокой, несмотря на достижения в области химиотерапии.

Целью настоящего исследования явилась оценка консервативной терапии у женщин репродуктивного возраста с опухолевидными образованиями яичников.

Материал и методы

Исследования проводились в гинекологическом отделе Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии Республики Таджикистан. Нами обследованы 129 пациенток репродуктивного возраста с ДНЯ.

Критериями включения для обследования явились репродуктивный возраст, наличие доброкачественных новообразований яичников. Критериями исключения явились беременность, злокачественные процессы любого органа. Всем пациенткам проведены клинико-лабораторное, ультразвуковое исследования органов малого таза в динамике терапии.

Статистическая обработка результатов исследования включала оценку среднего арифметического значения, средней ошибки среднего значения. Статистически значимыми различиями считались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Под наблюдением находились 129 женщин с ООЯ, которым не применялось хирургическое вмешательство, и кистозные образования яичников

Таблица
Жалобы и клиническая симптоматика у обследованных женщины с ДОЯ и ООЯ

	Активный репродуктивный возраст				Поздний репродуктивный возраст			
	ДОЯ		ООЯ		ДОЯ		ООЯ	
Характер жалоб и симптоматика	Абс.	М ± m, %	Абс.	М ± m, %	Абс.	М ± m, %	Абс.	М ± m, %
Нерезкие боли внизу живота и в пояснице	23	18,5 ± 3,5	51	51,5 ± 5	5	15,1 ± 6,2	19	31,7 ± 6
Острые боли внизу живота	52	42,6 ± 4,5	11	11,1 ± 3,1	14	42,4 ± 8,6		
Нарушение менструального цикла	36	29,5 ± 4,1	13	13,3 ± 3,4	9	27,3 ± 7,7	23	38,3 ± 6,3
Бессимптомное течение	11	9 ± 2,6	24	24,2 ± 4,3	5	15,1 ± 6,2	18	30 ± 5,9
Всего	122	55,2 ± 3,3	99	44,8 ± 3,3	33	35,5 ± 4,9	60	64,5 ± 4,9

были установлены по данным трансвагинальной эхографии. В активном репродуктивном возрасте были 98 (76,0 ± 3,7%), а в позднем детородном возрасте — 31 (24,0 ± 3,7%) пациентка.

При первичном обращении к врачу большая часть обследованных пациенток — 262 (83,4%) из 314 предъявляли те или иные жалобы. На нерезкие боли внизу живота и в пояснице в 2,8 и 2,1 раза чаще жаловались пациентки активного и позднего репродуктивного возраста с ООЯ. В то время как острые боли внизу живота в 3,3 раза больше зарегистрированы у больных активного репродуктивного и у 42,4 ± 8,6% — позднего детородного возраста с ДОЯ.

Различные типы нарушения менструального цикла (НМЦ) в анамнезе у женщин активного детородного возраста в 2,2 раза выше с ДОЯ по сравнению с ООЯ. А у пациенток позднего репродуктивного возраста с ООЯ в 1,4 раза выше частота НМЦ, чем у женщин с ДОЯ. Боли, как правило, не были связаны с менструацией, за исключением эндометриозных кист. Только у 11 (9%) женщин активного и 15,1% позднего репродуктивного возраста с ДОЯ патологический процесс протекал бессимптомно. Частота бессимптомных опухолевидных образований встречалась у каждой пятой (24,2 ± 4,3%) женщины активного и у каждой третьей (30 ± 5,9%) позднего репродуктивного возраста (см. табл.).

Из общего количества больных у 25 женщин с эндометриозными кистами яичников боли были различной интенсивности в нижних отделах живота, с иррадиацией в поясничную область, усиливающиеся

до и во время менструации отмечены у 11 (44,0%) больных. Хроническую тазовую боль отмечали 6 (24,0%) женщин. Болезненность при половом акте (диспареуния) имела место у 8 (32,0%) пациенток.

При этом все больные получали несколько курсов противовоспалительной терапии в течение шести месяцев и до двух лет, применяли тепловые процедуры и биогенные стимуляторы. Эти мероприятия, возможно, приводили к увеличению образования в яичниках.

В процессе УЗ-исследования установлены следующие формы ООЯ:

1. фолликулярные кисты у 112 (86,8%);
2. кисты желтого тела у 17 (13,2%).

С момента выявления ООЯ все больные находились под динамическим наблюдением с УЗ-контролем. По данным эхографического исследования у 17 (13,2%) женщин установлена киста желтого тела. Анализ результатов нашей работы показал увеличение частоты кист желтого тела. Это связано с высокой частотой перенесенных и сопутствующих воспалительных заболеваний репродуктивной системы у данной категории больных. В наших наблюдениях диаметр образования колебался от 4 до 7 см, в среднем 5,2 ± 0,6 см.

Принимая во внимание, что кисты желтого тела не являются гормонально-активными образованиями, проведена противовоспалительная терапия с включением витаминотерапии, иммуномодуляторов, адаптогенов. Динамическое наблюдение проводили под контролем УЗИ в течение от 3 до 6 менструальных циклов. При этом у 15 (88,2 ± 7,8%) пациенток об-

разования подверглись регрессии, а в 2 (11,8 ± 7,8%) случаях отмечалось уменьшение образования в диаметре с 6 до 4 см. Проводимая комплексная консервативная терапия без применения гормональных препаратов оказалась эффективной. Пациентки отмечали исчезновение боли внизу живота и улучшение самочувствия.

Из 112 больных с фолликулярными кистами яичников у 38 (33,9 ± 4,5%) женщин опухолевидные образования протекали бессимптомно. ООЯ у этих пациенток обнаружено при УЗИ органов малого таза. При этом размеры образования колебались от 4 до 6 см, в среднем 5,1 ± 0,4 см. С момента обнаружения образования все больные в течение 2–3 месяцев подвергались динамическому наблюдению с УЗ-контролем. По показаниям проводилась противовоспалительная терапия и лечение сопутствующих соматических заболеваний. При этом через 3–6 месяцев у 22 (57,9 ± 8,0%) пациенток отмечен регресс образования, у 10 (26,3 ± 7,1%) уменьшение кисты в размере, 6 (15,8 ± 5,9%) больных образование осталось без изменений, диаметр колебался от 4 до 6 см.

Несмотря на то что у 6 (15,8 ± 5,9%) женщин размеры образования не уменьшались, эти пациентки не предъявляли жалоб. Из 112 больных с фолликулярными кистами яичников 74 (66,1 ± 4,5%) пациентки предъявляли те или иные жалобы; в том числе у 47 (41,9 ± 4,7%) больных с фолликулярными кистами яичников имело место НМЦ, из них у 34 (72,3 ± 6,5%) больных кроме НМЦ также беспокоили тянущие боли внизу живота и в пояснице, связанные с воспалительными процессами в органах гениталий.

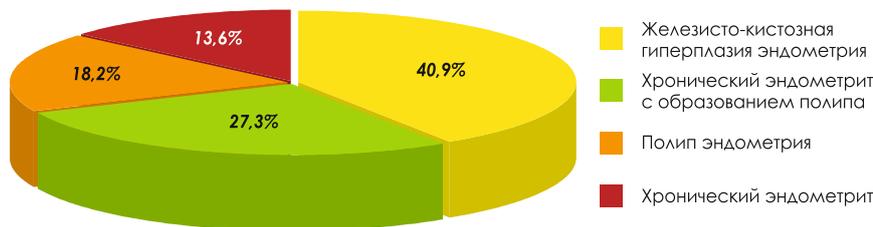


Рисунок. Гистологическая характеристика соскоба полости матки при сочетании фолликулярной кисты яичников с миомой матки и ГПЭ.

У 27 (24,1 ± 4,0%) пациенток с фолликулярными кистами основными жалобами были нерезкие боли в паховой области с локализацией стороны поражения при сохраненном менструальном цикле. Нарушение менструального цикла с фолликулярными кистами отмечалось у 9 (19,1 ± 5,7%) из 49 пациенток на фоне миомы матки, у 13 (27,7 ± 6,5%) на фоне ГПЭ имел характер ациклического кровотечения. При сочетании ООЯ с аденомиозом у 16 (34,0 ± 6,9%) пациенток установлено НМЦ по типу гиперполименореи и альгодисменореи. У 9 (19,1 ± 5,7%) женщин имел место гипоменструальный синдром. У 22 (46,8 ± 7,3%) больных с НМЦ при ООЯ в сочетании с миомой матки и ГПЭ произведена гистероскопия с последующим раздельным диагностическим выскабливанием. При гистологическом исследовании соскоба полости матки у 6 (27,3 ± 9,5%) женщин выявлен хронический эндометрит с образованием железистого полипа, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия обнаружена в 9 (40,9 ± 10,5%) случаях, у 4 (18,2 ± 8,2%) — полип эндометрия и у 3 (13,6 ± 7,3%) — хронический эндометрит.

Этим 22 (46,8 ± 7,3%) женщинам с НМЦ по типу ациклических кровотечений при ООЯ в сочетании с миомой матки или гиперпластическими процессами эндометрия на фоне комплексной противовоспалительной терапии назначили чисто гестогенный препарат дюфастон в течение трех месяцев по одной таблетке один раз в день 20 дней, затем с 16-го дня менструального цикла по 10 дней три месяца. На фоне проводимой терапии восстановился менструальный цикл, уменьшились или исчезли боли внизу

живота, улучшилось самочувствие больных. При динамическом эхографическом контроле за состоянием эндометрия и образованием яичников установлены отсутствие патологии эндометрия во всех наблюдениях, регрессия опухоли у 18 (81,8 ± 8,2%) больных. У 4 (18,2 ± 8,2%) пациенток размеры фолликулярной кисты уменьшались до 4–5 см.

