

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский Алфавит

15 (352) 2018



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА ТОМ № 1 и онкотерапия

- 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



veropharm

Один из лидеров
фармацевтической отрасли в России



Более
20 лет
истории работы
в фарминдустрии

Более
300 препаратов
в портфеле (онкология, гастроэнтерология,
дерматология, женское здоровье и др.)

- Лидер в производстве онкологических препаратов для ЛПУ России*
- Уникальный ассортимент удобных дозировок и форм выпуска
- Современное производство по стандартам GMP
- С 2014 года в составе группы Abbott, лидера мировой отрасли здравоохранения
- Экспертный опыт мирового лидера — для обеспечения качества продукции

* «ВЕРОФАРМ» — крупнейший производитель препаратов для лечения онкологических заболеваний (в упаковках) в 2007–2016 г. г. (данные QuintilesIMS)

**Диагностика и онкотерапия. Том № 1
Медицинский алфавит № 15 (352) 2018**

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:
1129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1,
подъезд 4, яч. 804А

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

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

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

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

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

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

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

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

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 29 июня 2018 года.

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 5 **Интервью с академиком РАН А.Д. Каприным**
- 7 **Новые подходы к лечению канцероматоза брюшной полости с помощью интраперитонеальной химиотерапии: клинико-экспериментальное исследование**
В.Г. Беспалов, К.Д. Гусейнов, Г.В. Точильников, Е.А. Вышинская, И.К. Альвовский, А.Л. Семёнов, И.Н. Васильева, Ю.Д. Вон, О.А. Беляева, Г.С. Киреева, К.Ю. Сенчик, Г.И. Гафтон, А.М. Беляев
- 12 **Рационализация адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки**
Н.В. Доброва, Е.И. Борисова, С.Л. Гуторов, Л.Г. Жукова
- 16 **Организационные аспекты ультразвукового обследования пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы**
И.Л. Киселев, Е.А. Подольская, Ю.Е. Перепелевская
- 20 **Современные опции и перспективы системной терапии метастатической уvealной меланомы. Обзорная статья**
Я.А. Жуликов, Л.В. Демидов, И.Е. Синельников, В.В. Назарова,
- 25 **ЭР-β в опухолевых клетках у мужчин, радикально оперированных по поводу рака легкого, как прогностический фактор и потенциальная мишень антиэстрогеновой терапии**
Д.В. Новиков, Б.Е. Полоцкий, Т.А. Богущ, М.М. Давыдов, Б.Б. Ахмедов, Л.Е. Ротобельская
- 32 **Стресс-переломы: редкое осложнение? Собственные наблюдения при современных методах диагностики и лучевой терапии**
В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, О.П. Трофимова, П.В. Булычкин, Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов, О.С. Зайченко
- 37 **Саркопения в практике онколога**
М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов
- 44 **Роль гепсидина как основного регулятора метаболизма железа в дифференциальной диагностике железодефицитных синдромов у онкологических больных с колоректальным раком**
В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина
- 49 **Эффективность неoadъювантного курса дистанционной лучевой терапии в режиме стереотаксической радиотерапии в комплексном лечении большого ПЭКомой параректальной клетчатки**
А.В. Назаренко, Э.Р. Мусаев, С.В. Медведев, Д.С. Романов, Д.И. Софронов, О.А. Заспа, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, Т.Н. Борисова, В.В. Глебовская, В.А. Болдырева, Д.И. Федосенко
- 54 **Подписка**

Contents

- 7 **New approaches to treatment of abdominal carcinomatosis with intraperitoneal chemotherapy: Clinical and experimental study**
V. G. Bepalov, K. D. Guseynov, G. V. Tochilnikov, E. A. Vyshinskaya, I. K. Alvosky, A. L. Semyonov, I. N. Vasilyeva, Yu. D. Von, O. A. Belyaeva, G. S. Kireeva, K. Yu. Senchik, G. I. Gafton, A. M. Belyaev
- 12 **Rationalization of adjuvant chemotherapy for colon cancer**
N. V. Dobrova, E. I. Borisova, S. L. Gutorov, L. G. Zhukova
- 16 **Organizational aspects of ultrasound examination of psintests with malignant thyroid neoplasms**
I. L. Kiselyov, E. A. Podolskaya, Yu. E. Perepelevskaya
- 20 **Modern options and perspectives of systemic therapy of metastatic uveal melanoma. Review article**
Ya. A. Zhulikov, L. V. Demidov, I. E. Sinelnikov, V. V. Nazarova
- 25 **Estrogen β in tumor cells in men, radically operated for lung cancer, as prognostic factor and potential target of antiestrogen therapy**
D. V. Novikov, B. E. Polotsky, T. A. Bogush, M. M. Davydov, B. B. Akhmedov, L. E. Rotobelskaya
- 32 **Stress fractures: rare complication? Own observations with modern methods of diagnostics and radiation therapy**
V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachyov, A. V. Nazarenko, O. P. Trofimova, P. V. Bulychkin, E. V. Timoshkina, D. S. Romanov, O. S. Zaychenko
- 37 **Sarcopenia in oncology practice**
M. Yu. Kukosh, M. D. Ter-Ovanesov
- 44 **Role of hepcidin as main regulator of iron metabolism in differential diagnosis of iron deficiency syndromes in cancer patients with colorectal cancer**
V. N. Blindar, G. N. Zubrikhina, I. I. Matveeva
- 49 **Efficacy of neoadjuvant course of remote radiation therapy in stereotactic radiotherapy in complex treatment of patients with PECOMA of pararectal tissue**
A. V. Nazarenko, E. R. Musaev, S. V. Medvedev, D. S. Romanov, D. I. Sofronov, O. A. Zasp, S. I. Tkachyov, S. B. Alieva, T. N. Borisova, V. V. Glebovskaya, V. A. Boldyreva, D. I. Fedoseenko
- 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., проф., 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, ROOM, OSORP