В остальных 25 (53,2 ± 7,3%) случаях больным с небольшими кистами яичников (до 5,0 см) и нарушением менструальной функции проведена гормональная терапия монофазными эстроген-прогестинными препаратами (новинет) в режиме контрацепции от 3 до 6 месяцев. В результате проведенной комплексной консервативной терапии в сочетании с гормональными препаратами у 21 (84,0 ± 7,3%) пациентки менструальный цикл нормализовался, однако у 4 (16,0 ± 7,3%) при восстановленном ритме цикла количество кровопотери было скудным. Динамическое УЗ-наблюдение показало регрессию опухоли у 19 (76,0 ± 8,5%) пациенток через четыре месяца, а у 4 (16 ± %) через шесть месяцев, и в 2 (8,0 ± 5,4%) случаях кисты остались без изменений. 27 (24,1 ± 4,0%) пациенток с фолликулярными кистами яичников, у которых основной симптоматикой образований были нерезкие боли внизу живота и в пояснице, находились также под динамическим наблюдением и эхографическим контролем за размерами опухоли. Им проводилась комплексная противовоспалительная, рассасывающая терапия, использовали иммуномодуляторы, адаптогены. При патологии щитовидной железы, молочных желез и других органов эти пациентки получали лечение данных заболеваний. Результаты исследования показали, что в течение одного

года наблюдения при ультразвуковом контроле рецидивы после кист не выявлены.

Среди пациенток с ООЯ, получавших комплексную консервативную терапию, при отмене гормональной терапии имели место рецидивы фолликулярной кисты у 9 (8,0 ± 2,7%) женщин. Все образования по размеру были меньше первоначального и определялись обычно при УЗ-контроле.

При проведении консервативного лечения ООЯ исходили из длительности существования опухоли, наличия болевого синдрома, предположительного морфотипа, который определяли на УЗИ, и при диагностической лапароскопии.

При установлении диагноза фолликулярной кисты в наших наблюдениях мы придерживались тактики современных исследователей: проводили динамическое наблюдение за женщиной в течение 2–3 месяцев. При воспалительных процессах проводили противовоспалительную терапию.

Исследования показали высокую частоту патологии щитовидной железы у больных с ДОЯ и ООЯ (59,9 ± 2,8%). Этим пациенткам в послеоперационном периоде и (или) при консервативном ведении больных с функциональными кистами яичников для коррекции функции щитовидной железы в комплексную терапию были включены L-тироксин, Йодомарин-200. Дозу препаратов подбирали индивидуально после консультации эндокринолога. В результате проведенного лечения пациентки отмечали улучшение самочувствия, уменьшение или исчезновение раздражительности, плаксивости.

При комплексной консервативной терапии использовали витамины А, Е и группы В; фитопрепараты — настойки валерианы и пустырника, экстракт элеутерококка; препараты системной энзимотерапии Мезим форте, Вобэнзим, а также иммуномодуляторы.

Принимая во внимание, что хроническая дисфункция печени усугубляет клеточно-тканевый гомеостаз, являющийся результатом нарушения обменных процессов, мы 89 (28,4 ± 2,5%) больным с заболеваниями гепатобилиарной системы назначали и ге-

патопротекторы (эссенциале-форте), фитотерапию. 43 пациентки с дисгормональными заболеваниями молочных желез одновременно с консервативной терапией кистозных образований яичников получали патогенетическое лечение по поводу мастопатии. Этим пациенткам назначали мастодинон, настойку лимонника, экстракт элеутерококка, витамины группы В, А, Е, различные сборы трав, так как мастопатия является не только результатом гормонального дисбаланса, а также может развиваться при токсических вирусных гепатитах, хроническом гепатохолецистите вследствие нарушения метаболизма. В анамнезе 41 (13,4 ± 1,9%) женщина перенесла вирусный гепатит различной формы тяжести. Фитотерапия в этих случаях оказывал положительный эффект и на функции органов гепатобилиарной системы.

Заключение

При динамическом эхографическом контроле показана эффективность консервативной терапии опу-

холевидных образований яичников у женщин репродуктивного возраста. При консервативном ведении больных с ООЯ мы ориентировались прежде всего на данные ультразвукового исследования, а именно: наличие тонкостенного однокамерного образования, отсутствие в нем перегородок, дополнительных полостей и плотных структур, а также небольшие размеры опухоли — от 4,0 до 7,0 см в диаметре.

В результате комплексной терапии заметно улучшились субъективные ощущения больных: уменьшились или исчезли болевые ощущения, чувство напряжения или нагрубания в молочных железах. Эффективность терапии дисгормональных заболеваний молочных желез зависела от длительности лечения.

Список литературы

1. Абдурахманова Н.Д. Современный подход к диагностике и лечению миомы матки в сочетании с доброкачественными новообразованиями яичников у женщин репродуктивного возраста. // Автореф. дисс... кан.мед. наук.— Душанбе, 2012.— С. 75–77.

2. Григорьева Е.Е., Казарян Р.А. Оценка репродуктивного здоровья после хирургического лечения гинекологических больных. // Актуальные вопросы репродуктивного здоровья. Барнаул, 2008.— С. 5.
3. Каримова З.Д. Стратегия и тактика лечения опухолевидных образований яичников в гинекологии. // Актуальные вопросы репродуктивного здоровья. Барнаул, 2008.— С. 5.
4. Сербренникова К.Г. Репродуктивная функция у женщин с кистами и доброкачественными опухолями яичников. // Материалы 11 Российского форума «Мать и дитя». М., 2010.— С. 506–508.
5. Савельева Г.М., Соломатина А.А., Сафронова Д.А. Функциональное состояние яичников до и после операций по поводу доброкачественных образований. // Материалы 11 Российского форума «Мать и дитя». М., 2010.— С. 493–494.
6. Окороков А.О. Состояние клеточного и гуморального звена иммунной системы при функциональных кистах яичников. // Вестн. перинатологии, акушерства и гинекологии.— 2009.— № 16.— С. 233–240.
7. Хушвахтова Э.Х. Гиперпластические процессы репродуктивной системы у женщин различных возрастных групп. // Автореф. дисс... докт.мед. наук. Бишкек, 2012.— С. 85–91.
8. Хушвахтова Э.Х. Гиперпластические заболевания органов репродуктивной системы у женщин Таджикистана. Бишкек, 2011.— С. 102–105.

AstraZeneca

В России зарегистрирован инновационный препарат для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого и мутацией T790M в гене EGFR

Компания «АстраЗенека» сообщила о получении в России регистрационного удостоверения на препарат Тагриссо® (осимертиниб) для терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Осимертиниб в таблетках по 80 мг для приема один раз в сутки — это первый представитель нового поколения таргетных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR, действующий как на активирующую мутацию, так и на мутацию вторичной резистентности T790M в гене EGFR.

Одобрение препарата было получено на основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы AURA3. В исследовании было показано, что осимертиниб значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с двухкомпонентной химиотерапией на основе препаратов платины: медиана ВБП в группе осимертиниба составила 10,1 месяца по сравнению с 4,4 месяца в группе химиотерапии (ОР: 0,30; 70% снижение риска; 95% ДИ: 0,23–0,41; P < 0,001)¹.

Ольга Сомина, директор бизнес-подразделения «Онкология», компания «АстраЗенека»: «Осимертиниб является первым и единственным одобренным препаратом в России для терапии пациентов с диа-

гнозом „немелкоклеточный рак легкого“ и положительным статусом мутации T790M. Данные клинических исследований по эффективности осимертиниба свидетельствуют о том, что препарат может стать новым стандартом таргетной терапии рака легкого. Как компания, которая разработала ингибитор тирозинкиназы первого поколения gefitinib, мы продолжаем инвестировать в разработку, клинические исследования и производство высокоэффективных препаратов для борьбы с этим жизнеугрожающим недугом».

Пациенты, получавшие Тагриссо® (осимертиниб), имели высокую частоту объективного ответа на терапию (71%), и у 9 из 10 пациентов удалось достичь контроля за заболеванием. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет поддерживать хорошее качество жизни у довольно тяжелой категории пациентов с прогрессированием НМРЛ на ИТК EGFR I-II поколения.

Таким образом, появление новой эффективной опции терапии для пациентов с НМРЛ EGFRm после прогрессирования на ИТК EGFR I-II поколения означает изменения в алгоритмах диагностики и терапии НМРЛ. Пациентам с прогрессированием на ИТК EGFR необходимо проведение повторного молекулярно-генетического тестирования для определения молекулярного

профиля опухоли и выбора дальнейшей тактики терапии.

При выявлении мутации T790M назначению Тагриссо® (осимертиниба) по сравнению с химиотерапией обеспечивает достоверное увеличение показателей выживаемости и частоты объективного ответа (включая пациентов с метастазами в головной мозг) при более высоких показателях качества жизни.

В сентябре 2017 года «АстраЗенека» запустила процесс технологического трансфера осимертиниба. Препарат будет производиться на заводе компании в индустриальном парке «Ворсино» (Калужская область). Важно отметить, что пациенты уже имели возможность получить Тагриссо в рамках программы раннего доступа. Благодаря этому медицинские специалисты исследовали препарат в терапии пациентов с НМРЛ и выявленной мутацией T790M и убедились в эффективности его применения в рамках реальной клинической практики.

Препарат уже разрешен к применению в Европе и США, где успешно используется на протяжении двух лет.

За полной информацией о Тагриссо, пожалуйста, обращайтесь к полной инструкции по медицинскому применению препарата. Регистрационный номер: ЛП-004492 от 18.10.2017.

¹Mok et al, N Engl J Med 2017; 376:629–640

Радикальные резекции у больных с диагнозом «рак молочной железы»: современный взгляд

М. В. Ткачев, врач-онколог

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Radical resections in patients diagnosed with breast cancer: modern look

M. V. Tkachyov

Samara Regional Clinical Cancer Centre, Samara, Russia

Резюме

В статье проведен анализ результатов лечения больных с диагнозом «первично операбельный рак молочной железы», находившихся на лечении в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере. Было доказано, что выполнение радикальных резекций не приводит к ухудшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с диагнозом «рак молочной железы» в сравнении с группой, в которой пациентам выполнялись радикальные мастэктомии. Современные способы радикальных резекций не снижают социальной активности пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, радикальные резекции, радикальные мастэктомии, социальная активность.

Summary

The article analyzes the results of treatment of patients with a diagnosis of primary operable breast cancer who were on treatment at the Samara Regional Clinical Oncology Centre. It was proved that the performance of radical resections does not lead to worsening of the immediate and long-term results of treatment of patients diagnosed with breast cancer in comparison with the group undergoing radical mastectomies. Modern methods of radical resections do not reduce the social activity of patients.

Key words: breast cancer, radical resections, radical mastectomy, social activity.

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируются около 1,5 млн новых случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ) [1]. Современная тактика при лечении больных с диагнозом РМЖ I–II стадий предусматривает хирургическое лечение в объеме радикальных резекций, которые на практике выполняются в ограниченном объеме [2]. Радикальная резекция молочной железы является общепринятым стандартом и производится в нескольких вариантах в зависимости от расположения опухоли [3, 4].

Цель исследования: оценить результаты выполнения радикальных резекций у больных с диагнозом РМЖ I–II стадий.

Материалы и методы

На базе Самарского областного клинического онкологического диспансера в период с 2012-го по 2016 год нами проведено спланированное проспективное контролируемое исследование 182 больных с диагнозом «первично операбельный РМЖ». 105 больным контрольной группы выполнялись радикальные мастэктомии, а 77 больным — радикальные резекции молочных желез.

Основными критериями для выполнения радикальных резекций являлись: первично операбельный рак молочной железы, размер опухоли до 3,0 см; отсутствие по данным маммографии мультицентричного роста; отрицательные края резекции при срочном гистологическом исследовании; желание больной получить удовлетворительный косметический результат, не прибегая к травматичным

реконструктивно-восстановительным операциям (TRAM, двухэтапная реконструкция); согласие больной на проведение адъювантной лучевой терапии.

Противопоказаниями к радикальным резекциям: размер опухоли более 3,0 см; мультицентричный характер роста опухоли; положительные края резекции; тяжелая сопутствующая патология, являющаяся противопоказанием для назначения послеоперационной лучевой терапии.

Критерии отбора больных для выполнения радикальных резекций: рак молочной железы I–II стадий, гистологическое подтверждение заболевания, отсутствие мультицентричного роста, отсутствие неоадъювантного лечения, согласие больной на проведение адъювантной лучевой терапии.

Распределение больных в группах сравнения по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных групп сравнения по возрасту

Возраст, лет	Контрольная группа, n = 105	Основная группа, n = 77
30–39	6 (5,7%)	5 (6,5%)
40–49	27 (25,7%)	21 (27,3%)
50–59	35 (33,3%)	29 (37,7%)
60–69	22 (21%)	15 (19,5%)
70–79	15 (14,3%)	7 (9%)

Критерий Пирсона 0,225312; p = 0,893.



Рисунок 1. Предоперационная разметка. Больная К. Расположение опухоли на границе верхних квадрантов левой молочной железы.

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту ($p = 0,893$), наибольшее число больных было в возрасте от 50 до 59 лет. Распределение больных в группах сравнения по стадии заболевания представлено в табл. 2.

Анализируемые группы были сопоставимы по стадиям заболевания ($p = 0,638748$), преобладали больные с I стадией заболевания. Распределение больных в группах сравнения в зависимости от биологических подтипов опухоли отражено в табл. 3.

Группы сравнения были сопоставимы по биологическим подтипам ($p = 0,973$). Большинство пациентов имели люминальный А подтип опухоли по данным иммуногистохимического исследования.

Больные поступали на хирургическое лечение в Самарский областной клинический онкологический диспансер. Больным основной группы проводилась дооперационная разметка в зависимости от локализации опухоли. Пример дооперационной разметки при расположении опухоли на границе верхних квадрантов молочной железы представлен на рис. 1.

Полученные результаты и их обсуждение

Нами проведена оценка ближайших результатов хирургического лечения больных с диагнозом РМЖ (табл. 4).

Оценивая ближайшие результаты хирургического лечения больных групп сравнения, можно сказать что время операции, интраоперационная кровопотеря, послеоперационный койко-день и лимфоррея в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной ($p = 0,000$).

После выполнения операции в зависимости от стадии заболевания и биологического подтипа опухоли больным групп сравнения назначалось дальнейшее лечение. Распределение больных в группах сравнения в зависимости от вида адъювантного лечения представлено в табл. 5.

Таблица 2
Распределение больных в группах сравнения по стадии заболевания

TNM, стадия	Контрольная группа, n = 105	Основная группа, n = 77
T1N0M0 (I стадия)	49 (46,7%)	40 (51,9%)
T2N0M0 (IIA стадия)	39 (37,1%)	31 (40,3%)
T1N1M0 (IIA стадия)	10 (9,5%)	4 (5,1%)
T2N1M0 (IIB стадия)	7 (6,7%)	2 (2,7%)

Критерий Пирсона 0,220384; $p = 0,638748$.

Таблица 3
Распределение больных в группах сравнения по биологическим подтипам опухоли

Биологический подтип	Контрольная группа, n = 105	Основная группа, n = 77
Люминальный А	73 (69,5%)	51 (66,2%)
Люминальный В	19 (18,1%)	15 (19,5%)
HER2-положительный (не люминальный)	10 (9,5%)	9 (11,7%)
Базальноподобный	3 (2,9%)	2 (2,6%)

Критерий Пирсона 1,397499; $p = 0,973$.

Таблица 4
Ближайшие результаты хирургического лечения в группах сравнения

Исследуемый показатель	Контрольная группа, n = 105	Основная группа, n = 77
Время операции	75,3 ± 16,8	55,6 ± 17,3
Кровопотеря, мл	50,6 ± 15,3	30,8 ± 10,9
Послеоперационный койко-день	17,1 ± 3,7	14,0 ± 2,4
Послеоперационная лимфоррея	14,5 ± 4,5	10,0 ± 3,1

Таблица 5
Распределение больных в группах сравнения по характеру адъювантного лечения

Вид лечения	Контрольная групп, n = 105	Основная группа, n = 77
Химиотерапия	30 (28,6%)	27 (35,1%)
Лучевая терапия	17 (16,2%)	77 (100%)
Гормонотерапия	75 (71,4%)	50 (64,9%)

Из представленной таблицы видно, что у всех больных основной группы обязательной частью комбинированного лечения являлось выполнение лучевой терапии.

Нами оценивались безрецидивная и общая выживаемость у больных в группах сравнения. Безрецидивная выживаемость представлена на рис. 2.

Одногодичная безрецидивная выживаемость составила в контрольной группе 98%, в основной 96%

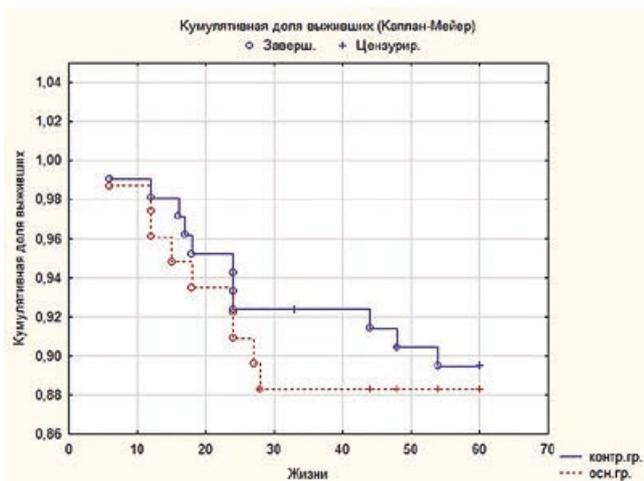


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость у больных в группах сравнения (Каплан — Мейер).

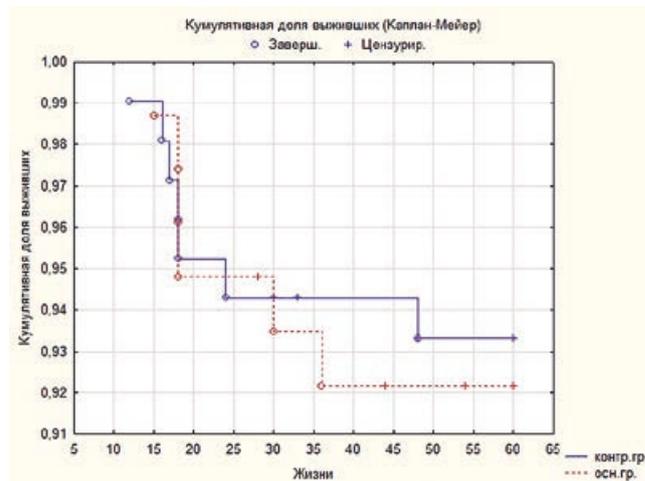


Рисунок 3. Общая выживаемость у больных в группах сравнения (Каплан — Мейер).

Таблица 6
Показатели качества жизни после операции у больных групп сравнения

Шкала качества жизни	Контрольная группа, n = 105	Основная группа, n = 77
Шкала физического состояния	63,6 ± 28,2	71,4 ± 15,8
Шкала социального функционирования	47,3 ± 21,6	84,2 ± 13,0
Шкала психологического здоровья	39,3 ± 17,7	73,3 ± 14,7
Переходный момент здоровья, оцененный самостоятельно	59,1 ± 25,7	75,0 ± 15,8

соответственно. Кривые безрецидивной выживаемости в группах сравнения различались статистически незначимо (статистика логрангового критерия равна $-1,81$; $p = 0,07$).