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»

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

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

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

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

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

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

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

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

Куккош 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

Artyamonova 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

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

Cheremisin V. M., MD, DMSci, professor

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

Khokhlova S. V.

Интервью с академиком РАН А. Д. Каприным

Незадолго до начала работы I Международного форума онкологии и радиологии мы поговорили с академиком РАН, заслуженным врачом России, генеральным директором ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, директором Московского научно-исследовательского института имени П. А. Герцена Андреем Дмитриевичем Каприным.



*«Для борьбы с раком нужно привлекать всех: от математиков до генетиков»
Онколог, академик РАН А. Д. Каприн*

— *Андрей Дмитриевич, 2018 год объявлен Годом борьбы с онкопатологией. Почему?*

— Онкологические заболевания — проблема не только нашей страны, это беда всего мира. И, к сожалению, по данным ВОЗ, к 2030 году заболеваемость раком вырастет еще на 20%, а по некоторым локализациям до 30%. Пока не очень хорошо обстоит дело с выживаемостью онкологических больных. Что касается численности заболевших, практически во всех странах онкопатология стоит на первом месте!

— *Что же нужно делать для того, чтобы цифры статистики не были столь угрожающими?*

Для того чтобы эффективно бороться с раком, онкологам нужна мощная поддержка и со стороны государства, и со стороны самых разных социальных групп. В частности, нам необходимо выстроить четкую вертикаль онкологической службы. Кроме того, предстоит многое сделать для образования врачей первичного звена — эти меры увеличат их онкологическую настороженность. Нужно освоить и огромный пласт просветительской работы, чтобы соотечественники получили сильную мотивацию для того, чтобы заниматься своим здоровьем, вовремя обращаться к врачам для профилактических обследований. Нам предстоит определиться: какие именно скрининговые программы наиболее эффективны, а значит, требуют введения. По этому поводу во всем мире идут дискуссии.

Для борьбы с раком нужно привлекать самых разных специалистов в рамках междисциплинарных связей — от математиков для создания алгоритмов до генетиков для выявления групп людей с высоким и низким риском развития онкологических заболеваний. Необходимо совершенствовать отечественную медицинскую аппаратуру, развивать лекарственные формы и средства. Работы в онкологии очень много.

— *Каковы сегодняшнее состояние и перспективы отрасли на ближайшие годы?*

— За последние годы удалось снизить рост заболеваемости раком более чем на 20% по многим локализациям, увеличить выживаемость на 10–15%, на 40–45% возросли показатели выявления онкопатологии на I–II стадиях. Конечно, остается еще около 40–45% пациентов, у которых рак выявлен на поздних стадиях. Но на 20–25%

уменьшилась одногодичная летальность. Многие индикаторы улучшились, но до по-настоящему хороших результатов еще далеко.

У нас в отрасли налицо недостаток кадров, в том числе врачей-радиологов. Имеется дефицит аппаратуры. Ситуация осложняется тем, что онкология — это высокотехнологичная быстроразвивающаяся отрасль, она требует обучения врачей в национальных центрах, развития отечественной техники, фармакологии, в том числе таргетных радиофармпрепаратов.

При этом врачи первичного звена в вопросах онконастороженности, как правило, не особенно сильны. А заболеваемость будет расти, это неутешительный факт. В этих условиях мы ставим задачу снижать смертность или, как минимум, удерживать ее в прежних пределах. В существующих рамках должны сохраняться такие онкологические индикаторы, как выявляемость патологии на ранних стадиях, пятилетняя выживаемость пациента, отсутствие одногодичной летальности. А еще нужно стремиться к снижению инвалидизации. Необходимы хорошие реабилитационные программы. И, конечно, важна паллиативная помощь пациентам, рак у которых, к сожалению, выявлен на поздней стадии. Эти люди очень нуждаются в приемлемом для их состояния качестве жизни.

— *Какие направления деятельности изменили бы ситуацию в отрасли?*

— Мы зачастую забываем о популяризации наших задач через СМИ. Ведущие онкологи страны должны чаще выступать на ТВ. Я знаю, подобный опыт хорошо показал себя в Италии, где был целый цикл передач о том, почему важно вовремя проходить диспансеризацию, у каких специалистов нужно обследоваться, чтобы «поймать» онкозаболевание на начальной стадии. Такой подход очень мотивирует. По-моему, вместо рекламы, к примеру, собачьего корма, лучше давать качественную социальную рекламу. Конечно, это дело затратное, но зато мы экономим на лечении рака и спасаем жизни людей. Для того чтобы людей приучить обследоваться, нужно общественное движение. Иначе мы просто не сможем привлечь на свою сторону пациентов, они будут продолжать нас избегать. Боязнь онкологического диагноза — это еще и психологическая проблема. Человек должен перешагнуть через страх пойти к врачу. Значит, его нужно убедить в том, что это сделать необходимо.