Общая выживаемость у больных групп сравнения представлена на рис. 3.

Пятилетняя выживаемость в основной и контрольной группах составила 91,1 и 93,3% соответственно. Из рисунка видно, что общая выживаемость в основной группе значимо не отличалась от контрольной (статистика логрангового критерия равна $-2,43$; $p = 0,000$).

В работе использовался опросник MOS SF-36. Оценка качества жизни проводилась через три месяца после окончания специального лечения. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. Оценка качества жизни у больных групп сравнения представлена в табл. 6.

Из таблицы видно, что качество жизни у больных после радикальных резекций по шкале социального функционирования, шкале психологического здоровья

и оцененному переходному моменту было выше, чем у больных после мастэктомии. Разница была статистически значима ($p = 0,000$).

Выводы

Выполнение радикальных резекций не приводит к ухудшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с диагнозом РМЖ в сравнении с группой пациентов, которым выполнялась мастэктомия, что дает возможность получить хороший эстетический результат и позволяет, не снижая социальной активности больных, улучшить качество жизни в сравнении с группой пациентов, которым выполнялась мастэктомия. Более значимые эстетические результаты, полученные после радикальных резекций, требуют дальнейшего совершенствования и освоения новых методик.

Список литературы

1. Song D., Slater K., Papsdorf M., et al. Autologous breast reconstruction in women older than 65 years versus women younger than 65 years: a multi-center analysis. *Ann Plast Surg.* 2016; 76: 155–163.
2. Butz D.R., Lapin B., Yao K., et al. Advanced age is a predictor of 30-day complications after autologous but not implant-based postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135: 253e–261e.
3. Alderman A., Gutowski K., Ahuja A., et al; Postmastectomy Expander / Implant Breast Reconstruction Guideline Work Group. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expander and implants. *Plast Surg.* 2014; 1 34: 648e–655e.
4. Wani S.A., Rabah S.M., Alfadil S., et al. Efficacy of communication amongst staff members at plastic and reconstructive surgery section using smartphone and mobile WhatsApp. *Indian J. Plast Surg* 2013; 46: 502–5.



К вопросу о ранней диагностике процессов интратекального синтеза при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии у детей

И. А. Джаныбекова, к.м.н., преподаватель

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

On early diagnostics of intrathecal synthesis of acute lymphoblastic leukemia and neuroleukemia in children

I. A. Djanybekova

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

Резюме

Интратекальный синтез (ИТС) — важное звено патогенеза острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ), нейролейкемии (НЛ) у детей. Поэтому нами была предпринята попытка уловить и оценить степень ИТС у детей с ОЛЛ и НЛ при изучении состояния ГЭБ. Наша методика исследования ГЭБ и СМЖ оказалась равноценной изотопам и нейронспецифическим белкам. Исследованные показатели — ИП (концентрации общего белка-ОБ, альбумина-А и глобулинов-Г, суммарного α-аминоазота-Ам и отдельных нейроактивных аминокислот [глутаминовой кислоты — ГлуК и глутамин — Глу] в СМЖ и сыворотке [S] крови) при ОЛЛ (статус СТ-ЦНС-1): острый период — ОП, ремиссия — Рм, КМ-рецидив и развившейся НЛ: доклинический и клинический варианты (СТ-ЦНС-3), инициальной НЛ у детей (СТ-ЦНС-6), а также концентрационные коэффициенты (К) СМЖ/S для А, Ам, ГлуК и Глу в различные периоды ОЛЛ (СТ-ЦНС-1) и при осложнении НЛ (СТ-ЦНС-3,—6) у детей. ИТС имел место уже в ОП, т.е. в начале заболевания, указывая на оккультную НЛ (ОНЛ), даже на фоне глубокой иммунодепрессии в ЦНС во все периоды заболевания во время проведения высокодозовой терапии по немецкому протоколу ВФМ-90 нарастал по мере удлинения Рм из года в год (что характеризует, видимо, химический менингизм).

Ключевые слова: интратекальный синтез, гематоэнцефалический барьер, цереброспинальная жидкость, острая лимфобластная лейкемия, нейролейкемия, дети.

Summary

Intrathecal synthesis (ITS) during acute lymphoblastic leukemia (ALL) and neuroleukemia (NL) in children is very important. Therefore, we try catch and assess degree of ITS in children with ALL and NL at time of investigation, condition of blood-brain barrier (BBB). Our method's investigation of BBB and cerebrospinal fluid (CSF) are as radioactive nuclide and neurospecific proteins researches. Research's parameters — RP (protein, albumin, globulines, aminonitrogen, neuroactive aminoacids — glutamic acid, glutamine in CSF and serum [S] of blood). During ALL (status CNS-1): acute period — AP, remission — Rm, recurrence and NL: preclinical and clinical variants NL (CNS-3), initial NL in children (CNS-6). Concentration's gradients CSF/S for albumin, aminonitrogen, glutamic acid, glutamine in ALL, NL were determine. ITS have place in all periods ALL from AP indicated occult NL (ONL) and in deep immunodepression periods in CNS during high dose BFM-90 Protocol (Germany) therapy, increasing accordingly remission from year to years (due chemical meningitis).

Key words: intrathecal synthesis, blood-brain barrier, cerebrospinal fluid, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia, children.

Введение

Острые лейкемии (ОЛ) на сегодня составляют более 30% всех опухолей у детей до 15 лет. Причем более 80% всех лейкозов у детей имеют лимфоидное происхождение (ОЛЛ). Распространенность острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) — 3,2–4,7 на 100 тысяч детей: дети раннего дошкольного возраста составляют 70–75% всех заболевших (1–2% до одного года, 20–25% старше 10 лет). Современное протокольное (Рт) лечение позволяет добиваться хороших исходов по выживаемости, сопоставимых с данными зарубежных исследований.

Современные подходы к терапии НЛ — резервуар Оммайя и др. не позволили улучшить результаты лечения НЛ.

Германская Рт-терапия ВФМ, в том числе ВФМ-90, позволила получить хорошие результаты при вос-

произведении в других странах, в том числе России. В настоящее время существуют уже модифицированные программы лечения, которые, несмотря на снижение токсичности, также имеют высокие параметры излечения, что говорит о качестве его составления российскими учеными-исследователями. [1, 2]

Цель исследования: изучение и оценка интратекального синтеза (ИТС) при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ) у детей в динамике наблюдения заболевания и лечения и определение его предикторной диагностической и прогностической значимости.

Материалы и методы исследования

В представленной работе нами пролечены, обследованы, проанали-

зированы 103 пациента с ОЛЛ и НЛ (в возрасте от 3 до 18 лет), которым проведены германская Рт-терапия ВФМ-90 и стандартные курсы полихимиотерапии (СПХТ) в Национальном центре здоровья детей (НЦЗД) РАН. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в клинике и на настоящее исследование получено.

В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с ремиссией ОЛЛ (53 ребенка) и НЛ (19 детей). В процессе наблюдения дети переходили из одной группы в другие по мере протекания заболевания. ОЛЛ, НЛ, наблюдались нами с разделением по вариантам: инициальный — ИНЛ, доклинический — ДНЛ, клинический — КНЛ. Пациенты на Рт-ВФМ-лечении распределялись на три группы риска — 1) стандартного риска (SRG),

2) промежуточного риска (ImRG) и 3) высокого риска (HRG) и по статусу ЦНС: ЦНС-1: острый период — ОП, ремиссия — Рм, костномозговой рецидив — КМР, Рц, при НЛ — ЦНС-3: ДНЛ, КНЛ, ЦНС-6: ИНЛ у детей согласно критериям немецкого оригинального Pt.

Биохимические (БХ) методы исследования. Были изучены концентрации (Кц) общего белка (ОБ), альбумина (А), глобулинов (Г), α -аминоазота (α -Ам), глутаминовой кислоты (ГлуК) и глутамина (Глу) в СМЖ и сыворотке (S) крови,

N-ацетилнейраминаовой кислоты (НАНК) в СМЖ. Проницаемость ГЭБ оценивалась нами на основании вычисления концентрационных градиентов (К, КцГр) СМЖ/S для А (КА), К α -Ам, КГлуК и КГлу. Использовались реактивы фирм Berhinger (ФРГ), Sigma (США). Определения проводены на спектрофотометре Atom (Швеция), СФ-15а (Россия).

СМЖ брали у больных во время проведения контрольных люмбальных пункций (LP), одновременно интратекально вводили препараты (1 — метотрексат — МТХ или в сочетании 2 — МТХ и цитозин-арабинозид — ага-С или 3 — МТХ, ага-С плюс преднизолон-ПРЕД/дексаметазон-ДЕХА) с профилактической и лечебной целями. Венозную кровь брали натощак в день проведения LP из крупных магистральных сосудов или из катетера в подключичной вене перед введением препаратов.

Все определения проводились как минимум в трех параллельных пробах, а средние значения были использованы для статистической обработки результатов. Определение каждого БХ показателя проведено в динамике заболевания: в разные периоды ОЛЛ от 1 до 5 раз, при осложнении ОЛЛ НЛ — от 1 до 12 раз (1 621 образец СМЖ, 834 образца S; всего 2455 образцов).

Оценка всех полученных результатов проведена в сравнении с группой детей с ОЛЛ, находящихся в ремиссии, а также с нормативами, принятыми в литературе для здоровых детей. При проведении каждой серии исследований ис-

пользованы контрольные сыворотки (Precinorm S, Precinorm G, Precinorm U — Berhinger, ФРГ). Все результаты обработаны статистически на компьютере пакетом программ Statistica.

Результаты

Так, в остром периоде (ОП) ДНЛ ОБ СМЖ достоверно составлял $0,51 \pm 0,04$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,56 \pm 0,11$ (0,31) ($p < 0,01$), А СМЖ — $0,26 \pm 0,03$ (0,09), в Рм $0,27 \pm 0,02$ (0,05), Г СМЖ — $0,25 \pm 0,04$ (0,14), в Рм $0,29 \pm 0,07$ (0,02) ($p < 0,01$), Ам $2,23 \pm 0,34$ (0,8), в Рм $1,9 \pm 0,19$ (0,5), подостром периоде (ПОП) $2,7 \pm 0,05$ (1,0) ($p < 0,01$) — характеризуя нейротоксичность (НТ) на уровне ЦНС, ГлуК СМЖ $78,7 \pm 8,42$ (24,7) ($p < 0,05$), в Рм $32,1 \pm 13,4$ (23,3), Глу СМЖ $656,2 \pm 9,3$ (92,3), в Рм $563,5 \pm 42,0$ (72,7), НАНК СМЖ $66,2 \pm 5,2$ (11,7) ($p < 0,01$), в Рм $40,3 \pm 3,5$ (6,1), в отдельных случаях оказываясь повышенным до 82,0 мг/л, не констатируя Рм, хотя общепринятый анализ СМЖ соответствовал Рм по данным цитоза (Ц), Г $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), т.е. при двухкомпонентной интратекальной терапии (2К-ИТТ) не всегда и не у всех пациентов происходит снижение и нормализация ИП-ОБ СМЖ. Наоборот, даже повышается почти в два раза при нормализации цитоза (Ц). Получается, что Ц не всегда отражает Рм. Однако в ПОП, который выделен нами впервые по ИП, ОБ-А СМЖ повышается в отдельных случаях, видимо, как эквивалент нейротоксичности на БХ уровне без клиники и, возможно, при разрушении бластов. Получается, что если этого эффекта нет, значит санировался только ликвор, а до опухолевого очага (НЛ очага) терапия, скорее всего, не достигла. Видимо, этим объясняются такие случаи, когда кажется все хорошо, на фоне видимого благополучия СМЖ санировалась быстро, ИТТ поэтому короткая (1–2 LP), но НЛ возвращается вновь и быстро. Конечно, бывают случаи, когда СМЖ saniруется быстро, и Рм продолжается долго до общего рецидива (КМРц). Это, видимо, случаи

транзиторного бластного Ц. Как правило, Рц комбинированный — костномозговой и нейролейкемический (Рц = КМР + НЛРц). НЛ-очаг «сидит» долго и, хоть и микро-, все равно проявляется и дает о себе знать. Поэтому, на наш взгляд, лечение наночастицами и нанотехнологиями представляется нам перспективным, так как они проникают через ГЭБ и могут помочь минимизировать число люмбальных пункций (LP) и, возможно, могут санировать СМЖ без LP, так как при частых LP происходит склерозирование места LP, оболочек спинного мозга. Резервуар Оммаи — очень сложный и травматичный метод лечения для пациентов. Может быть, нанопрофилактика-НЛ и нанолечение-НЛ станут новыми перспективными и высокоэффективными подходами в эволюции терапии НЛ. Только ГлуК ОП была выше нормы на фоне проводимого лечения.

При КНЛ ОП имел ОБ-СМЖ $0,73 \pm 0,05$ (0,17) ($p < 0,001$), в Рм $0,27 \pm 0,02$ (0,15), А-СМЖ $0,31 \pm 0,02$ (0,08) ($p < 0,05$), в Рм $0,26 \pm 0,02$ (0,06), Г СМЖ $0,42 \pm 0,05$ (0,17) ($p < 0,01$), в Рм $0,17 \pm 0,02$ (0,05), Ам $4,4 \pm 0,5$ (1,7) ($p < 0,001$), в Рм $2,3 \pm 0,2$ (0,8), ПОП у отдельных пациентов до 6,03, характеризуя НТ на уровне ЦНС, ГлуК СМЖ $95,2 \pm 12,6$ (30,4) ($p < 0,001$), в Рм $152,32$, Глу СМЖ $717,0 \pm 50,9$ (160,8) ($p < 0,01$), в Рм $291,5$, НАНК СМЖ $111,5 \pm 13,1$ (22,7) ($p < 0,001$), в Рм $52,5 \pm 1,2$ (2,0), в отдельных случаях до 121,8 мг/л, не констатируя Рм, хотя общепринятый анализ СМЖ соответствовал Рм по данным Ц, Г $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), т.е. 3К-ИТТ всегда и у всех пациентов снижает ИП СМЖ. Также преобладают процессы возбуждения над торможением на фоне проводимого лечения.

При ИНЛ ОП имел ОБ СМЖ $1,0 \pm 0,05$ (0,16) ($p < 0,01$), в Рм $0,41 \pm 0,05$ (0,1), А $0,36 \pm 0,02$ (0,05), в Рм $0,3 \pm 0,04$ (0,1), Г $0,26 \pm 0,03$ (0,15) ($p < 0,05$), в Рм $0,11 \pm 0,02$ (0,05), Ам $1,83 \pm 0,2$ (0,5), в Рм $3,7 \pm 0,5$ (1,1) ($p < 0,001$) (несмотря на Ц-Рм, высокодозовый ВД I-Pt отражается на БХ СМЖ как НТ), ПОП

3,1 ± 0,2 (0,5) (p < 0,001) — характеру НТ на уровне ЦНС, что, возможно, указывает на необходимость и адекватность в сопроводительной терапии (СТ) подключения дезинтоксикационной опции перорально или инфузионно), НАНК СМЖ 173,6 ± 6,4 (9,0) (p < 0,001), в Рм 67,0 ± 31,0 (43,8), в отдельных случаях до 98,0 мг/л, не констатируя Рм, хотя общепринятый анализ СМЖ соответствовал Рм по данным Ц, Г 0,26 ± 0,03 (0,15) (p < 0,05), в Рм 0,11 ± 0,02 (0,05), т. е. ЗК-ИТТ практически у большинства пациентов снижает ИП-СМЖ.

Концентрации ИП характеризовали только НЛ, однако в динамике наблюдения ИП нарастают. Возможно, это происходит в результате изменения показателей проницаемости ПП ГЭБ и (или) ИТС. КцГд все время находились на верхней границе нормы, напоминая состояние «незрелости» ГЭБ как в период новорожденности. НАНК СМЖ характеризовал статистически достоверно ИТС (r = 0,99; p < 0,001).

Ц не всегда соответствует тяжести болезни. При невысоком Ц возможны большие величины НАНК, которые изначально оказываются повышенными в ОП, не всегда возвращаясь к норме и первоначальным показателям в Рм. (рис. 1)

Сравнение величин ОБ-А-Г СМЖ выявило следующие тенденции (рис. 2). Так, в ОП-ОЛЛ ОБ-А-Г СМЖ были в пределах нормальных (N) величин. В ОП-ИНЛ макс. повышение (↑) ОБ, А — на верхней границе нормы (N), Г ↑ как в Р-ОЛЛ, ДНЛ-ОП-Р. В ПОП-ИНЛ ОБ значительно снижался (↓), но не до N, а до ДНЛ-ОП, А максимально (макс.) ↑, Г макс. ↓. ПОП-ИНЛ приходится на макс. высокодозовое (ВД) лечение (Л), этим, видимо, и объясняются макс. изменения в ИП: А (КА) косвенно свидетельствует о макс. повышенной проницаемости (П) ГЭБ на протяжении всех периодов заболевания и Л. Минимальные (мин.) величины Г-ПОП-Р-ИНЛ также предполагают макс. состояние иммуносупрессии (ИС). Напряженность обмена веществ, П ГЭБ, иммуносупрессия

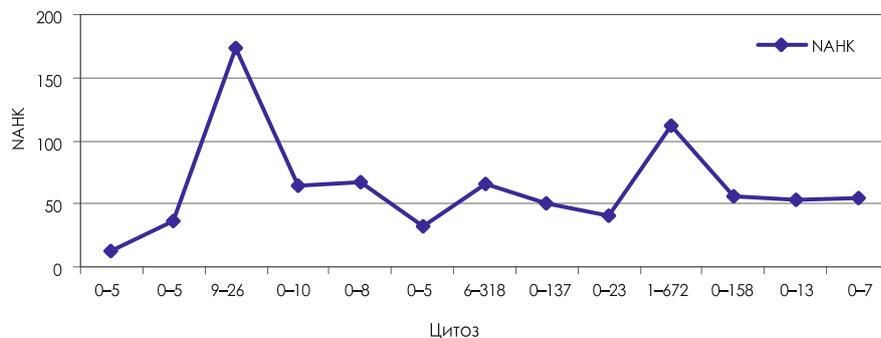


Рисунок 1. Концентрация N-ацетилнейраминавой кислоты (НАНК) и цитоз СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейрорлейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость ЦСЖ).

ЦНС идет параллельно и ИС на системном уровне. Этот период Л, как известно, считается критическим в Рт-BFM, даже в модифицированных вариантах, сопровождается высоким риском инфекций, ранней летальности. Р-ИНЛ — дальнейшее ↓ ОБ-А-Г СМЖ до N. Это ранняя легкодостижимая Р в 98% случаев, но, как правило, нестойкая. Наши ИП также указывают на состояние Р. В случаях Рт-BFM — это стойкая Р, так как встречаемость НЛ составила только 2,4% в катамнезе на нашем Рт-BFM и согласуется с литературными данными согласно оригинальных немецких Рт.