Кроме того, нужны обучающие программы для врачей, в том числе на основе телемедицины. Все это не так сложно реализовать. Например, мы в национальном центре уже несколько лет еженедельно собираем представителей множества регионов (порой до 30 доходит) и ведем клинические разборы. Хорошо, если главные региональные специалисты-онкологи будут точно так же работать по различным онкологическим направлениям с врачами первичного звена: оценивать качество диагноза, разбирать сложные клинические случаи, проводить работу над ошибками.

Отдельный пласт работы связан с ведением протоколов лечения. Сегодня мало принять протокол в национальном центре. Документ нужно тиражировать и применять на местах. Это тоже проблема, которая требует отслеживания.

— Какую роль в образовании врачей сыграет I Международный форум онкологии и радиологии, который состоится в сентябре?

— Общение между специалистами — это школа, значение которой трудно переоценить. В России есть талантливые региональные врачи, сильные региональные центры, которые развиваются самобытно. Но во многом это явление зиждется на основе энтузиазма неравнодушных людей, в том числе глав регионов, министров.

Для того чтобы обменяться опытом, нужны личные встречи, сопровождающиеся докладами и дискуссиями. Чем хороши форумы, конгрессы, конференции? На них активно идет обмен методиками, новыми разработками. Ничто не может быть принято безусловно как аксиома. Особенно важно организованное профессиональное общение с авторитетными специалистами для молодежи. Да и вообще, по моему личному опыту, одна из лучших форм дружбы — именно на профессиональной основе.

— В центре, который вы возглавляете, разработано немало, в том числе высокотехнологичных, новшеств для лечения и диагностики рака. Что из этого необходимо знать врачам первичного звена?

— Им будут очень полезны темы, посвященные эпидемиологии онкологических заболеваний. На местах очень важно знать статистику онкологических заболеваний. Необходимо информация о рекомендуемом возрасте для того или иного обследования. Важно понимание того, какие новшества для первичного обследования сейчас применяются в мире. Темы, требующие отдельного рассмотрения, — маршрутизация больного, формы цифрового контроля над состоянием пациента. Переплетение междисциплинарных задач, которое обязательно, я уверен, произойдет на нашем первом форуме, может быть полезно для разных врачей, в том числе и для тех, кто работает в первичном звене.

— Под вашим руководством разработан проект «Открытая онкология». Почему решено сделать ставку на открытость? Что дает такая позиция?

— К такому проекту подтолкнули коллеги из регионов. Уже четыре года по вторникам и пятницам мы проводим открытые разборы клинических случаев. Но в определенный момент этого оказалось мало и я услышал: «Откройте нам

онкологию для совместной работы, дайте результаты исследований!» Так появилась «Открытая онкология». У нас в стране онкология всегда была покрыта пеленой секретности. Мне кажется, это неправильно. В нашем движении могут участвовать и пациентские организации, потому что только эти люди знают, что происходит с сознанием, когда человек выходит от врача с неутешительным диагнозом. Может быть, те подсказки, которые люди получают в рамках проекта «Открытая онкология», будут не менее полезны, чем методологические доводы профессионала. Мы за открытость и перед пациентами, и перед коллегами других специальностей. Нужно без страха говорить о назревших проблемах. Нужно привлекать в помощь тех, кто заинтересован в развитии онкологической помощи, в том числе зарубежных коллег.

— В национальном центре, который вы возглавляете, регулярно проходят дни открытых дверей. Что дают такие мероприятия?

— Это давняя хорошая традиция. Открытые дни проходят не только в стенах института имени Герцена, но и во всех филиалах Национального медицинского исследовательского радиологического центра. Интересные мероприятия подобного рода проходят и в филиале города Обнинска — там расположен один из старейших в стране онкоцентр с прекрасным коллективом. Как правило, в одну из суббот мы выбираем локализацию раковой опухоли, привлекаем специалистов. Они активно общаются в этот день с пациентами, проводят обследования, консультируют. Кстати, для людей, которые пришли к нам с полисом ОМС, это бесплатно.

— Вы уже говорили о проблеме нехватки квалифицированных кадров в онкологии. Как сегодня решается эта проблема?

— Когда-то наша отрасль не испытывала дефицита кадров. Потом был жуткий пробел, с 90-х по 2000-е годы. В то время вообще не очень активно шли в медицину, а в онкологию тем более. За 15–20 лет произошел кадровый пробел, который сейчас мы восполняем. В течение последних двух лет отрасль получила большое количество ординаторов, и нам очень радостно, что молодежь наконец-то к нам пошла. В театральных институтах сегодня меньше конкурс! Значит, есть теперь интерес к специальности. Наверное, нужно, чтобы с детства знали — есть такая хирургическая специальность, в которой адреналина хватает. И вот что важно: мы работаем среди людей, которые умеют сострадать. Молодые люди, которые попадают к нам в среду общения, в коллектив, как правило, остаются в профессии навсегда. Мало кто из онкологов уходит в другие специальности, а вот из других специальностей к нам приходят.