Р-ОЛЛ — ↑ ОБ-Г, ↓ А СМЖ. ↑ ОБ-Г можно расценивать, скорее всего, как активность ИП, возможно, химически индуцированное воспаление, так как ЗК-ИТТ продолжается и в Р-ОЛЛ. N П ГЭБ — N состояние (С) ГЭБ.

ОП-ДНЛ — ↑ ОБ-А-Г СМЖ, более выраженное ОБ-Г СМЖ, что говорит об общей тенденции ОБ-Г СМЖ и о значимости ОБ СМЖ, на основании чего можно предполагать о протекании иммунных процессов (ИммПр).

ПОП-ДНЛ — ↑ А СМЖ, более выраженное, чем в ОП-ДНЛ и равноценное ОП-КНЛ, Р-ИНЛ, на основании вышеизложенного можно думать об активности процесса как в ОП-КНЛ, Р-ИНЛ, что предполагает и активную тактику Л (учащение, усиление ИТТ). Т. е., несмотря на отсутствие клиники, ЗК-ИТТ оправдана. ↑ А СМЖ в ПОП-ДНЛ — ↑ П ГЭБ на фоне ЗК-ИТТ, включающей применение цитостатиков (ЦС).

Р-ДНЛ — ↑ ОБ выше, чем в ОП-ПОП-ДНЛ, ПОП-ИНЛ, аналогично ПОП-КНЛ, КМР, т. е. Р-ДНЛ не всегда полная, несмотря на N Ц, хотя это может быть и реакция мозговых оболочек на проведенное Л (химические раздражители — ЦС). А СМЖ — в пределах N границ, без отчетливой тенденции к снижению. Г СМЖ ↑ по сравнению с ПОП-ДНЛ и даже выше, чем в ОП-ДНЛ, что также можно расценивать как неполную Р. Таким образом, ИП могут дифференцировать патологический (НЛ) Ц от реактивного. Отмечалась нарастающая динамика ИП с каждым последующим Рц-ДНЛ.

ОП-КНЛ — ↑ ОБ-Г-А-СМЖ, более выраженное ↑ ОБ-Г СМЖ, ↑ ОБ (второй пик после ИНЛ) — Г (также второй пик после ИНЛ) — А (как Р-ИНЛ) — СМЖ. Так как случаи КНЛ мы наблюдали только после ПХТ, то это еще раз подтверждает эффективность Рт-BFM, ВД I Рт, высокой частоты ИТТ, особенно при ИНЛ, МТХ-Рт.

ПОП-КНЛ — ОБ-Г-СМЖ ↓: ОБ до уровня Р-ДНЛ, Г — до Р-ОЛЛ, а А ↑ постепенно от Р-ДНЛ к ОП-КНЛ и ПОП-КНЛ. Таким образом, ЗК-ИТТ ↓ ОБ-Г-СМЖ, но не до N, не до Р-ОЛЛ, а до ОБ-Р-ДНЛ (неполная Р с ХР), Г-ОП-ИНЛ (идет ИТС). ПОП-ДНЛ-КНЛ выделен нами впервые и это «подвыделение» оправданно, что подтверждают ИП. Кроме того, внутри стандартных Рт групп возможно проведение министрификации для выявления пациентов с ↑ИП. Даже ↑ ОБ-СМЖ в любой из периодов заболевания, особенно в Р-ОЛЛ-НЛ, может быть индикатором НЛ.

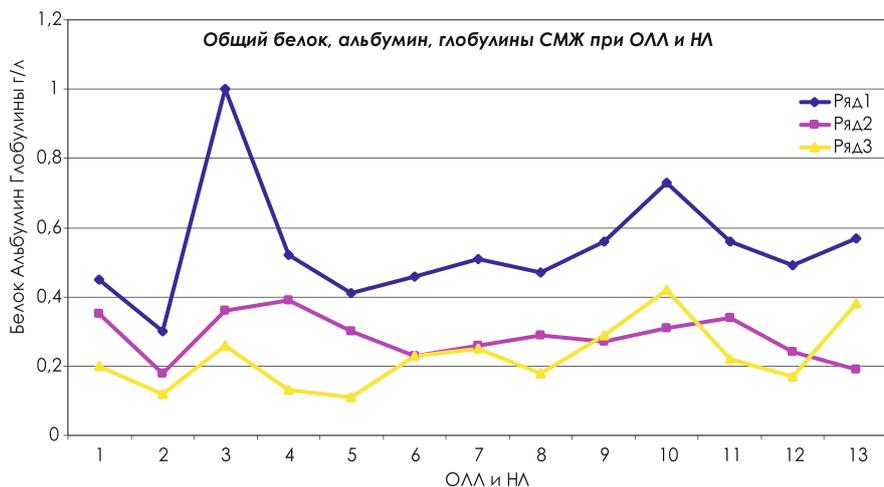


Рисунок 2. Концентрации общего белка, альбумина и глобулинов СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость ЦСЖ).

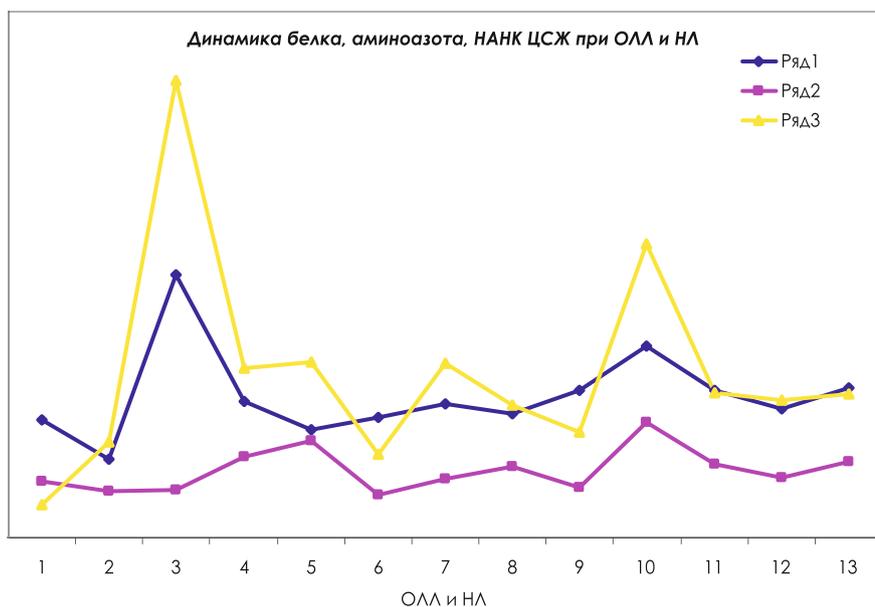


Рисунок 3. Концентрации общего белка, суммарного а-аминоазота, N-ацетилнейраминамовой кислоты (НАНК) СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейролейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость — ЦСЖ): 1 — норма, 2 — острый период ОЛЛ, 3 — инициальная НЛ — острый период, 4 — инициальная НЛ — подострый период, 5 — инициальная НЛ — ремиссия, 6 — ремиссия ОЛЛ, 7 — доклиническая НЛ — острый период, 8 — доклиническая НЛ — подострый период, 9 — доклиническая НЛ — ремиссия, 10 — клиническая НЛ — острый период, 11 — клиническая НЛ — подострый период, 12 — клиническая НЛ — ремиссия, 13 — костномозговой рецидив ОЛЛ.

Р-КНЛ — ↓ ОБ-Г-А-СМЖ: ОБ (ОП ДНЛ) — Г (ПОП ДНЛ) — А (ОП-ДНЛ) — СМЖ, что также свидетельствует о наступлении состояния неполной Р. На БХ формате это значит, что наступает вновь состояние ДНЛ — НЛ без клиники, но с возможным продолжением опять в КНЛ. Нами было отмечено, что каждый последующий КНЛ-Рц сопровождается усилением, дополнением неврологической клиники (НеврК) и нарастанием ИП-СМЖ.

КМР — ↑ ОБ-Г-СМЖ: ↑ ОБ (до уровня ПОП КНЛ) — Г (почти до уровня ОП КНЛ) — СМЖ. КМР — можно расценивать по ИП как достаточно активный процесс даже в пределах ЦНС, хотя и без НеврК.

ПОП-НЛ, возможно, является ключевым звеном в определении Л-НЛ. ЗК-ИТТ, и учащение числа ЛП купирует процесс. НЛ, 2К-ИТТ и 2LP не всегда позволяют добиться продолжительной Р.

Сравнение величин ОБ и НАНК СМЖ выявило одинаковую тенденцию к увеличению при ИНЛ-ОП, ДНЛ-ОП, КНЛ-ОП. Однако более выраженная тенденция к увеличению НАНК отмечалась при них. Несмотря на значительное снижение ОБ СМЖ к ИНЛ-Р, НАНК после значительного уменьшения в ПОП имела тенденцию к повышению в Р-ИНЛ.

В Р-ОЛЛ ОБ-СМЖ постепенно увеличивался, а НАНК-СМЖ значительно снижался до уровня ОП-ОЛЛ (начало заболевания). Это можно расценивать как полную Р-ОЛЛ по НАНК, но повышенные значения ОБ-СМЖ свидетельствуют о реакции мозговых оболочек на проводимую терапию (химическое раздражение).

При КМР более выражена тенденция к повышению ОБ, а не НАНК, т.е. при КМР преобладают процессы общего рецидива, а не НЛ, что еще раз подтверждает возможность получения стойкой Р-НЛ на Pt-BFM-лечении (рис. 3).

Сравнение величин Г и НАНК СМЖ показало снижение Г в ОП-ОЛЛ, ОП-ИНЛ (рис. 4). Р-ОЛЛ характеризовалась нормальными значениями Г-СМЖ. Во все остальные периоды происходило повышение Г-СМЖ.

В ПОП-ИНЛ происходило значительное увеличение Г-СМЖ более чем в два раза и в Р-ИНЛ далее более чем в три раза. Однако после МТХ Pt Р-ОЛЛ наступала полная, по данным Г-НАНК-СМЖ. Причем тенденция увеличению происходила одновременно и по параметрам НАНК, и по Г-СМЖ. НАНК-СМЖ давала очень резкие подъемы более чем в 10 раз, тогда как Г-СМЖ резко снижались на фоне проводимого ВД лечения, характеризуя глубокую иммунодепрессию не только на системном уровне, но и на уровне ЦНС, СМЖ.

ОП-ДНЛ характеризовался пиком НАНК-СМЖ, увеличением Г-СМЖ. ПОП-ДНЛ — снижение НАНК, увеличение Г (НЛ купируется, а иммунные процессы имеют место).

ОП-КНЛ — увеличение НАНК-Г-СМЖ более чем при ДНЛ, в ПОП происходит снижение до величин бо-

лее высоких, чем при ДНЛ, но менее чем при ИНЛ, имея более торпидное течение к Р-КНЛ и увеличиваясь к КМР. На основании этого можно предполагать, что НАНК и IgG будут иметь одинаковую динамику развития, что требует, однако, дальнейших исследований. Но НАНК более доступна для широкой практики (рис. 4).

ИНЛ показала, что, несмотря на очень активный процесс, она купируется Рт-ВФМ. ДНЛ как предиктор КНЛ имеет иммунные механизмы патогенеза, которые постепенно нивелируются проводимым ВД лечением, лейкомический индикатор НЛ (НАНК) не возвращается к норме и величинам ОП-ОЛЛ. Лечение КНЛ (имеет менее высокие величины НАНК-Г-СМЖ по сравнению с ИНЛ) дает снижение только до уровня ИНЛ-ПОП, ДНЛ-ОП. К КМР идет дальнейшее постепенное увеличение НАНК-Г-СМЖ, более Ам-СМЖ, который характеризует нарастание интоксикации (И = Т — токсичности) организма. Такая Т наблюдается в ОП-КНЛ и КМР. То есть ОП-КНЛ, несмотря на отсутствие КМР и наличие только локального НЛ, равноценен КМР по величинам Ам. Немного ниже значения Ам в ОП-ИНЛ, но следует учитывать, что эти значения получены на фоне проводимого лечения Рт-ВФМ с элементами сопроводительной терапии.

Интересна динамика ОБ и Г-СМЖ: в общем она совпадала. ПОП-Р-ИНЛ — имели более значительное снижение ОБ, чем Г, и более значительное повышение Г к КМР, чем ОБ, что, скорее всего, характеризует иммунные процессы, происходящие в ЦНС.

А индекс характеризует прочность ГЭБ на протяжении всего заболевания, несмотря на периодическое повышение проницаемости ГЭБ для более мелких молекул как аминокислоты.

Заключение

Таким образом, первоначальные исследования (Исс) ОЛЛ, НЛ, согласно литературным данным, касались клеток, в основном их абсолютного

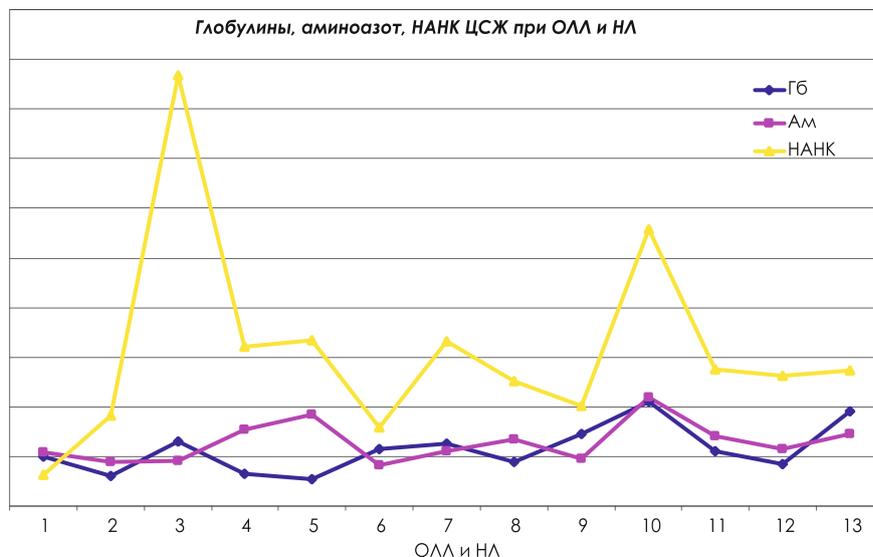


Рисунок 4. Концентрации глобулинов, суммарного а-аминоазота, N-ацетилнейраминовой кислоты (НАНК) СМЖ при острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и нейрорлейкемии (НЛ) у детей (спинномозговая жидкость СМЖ = цереброспинальная жидкость — ЦСЖ); 1 — норма, 2 — острый период ОЛЛ, 3 — инициальная НЛ — острый период, 4 — инициальная НЛ — подострый период, 5 — инициальная НЛ — ремиссия, 6 — ремиссия ОЛЛ, 7 — доклиническая НЛ — острый период, 8 — доклиническая НЛ — подострый период, 9 — доклиническая НЛ — ремиссия, 10 — клиническая НЛ — острый период, 11 — клиническая НЛ — подострый период, 12 — клиническая НЛ — ремиссия, 13 — костномозговой рецидив ОЛЛ.

количества. Когда стало ясно, что не всегда и не столько количество клеток определяет клинику и течение, прогноз заболевания, то пристальное внимание исследователей в течение десятилетия прошлого века (80–90-е года прошлого века) было обращено на иммунные процессы в пределах ЦНС. Исследовались разные звенья иммунитета ЦНС разными исследователями [1, 2, 3], но специфических изменений найдено не было. В конце концов, они снова остановились на клетках, но уже специфических — бластах на фоне низкого Ц. Был сделан вывод, что даже наличие единичных бластов в СМЖ может свидетельствовать о НЛ, но возможны случаи, когда НЛ процесс настолько глубоко, тогда бласты невозможно определить на протяжении заболевания, они могут появиться только на терминальном этапе ОЛЛ [4, 5]. Международные Рт учитывают Ц, значит, на него можно ориентироваться в большинстве случаев, тем более исходы у них хорошие, так как они всегда с самого начала учитывают оккультную НЛ (ОНЛ), и все стратегии и тактики построены с учетом ОНЛ у всех больных.

Сама по себе методика определения бластов трудоемка и не всегда доступна в широкой практике. Поэтому мы обратили внимание на работу с сиаловой кислотой СМЖ [7]. К сожалению, это единичное исследование.

Обобщая приведенные выше результаты поиска диагностических критериев НЛ многими авторами, следует отметить, что до настоящего времени наиболее распространенным методом диагностики НЛ является исследование Ц СМЖ. В то же время использование БХ-методов в диагностике различных форм НЛ представляется нам более целесообразным, так как не требует дорогостоящего оборудования, специальных условий и секундинутности определения. Все авторы, исследовавшие различные БХ показатели СМЖ, приходят к выводу, что определяемые ими вещества (IgG, ферритин, фибронектин, β -2-микроглобулин, лизоцим и лактоферрин, фосфолипиды мембран и вещества, подобные тромбопластину и др.) не являются строго специфичными в отношении лейкомического поражения ЦНС, так как обнаруженные изменения отражают лишь определенные патогенетические звенья происходящих метаболических процессов [8–18].

Список литературы

1. Румянцев А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. Вопросы гематологии / онкологии и иммунологии в педиатрии.— 2015.— № 2.— С. 5–15.
2. Карачунский А. И., Румянцева Ю. В., Румянцев А. Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // Вопросы гемат/онкол. и иммун. в педиатр.— 2011.— № 2.— С. 15–32.
3. Озеров С. С., Мельников А. В., Самодик А. Е., Терещенко Г. В., Кумирова Э. В., Мякова Н. В., Грачев Н. С., Желудкова О. Г. Резервуар Оммаи для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история издания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии им. Дм. Рогачева Минздрава России. Вопросы гематологии / онкологии и иммунологии в педиатрии.— 2015.— № 4.— С. 5–9.
4. Magennis H., Markey G., Alexander HD, Morris T. Leukemic / lymphoma cells in cerebrospinal fluid // J Clin Pathol.— 1983.— Vol. 36 (5).— P. 606.
5. Mahmoud H., Rivera G., Hancock M. et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia // N. Engl. J. Med.— 1993.— Vol. 329.— P. 314–319.
6. Rautonen J. Elevated cerebrospinal fluid leukocyte count and protein concentration at diagnosis: independent risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia // Blut.— 1988.— Vol. (1ss)56 (6).— P. 265–268.
7. Asami T., Tanaka A., Asami K., Sakai K. Use of cerebrospinal fluid sialic acid to diagnose and monitor CNS leukemia // Acta med. et biol.— 1986.— Vol. 34 (3).— P. 85–92.
8. Crivii S. M., Neamty S., Bocsan G. Neuroimmunitary profile estimation in cerebrospinal fluid and its importance in childhood acute lymphoblastic leukemia // Arch. Geschwulstforsch.— 1989.— Vol. 59 (3).— P. 199–204.
9. Marra R., Pagano L., Storti S. et al. Cerebrospinal fluid protein findings during prophylaxis and treatment of neuromeningitis in leukemic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1987.— Vol. 47.— P. 765–769.
10. Lastowska M. Adenosine deaminase activity in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia // Acta Haematol. Pol.— 1989.— Vol. 20 (2).— P. 152–157.
11. Law K. L. et al. Cerebrospinal fluid eosinophilia preceding central nervous system leukemia // Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chin.— 1989.— Vol. 43 (4).— P. 273–276.
12. Mahoney D. H. Jr. et al. Elevated myelin basic protein levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia // J Clin Oncol.— 1984.— Vol. 2 (1).— P. 58–61.
13. Komada Y. et al. Shedding of CD9 antigen into cerebrospinal fluid by acute lymphoblastic leukemia cells // Blood.— 1990.— Vol. 76 (1).— P. 112–116.
14. Koskiniemi M., Rajantie J., Rautonen J. et al. Fibronectin concentration in cerebrospinal fluid reflects early central lymphoblastic leukemia // Leuk Res.— 1990.— Vol. 1ss (14/5).— P. 449–452.
15. O. Hare A. E., Eden O. B., Simpson R. M. et al. Cranial computerized tomography and cerebrospinal fluid procoagulant activity in childhood acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Gematol. oncol.— 1988.— Vol. 5 (2).— P. 103–113.
16. Saggese G., Bertelloni S., Cesaretti G. et al. Variation of immunoreactive parathyroid hormone and calcitonin levels in cerebrospinal fluid of children in various leukaemia stages // Neuroendocrinol. Lett.— 1985.— Vol. 7 (4).— P. 229–234.
17. Vainionpaa L., Ristell L., Zanning M., Risteli J. Carboxyterminal Prepeptide of Type I Procollagen in Cerebrospinal fluid in childhood and in children with Leukemia Undergoing Intrathecal Treatment // Clinical Chemistry.— 1991.— Vol. 37 (8).— P. 1365–1369.
18. Zhang H. Z. et al. Clinical significance of cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin determination in Central nervous system leukemia // Chung. Hua. Nei. Ko. Tsa. Chin.— 1989.— Vol. 28 (5).— P. 262–313.