Подробная информация о регистрации — на сайте www.forum-forlife.ru

По вопросам участия обращайтесь к Юлии Пешковой
Тел.: 8 (495) 646-01-55, доб. 146.
E-mail: info@forum-forlife.ru



Новые подходы к лечению канцероматоза брюшной полости с помощью интраперитонеальной химиотерапии: клинично-экспериментальное исследование

В. Г. Беспалов, д.м.н., зав. научной лабораторией*
К. Д. Гусейнов, к.м.н., с.н.с. онкогинекологического отделения
Г. В. Точильников, к.м.н., н.с. научной лаборатории*
Е. А. Вышинская, лаборант-исследователь научной лаборатории*
И. К. Альвовский, лаборант-исследователь научной лаборатории*
А. Л. Семёнов, н.с. научной лаборатории*
И. Н. Васильева, к.б.н., с.н.с. научной лаборатории*
Ю. Д. Вон, лаборант-исследователь научной лаборатории*
О. А. Беляева, к.б.н., с.н.с. научной лаборатории*
Г. С. Киреева, к.б.н., н.с. научной лаборатории канцерогенеза и старения
К. Ю. Сенчик, д.м.н., в.н.с. отделения общей онкологии и урологии
Г. И. Гафтон, д.м.н., зав. отделением общей онкологии и урологии
А. М. Беляев, д.м.н., проф., директор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург (*научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии)

New approaches to treatment of abdominal carcinomatosis with intraperitoneal chemotherapy: Clinical and experimental study

V. G. Bespalov, K. D. Guseynov, G. V. Tochilnikov, E. A. Vyshinskaya, I. K. Alvovsky, A. L. Semyonov, I. N. Vasilyeva, Yu. D. Von, O. A. Belyaeva, G. S. Kireeva, K. Yu. Senchik, G. I. Gaffton, A. M. Belyaev

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Проведено клинично-экспериментальное исследование по изучению эффективности интраперитонеальной химиотерапии. Клиническая часть работы проведена у 82 больных канцероматозом брюшной полости при раке яичника (РЯ). Первая группа больных составила 42 женщины с рецидивом РЯ, которым было проведено комбинированное лечение, включающее повторную циторедукцию с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией (ГИПХ): с цисплатином в дозе 100 мг/м² или с доxorубицином (25 мг/м²). Вторая группа — контрольная из 40 женщин с рецидивом РЯ, которым проводилась системная химиотерапия цитостатиками после циторедуктивных вмешательств. Среднее время до развития прогрессирования опухолевого процесса составило в первой группе 6,6 месяца, во второй — 4,8 месяца ($p < 0,05$). Таким образом, выживаемость до прогрессирования в группе больных, подвергавшихся циторедуктивной операции и ГИПХ, была выше, чем в группе больных, подвергавшихся циторедуктивной операции и системной химиотерапии. Экспериментальная часть работы проведена на модели перевиваемого асцитного РЯ у 288 самок крыс Вистар, которым осуществляли перевивку РЯ внутрибрюшинно (в/б) в количестве 1×10^7 опухолевых клеток. Интраперитонеальную химиотерапию проводили однократно через 48 часов после трансплантации опухоли. В максимально переносимых дозах в/б вводили препарат диоксадэт: при инъекционной в/б химиотерапии (ИВХ) с помощью шприца в дозе 1,5 мг/кг массы тела; раствор с цитостатиком прокачивали через брюшную полость специальным насосом соответственно в дозе 30 мг/кг при температуре 36,5–37,5 °С при нормотермической интраперитонеальной химиоперфузии (НИПХ) и 15 мг/кг при температуре 40,5–41,5 °С при ГИПХ. В контрольных группах крысам в/б аналогичными путями вводили физиологический раствор. Противоопухолевые эффекты лечения оценивали по увеличению продолжительности жизни крыс. В контрольной группе продолжительность жизни составила 15 дней. По сравнению с контролем воздействие ИВХ, НИПХ и ГИПХ увеличивало среднюю продолжительность жизни соответственно на 85, 97 и 202%. Таким образом, наиболее эффективным режимом интраперитонеальной химиотерапии является ГИПХ с диоксадэтом.

Ключевые слова: канцероматоз брюшной полости, интраперитонеальная химиотерапия, нормотермическая и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, цисплатин, диоксадэт.

Summary

A clinical and experimental study of efficacy of intraperitoneal chemotherapy was conducted. Clinical part of the study was performed in 82 patients with peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer (OC). The first group of patients consisted of 46 women with recurrent OC who underwent combined treatment, including re-cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC): with cisplatin 100 mg/m² or with doxorubicin 25 mg/m². The second group was a control group of 40 women with recurrent OC who underwent systemic chemotherapy with the cytostatics after cytoreductive interventions. The primary end point was recurrence-free survival. The median recurrence-free survival was 6.6 months in the first group and 4.8 months in the second group ($p < 0.05$). Thus, recurrence-free survival in the surgery-plus-HIPEC group was higher than in the surgery-plus-systemic chemotherapy group. The experimental part of the work was carried out in the model of transplanted ascitic OC in 288 females Wistar rats in whom the OC transplant in the number of 1×10^7 tumor cells was inoculated. Intraperitoneal chemotherapy was performed once 48 hours after the tumor transplantation. Dioxadef in the maximum tolerated doses was administered with intraperitoneal injection chemotherapy (IIC) with a syringe at a dose of 1.5 mg/kg of body weight and solution with the drug was pumped through the abdominal cavity with a special pump at a dose of 30 mg/kg at a temperature of 36.5–37.5 °C as normothermic intraperitoneal chemoperfusion (NIPEC) and at a dose of 15 mg/kg at a temperature 40.5–41.5 °C as HIPEC. In the control groups rats were given in the similar ways with saline solution. The antitumor effects of the treatment were evaluated by increasing the lifespan of rats. In the control group average survival rate was 15 days. Compared to the control, IIC, NIPEC and HIPEC increased the average survival rate by 85, 97 and 202%, respectively. Thus, the most effective regimen of intraperitoneal chemotherapy is HIPEC with dioxadef.

Key words: intraperitoneal chemotherapy, normothermic and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, ovarian cancer, cisplatin, dioxadef.

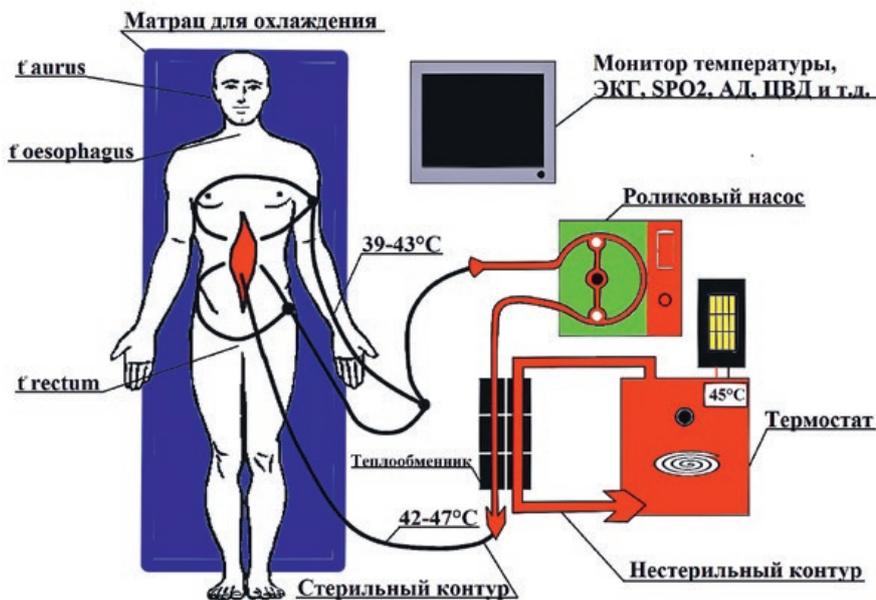


Рисунок 1. Схема интраоперационной химиоперфузии у больных канцероматозом брюшной полости.

Введение

В настоящее время лечение больных канцероматозом брюшной полости является одной из наиболее актуальных и трудных проблем онкологии и практической гастроэнтерологии. Чаще всего врач сталкивается с метастатическим поражением брюшной полости при раке толстой кишки, желудка и яичника, реже — при раке аппендикса, поджелудочной железы, печени, легких, простаты, молочной железы, меланоме кожи [1, 2, 3, 4]. Развитие внутрибрюшинного (в/б) канцероматоза делает прогноз любой из перечисленных локализаций опухоли неблагоприятным с прогнозируемым дальнейшим летальным исходом [5]. По данным ряда авторов, у 60–70% больных в течение первого года после оперативного вмешательства обнаруживают рецидивы опухолевого роста [6, 7].

На данный момент больным с перитонеальным канцероматозом при опухолях желудочно-кишечного тракта и других первичных локализациях проводят циторедуктивную операцию и в последующем системную химиотерапию с внутривенным (в/в) введением препаратов, но из-за недостаточной эффективности такого лечения ведется поиск новых подходов к терапии данных пациентов [5, 8, 9]. Основные надежды возлагаются

на интраперитонеальную химиотерапию, которую классифицируют на три режима: инъекционную в/б химиотерапию (ИБХ) с помощью в/б катетера, нормотермическую и гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию (НИПХ и ГИПХ) путем промывания брюшной полости раствором препарата с помощью специальных насосов [5, 10]. Данные режимы предоставляют возможность применения более высоких доз противоопухолевых препаратов, действующих локально на пораженные ткани в брюшной полости, оказывая при этом меньшую системную токсичность в сравнении с в/в химиотерапией [5].

Метастатическое поражение брюшной полости при раке яичника (РЯ), кроме рака толстой кишки, является самой распространенной причиной перитонеального канцероматоза, при этом более чем в 60% случаев заболевание определяется уже на III–IV стадии с вовлечением в процесс ретроперитонеальных лимфоузлов и органов брюшной полости [5]. В связи с этим эффекты интраперитонеальной химиотерапии рассмотрим на примере канцероматоза брюшной полости, возникающего при РЯ.