Программа фонда инфраструктурных и образовательных программ по наномолекулярным методам диагностики меланомы

В Ульяновском государственном педагогическом университете имени И. Н. Ульянова при поддержке Фонда инфраструктурных и образовательных программ запущен проект по обучению наномолекулярным методам диагностики меланомы. Программа повышения квалификации в этой области для врачей и лаборантов разработана в научно-исследовательском центре фундаментальных и прикладных проблем биологии и биотехнологии УЛГПУ под руководством доктора биологических наук, профессора Елены Антоновой.

Меланома — одна из наиболее опасных и агрессивных злокачественных опухолей, она развивается практически бессимптомно, а прогрессирует стремительно с высокой предрасположенностью к метастазированию. По данным ВОЗ, в мире диагностируются 132 тысячи новых случаев меланомы в год. По некоторым данным, каждый час от меланомы погибают шесть человек. В России, по данным 2014 года, один человек из двух тысяч имеет диагноз «меланома», около 12% случаев меланомы заканчивается смертью.

Перспективы лечения рака зависят в первую очередь от того, на какой стадии удалось поставить диагноз. Чем раньше будет обнаружена болезнь, тем больше шансов на успешный исход лечения. Поскольку рак — это генетическая болезнь вследствие возникновения нарушений в структуре генов и не только, то лучший способ диагностики — ранняя и сверхточная диагностика на молекулярно-генетическом уровне. В свою очередь, такой подход к диагностике требует внедрения высоких технологий в практическую медицину.

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биологии и биотехнологии УЛГПУ разработал программу для обучения использованию технологий ДНК-зондов и системы xMAP для диагностики онкологических заболеваний на примере меланомы.

ДНК-зонды — химические структуры длиной до 10 нм, способные связываться с маркерами — специфическими фрагментами

нуклеиновых кислот, присутствующими в раковых клетках. При этом высвобождаются флуорофоры — фрагменты молекулы, способные флуоресцировать. По их свечению и обнаруживают присутствие раковых клеток. Другая технология — xMAP — основана на использовании флуоресцирующих микросфер, несущих на поверхности наноразмерные ДНК-зонды, специфичные к исследуемому маркеру (мультиплексность до 500 маркеров в образце).

Использование ДНК-зондов и технологии xMAP дает возможность поднять диагностику в области онкологии на более высокий уровень достоверности и чувствительности. При этом сама процедура не требует значимых затрат времени и доступна для населения.

Пилотная группа начала двухмесячный курс обучения в рамках этой образовательной программы в УЛГПУ 25 сентября. После завершения учебы ее слушатели приобрели теоретические и практические знания, умения и навыки в области молекулярно-генетической диагностики с использованием методов нанодетекции маркеров в онкологии.

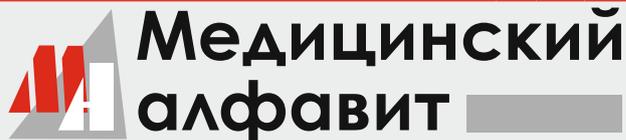


Правила публикации материалов

- Статьи следует высылать по электронной почте в формате MS Word с сопроводительным письмом. Редакция присваивает статье порядковый номер, на основе которого автор получает информацию о прохождении статьи. Статьи учитываются по первому автору.
- ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ должен содержать: а) название статьи; б) инициалы и фамилию автора; в) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности. Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс в верхнем регистре. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, оно указывается однократно. Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BSI (British Standards Institution). В отношении организаций указывается официально принятый английский вариант наименования.
- ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении (учреждениях), рабочий адрес с почтовым индексом, телефоны и адреса электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются. Обязательно указывается автор, ответственный за связь с редакцией.
- Журнал публикует только работы, ранее не опубликованные в других изданиях.
- Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материалов для опубликования. Статьи, оформленные не в соответствии с приведенными правилами, не принимаются.
- Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданию научной литературы.
- Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного, указывать его имя, инициалы, номера истории болезни и надписи на фотографиях.
- Название статьи должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий.
- К статье необходимо приложить резюме (аннотацию) объемом 100–250 слов (на русском и английском языках). Резюме должно быть структурированным и включать цель исследования, описание материалов и методов, результаты и выводы из исследования.
Далее прилагаются ключевые слова (не более 8) в порядке значимости (на русском и английском языках).
- ТЕКСТ СТАТЬИ: лист формата А4; шрифт Times New Roman; кегль 12; межстрочный интервал 1,5; поля — верхнее и нижнее 2,5 см, левое 3,5 см, правое 1,5 см; формат документа при отправке в редакцию — *.doc или *.docx; объем статей не должен превышать 30 тыс. знаков, единицы измерения даются в системе СИ; употребление в статье общепринятых сокращений не допускается; все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используется только аббревиатура; малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы.
Текст статьи должен быть выверен автором. Правки принимаются не более одного раза и вносятся в текст, прошедший корректуру, с обязательным их выделением.
- ПЛАН ПОСТРОЕНИЯ СТАТЬИ: краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель настоящего исследования, материал и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы.
- При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должна быть указана активная субстанция (международное непатентованное название, МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.
- Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок к пище и средств по уходу за детьми должно обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).
- СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. Автор несет ответственность за правильность библиографических данных. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках арабскими цифрами в порядке цитирования автором (не по алфавиту!) в строгом соответствии с пристатейным списком литературы.
Порядок цитирования оформляется следующим образом (пропуски и знаки препинания обязательны!):
Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит.— Год.— Том X, № X.— С. XX–XX.
Пример ссылки на «Медицинский алфавит»: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Диагностика кариеса. // Медицинский алфавит.— 2014.— Том 2 (Стоматология), № 7.— С. 24–27.
- Таблицы нумеруют последовательно. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок. Пояснения к таблицам даются в сносках. Фотографии таблиц не принимаются. Все цифры в таблицах должны быть выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер, например, табл. 1.
- ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ. Рисунки прилагаются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах Word, Power Point), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы *.doc, *.docx, *.ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2 а, Рис. 2 б и т.д.). Подписи к рисункам даются с указанием номера рисунка (рис. 1); в тексте необходимо указать место рисунка. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.
- Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается. При отправлении материалов в журнал автор (–ы) дает свое согласие на размещение электронной версии статьи в изданиях, предназначенных для специалистов, и на передачу для тиражирования в соответствии с авторским договором. На усмотрение редакции может взиматься плата за техническое редактирование статей и расходы на производство. Не позднее полугода с момента выхода печатной версии статья размещается в Электронной научной библиотеке в открытом доступе. Авторский экземпляр журнала, в котором была опубликована статья, высылается автору в электронном виде, бумажная версия предоставляется автору по запросу с оформлением подписки.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа) 7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год</p> <p>(наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Квитанция	<p>ООО «Альфмед»</p> <p>(наименование получателя платежа) 7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год</p> <p>(наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



Техническое
постгарантийное
обслуживание

Повышение квалификации
персонала
в России и за рубежом

Низкодозная брахитерапия

Источники I-125

Оборудование для брахитерапии рака простаты

Высокодозная брахитерапия

Источники Ir-192 и Co-60

Оборудование: SagiNova, Multisource

Программное обеспечение SagiPlan, HDR Plus

Апplikаторы для высокодозной брахитерапии

Интраоперационная лучевая терапия

Оборудование: Mobetron

✉ Россия, 109044, Москва, ул.Воронцовская, д.20, подъезд 5

☎ +7 (495) 780-92-68 +7 (495) 780-92-69

E-mail: info@bebig.ru Сайт: bebig.ru Сайт для пациентов: рпж.онлайн

АВЕГРА® БИОКАД

бевацизумаб

Расширяя горизонты современной терапии

- ≡ Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба*
- ≡ Доказанная терапевтическая эквивалентность**

Реклама

* ГРЛС

** Орлов С.В., с соавт.,
«Исследования и практика
в медицине», №4,
2015, т.2, с. 132-136