Цель данной работы: оценка эффективности различных режимов

интраперитонеальной химиотерапии канцероматоза брюшной полости в клинике и эксперименте.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 82 больных с рецидивами РЯ и канцероматозом брюшной полости и малого таза. В основной группе было 42 пациентки средним возрастом 57,2 (48–71) года, которым была проведена циторедуктивная операция с ГИПХ цисплатином (ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «Верофарм») в дозе 100 мг/м². После выполнения циторедуктивного оперативного вмешательства выполнялась установка двух ирригаторов (дренажей) в малом тазу и двух — по боковым флангам брюшной полости, направляя их навстречу друг другу для обеспечения движения и равномерного распределения перфузата в брюшной полости и малом тазу. Брюшную полость ушивали наглухо. С помощью перфузионного роликового насоса с объемной скоростью 600–1200 мл/мин. по закрытой методике и по сформированному временному контуру производилась перфузия раствором, состоящим из высокой концентрации цитостатика цисплатина (Paraplatyn, Platinol, CDDP) (100 мг/м²) или доxorубицина (Doxolem, Adrioblastin) (25 мг/м²), растворенных в 4000 мл изотонического раствора хлорида натрия при гипертермии 42–43 °С, которая поддерживалась с помощью термостата. Время экспозиции составляло 60 минут, после чего дренажные трубки слепо замыкались для обеспечения поддержания в брюшной полости достаточной концентрации цитостатика. Далее в течение 24 часов дренажная система находилась в замкнутом состоянии, что препятствовало образованию спаек. Схема проведения химиоперфузионного лечения у больных с канцероматозом брюшной полости представлена на рис. 1. Вторая группа — контрольная — состояла из 40 женщин с рецидивом РЯ, которым проводилась системная химиотерапия, включающая различные цитостатики (гемзар, элоксатин, топотекан и др.) после циторедуктивных вмешательств.

Статистический анализ результатов был выполнен с использованием программы GraphPad Prism 7. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

На 288 самках крыс линии «Вистар» были проведены восемь независимых экспериментальных исследований на модели перевиваемого асцитного РЯ, штамм которого был получен из ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Животные были доставлены из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область), содержались в стандартных условиях вивария, получали сбалансированный комбикорм для лабораторных грызунов («Лабораторкорм», Москва) и питьевую водопроводную воду. Все действия с крысами Вистар проводились в соответствии с нормами, установленными ГОСТ 33215–2014.

Препарат диоксадэт в виде порошка для приготовления раствора был синтезирован компанией «Кемконсалт» (Санкт-Петербург) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата. Были использованы три режима интраперитонеальной химиотерапии: ИВХ с помощью в/б катетера, НИПХ и ГИПХ. Перевивка РЯ проводилась в/б в количестве 1×10^7 опухолевых клеток на крысу (подсчет клеток производился в камере Горяева). При распределении на группы животные подвергались рандомизации. Ежедневно регистрировалась выживаемость животных, и противоопухолевые эффекты оценивались по продолжительности жизни крыс. Однократно в максимально переносимых дозах через 48 часов после в/б перевивки РЯ вводился диоксадэт: в/б с помощью шприца в дозе 1,5 мг/кг массы тела при ИВХ; раствор с диоксадэтом специальным насосом прокачивали через брюшную полость при НИПХ в дозе 30 мг/кг (температура раствора 36,5–37,5 °С), при ГИПХ 15 мг/кг (температура раствора 40,5–41,5 °С). Аналогичными путями крысам в контрольных группах в/б вводился физиологический раствор. ИВХ с физиологическим раствором принят за контроль без лечения. Перфузии проводили в операционной вивария



Рисунок 2. Экспериментальная установка для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости.

на экспериментальной установке, собранной из оборудования производства Центрального научно-исследовательского и опытно-конструкторского института робототехники и технической кибернетики (Санкт-Петербург, Россия): мехатронный перфузионный перистальтический насос «Марс»; баня термостатирующая прецизионная LOIP LB-200; универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец». В качестве в/б дренажей при проведении перфузии использовали катетеры (KD Medical GmbH, Hospital Products, Германия). Экспериментальная установка для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости представ-

лена на рис. 2. Подробная технология проведения перфузий описана нами ранее [5].

Результаты и обсуждение

Результаты клинического исследования представлены в табл. 1.

После проведенных циторедуктивных операций не было ни одного случая послеоперационной летальности и несостоятельности анастомозов. В связи с тем что начальные этапы лечения в обеих группах совпадали, мы посчитали целесообразным сравнивать отсроченные результаты лечения, а не первичные эффекты. Среднее время до развития прогрессирования опухолевого роста коррелировало в зависимости от объема

Таблица 1
Влияние гипертремической интраперитонеальной химиоперфузии и системной химиотерапии на среднее время до прогрессирования у больных с канцероматозом брюшной полости

Объем циторедукции	Вариант химиотерапии / среднее время до прогрессирования (мес.)		P
	ГИПХ	Системная химиотерапия	
Оптимальная циторедукция	6,6 (n = 31)	4,8 (n = 24)	p = 0,05
Субоптимальная циторедукция	1,4 (n = 15)	2,4 (n = 16)	P > 0,05

Примечание: ГИПХ — гипертремическая интраперитонеальная химиоперфузия; n — число больных.

Таблица 2
Влияние инъекционной внутрибрюшинной химиотерапии, нормотермической и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии на среднюю продолжительность жизни крыс с канцероматозом брюшной полости

Группы и показатели	Обозначения	ИВХ	НИПХ	ГИПХ
Диоксадэт	n	79	14	13
	M1	28 [25; 32]	30 [21; 39]	46 [37; 56]
Контроль	n	79	11	14
	M2	15 [12; 19]	15 [4,7; 25]	30 [21; 39]

Примечание: ИВХ — инъекционная внутрибрюшинная химиотерапия; НИПХ — нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия; ГИПХ — гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия. Контроль — введение аналогичными путями физиологического раствора; n — объем выборок; M₁ и M₂ — средние значения продолжительности жизни (дни) после воздействия диоксадэта и в контроле. В квадратных скобках приведены границы 95% доверительных интервалов.

циторедуктивной операции и было следующим: при оптимальной циторедукции и ГИПХ 6,6 мес. (колебания от 5 до 16 мес.), в контрольной группе, где больные получали системную химиотерапию после оптимальной циторедукции, среднее время до прогрессирования было 4,8 мес., после субоптимальной циторедукции в сочетании с ГИПХ среднее время до прогрессирования было 1,4 мес. Нами не было зафиксировано значимой разницы во времени до прогрессирования в группах сравнения среди пациенток с субоптимальными вмешательствами. При обнаружении опухолевого роста после циторедуктивных оперативных вмешательств в сочетании с ГИПХ больным назначалась системная химиотерапия.

По нашим данным, выживаемость в группе с оптимальной циторедукцией и ГИПХ: одногодичная, двухлетняя, трехлетняя, четырехлетняя и пятилетняя была выше, чем в контрольной группе больных с оптимальной циторедукцией и системной химиотерапией. Особенно обращает на себя внимание трехлетняя выживаемость — в основной группе она достигла 41% в отличие от контрольной группы с оптимальной циторедукцией, где трехлетняя выживаемость составила всего 18%. Однако в обеих группах результаты были неудовлетворительными после субоптимальной циторедукции.

Результаты экспериментального исследования представлены в табл. 2.

Препаратом выбора стал отече-

ственный противоопухолевый препарат диоксадэт, разработанный в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Это связано с тем, что в экспериментах диоксадэт, применяемый в режимах ИВХ, НИПХ или ГИПХ, увеличивал выживаемость крыс с перевитым асцитным РЯ [5, 11, 12, 13, 14, 15] и, в отличие от цисплатина, диоксадэт имеет более благоприятный профиль безопасности при попадании в системный кровоток, а при в/б введении не вызывает образования спаек [16].

В контроле без лечения средняя продолжительность жизни составила 15 дней. В сравнении с ним ИВХ, НИПХ и ГИПХ с диоксадэтом увеличивали среднюю продолжительность жизни соответственно на 13-й, 15-й и 31-й день или на 85, 97, 202% соответственно. По нашим данным, средняя продолжительность жизни у крыс при использовании диоксадэта статистически значимо выше, чем в контрольной группе, при этом максимальный эффект отмечался при ГИПХ с диоксадэтом, а абсолютные показатели выживаемости при НИПХ с диоксадэтом существенно меньше по сравнению с ГИПХ; НИПХ и ИВХ имеют относительно схожие статистические эффекты по сравнению с ГИПХ, поэтому встает вопрос о целесообразности выполнения НИПХ в лечебной тактике при канцероматозе брюшной полости. Однако ИВХ эффективнее в/в химиотерапии и относится к менее инвазивным методам интраперитонеальной

химиотерапии [11], кроме того, может проводиться курсами и выполняться на любом этапе лечения больных канцероматозом брюшной полости.

Ранее явные преимущества интраперитонеальной химиотерапии показаны нами в эксперименте на модели асцитного РЯ у крыс, при котором в/б однократное введение диоксадэта повышало продолжительность жизни на 79%, тогда как в/в введение препарата в той же дозе не влияло существенно на выживаемость [13]. Клинические данные применения интраперитонеальной химиотерапии при РЯ предоставляют все больше доказательств того, что десятилетний порог выживаемости у 45–50% пациенток с далеко зашедшими стадиями заболевания находится в пределах досягаемости, тогда как для в/в химиотерапии данные показатели остаются недоступными [17].

Полученные нами данные и анализ литературы позволяют утверждать, что результаты лечения канцероматоза брюшной полости возможно значительно улучшить при использовании интраперитонеальной химиотерапии, при этом интраоперационная ГИПХ — это технически выполнимая и относительно безопасная процедура. Мы считаем, что наиболее оптимальным является комплексный подход к лечению при канцероматозе брюшной полости: циторедуктивное оперативное вмешательство целесообразно дополнять ГИПХ, а затем вместо адъювантной системной химиотерапии проводить курсы адъювантной ИВХ.

В настоящее время в клинической практике для проведения интраперитонеальной химиотерапии ведущая роль отводится цисплатину, однако в одном из последних исследований отмечается, что в связи с быстрым всасыванием из брюшной полости его концентрация в крови остается такой же, как при системной химиотерапии; то есть большая часть активированной платины, которая концентрируется на опухолевых имплантатах, практически поступает через кровоток независимо от способа введения — в/б или в/в [18]. Клинические испытания по II фазе

продемонстрировали высокий эффект диоксидета при злокачественных новообразованиях различных локализаций, а наибольший эффект был достигнут у пациенток с диссеминированным РЯ при сочетании в/в и в/б способа введения [19], в связи с чем нам представляется, что для проведения интраперитонеальной химиотерапии оптимальным является диоксидет. По сравнению с цисплатином по своей эффективности и безопасности диоксидет имеет ряд преимуществ, таких как амфифильность, низкий молекулярный вес, высокое контактное противоопухолевое действие, продолжительное нахождение в брюшной полости [16], определяющие перспективность его использования при интраперитонеальной химиотерапии и внедрения в клиническую практику в качестве основного препарата для ГИПХ и ИВХ у больных с канцероматозом брюшной полости.

В настоящем клинико-экспериментальном исследовании мы показали, что интраперитонеальная химиоперфузия канцероматоза брюшной полости при РЯ была эффективной как в экспериментальной части работы, так и в клинике. Полученные данные возможно экстраполировать и предположить, что интраперитонеальная химиоперфузия будет также достаточно эффективной у ряда пациентов при метастатическом поражении брюшной полости при раке толстой кишки, желудка, аппендикса, поджелудочной железы, печени, легких, простаты, молочной железы и меланоме кожи.

Выводы

1. Интраоперационная ГИПХ увеличивает продолжительность жизни больного и повышает качество жизни пациентов. При рецидивах РЯ ГИПХ увеличивает безрегрессивную и общую выживаемость при условии выполненной оптимальной циторедуктивной операции.
2. ИВХ, НИПХ и ГИПХ с диоксидетом у крыс с канцероматозом брюшной полости при РЯ показывают статистически значимое противоопухолевое действие

в сравнении с контролем без лечения. ГИПХ с диоксидетом — наиболее эффективный режим интраперитонеальной химиотерапии. Эффекты у ИВХ и НИПХ одинаковы.

3. В связи с тем что канцероматоз брюшной полости первично может быть заподозрен и обнаружен практикующими гастроэнтерологами, необходимо более широко информировать их о возможностях интраперитонеальной химиотерапии.

Список литературы

1. Esquivel J. Cytoreductive surgery for peritoneal malignancies. Development of standards of care for the community // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2007. — Vol. 16. — P. 653–666.
2. Lifante J. C., Glehen O., Cotte E. et al. Natural history of peritoneal carcinomatosis from digestive origin. In: Ceelen W. (ed.) *Peritoneal carcinomatosis: a multidisciplinary approach*. Springer, New York, 2007. — P. 119–129.
3. Nissan A. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: past, present, and future // *J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 100. — P. 335–344.
4. Pingpank J. F. Diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis. In: DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. (eds). — *Cancer: principles and practice of oncology*, 8th edn. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, 2008. — P. 2389–2399.
5. Беляева О. А., Беспалов В. Г., Сенчик К. Ю. и др. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшной полости. — *СПб.*, 2016. — 146 с.
6. Cascales Campos P. A., Gil M. J., Galindo Fernandez P. J., et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 37. — P. 543–548.
7. Roviello F., Caruso S., Marrelli D. et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: State of the art and future developments // *Surgical Oncology*. — 2011. — Vol. 20. — P. 38–54.
8. Sugarbaker P. H. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 95. — P. 93–96.
9. Sugarbaker P. H. Overview of peritoneal carcinomatosis // *Cancerologia*. — 2008. — Vol. 3. — P. 119–124.
10. Chan D. L., Morris D. L., Rao A., Chua T. C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy // *Cancer Manag. Res.* — 2012. — Vol. 4. — P. 413–422.
11. Беспалов В. Г., Вышинская Е. А., Васильева И. Н. и др. Интраперитонеальная химиотерапия — путь повышения эффек-

тивности лечения рака яичника // *Вопр. онкол.* — 2015. — Т. 61, № 4. — С. 634–641.

12. Беспалов В. Г., Киреева Г. С., Беляева О. А. и др. Интраоперационное внутрибрюшинное химиоперфузионное лечение цисплатином и диоксидетом на модели канцероматоза брюшной полости при раке яичника: оценка безопасности и эффективности // *Вопр. онкол.* — 2015. — Т. 61, № 4. — С. 647–652.
13. Вышинская Е. А., Беспалов В. Г., Васильева И. Н. и др. Преимущества интраперитонеальной химиотерапии в лечении канцероматоза брюшной полости при раке яичника // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2014. — Т. 63, № 2. — С. 28–34.
14. Bespalov V. G., Kireeva G. S., Belyaeva O. A. et al. Both heat and new chemotherapeutic drug dioxidet in hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion improved survival in rat ovarian cancer model // *J. Surg. Oncol.* — 2016. — Vol. 113. — P. 438–442.
15. Bespalov V. G., Kireeva G. S., Belyaeva O. A. et al. Experimental study of antitumour activity and effects on leukocyte count of intraperitoneal administration and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with dioxidet in a rat model of ovarian cancer. // *J. Chemother.* — 2016. — Vol. 28. — P. 203–209.
16. Стуков А. Н., Гершанович М. Л., Беспалов В. Г. и др. Классификация противоопухолевых препаратов // *Медлайн-Экспресс*. — 2012. — № 2. — С. 20–24.
17. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 13. — P. 255–261.
18. Bookman M. A. Optimal primary therapy of ovarian cancer // *Ann. Oncol.* — 2016. — Suppl. 1. — P. 58–62.
19. Гершанович М. Л., Филлов В. А., Котова Д. Г. и др. Результаты кооперированного клинического изучения противоопухолевого препарата диоксидет по II фазе // *Вопр. онкол.* — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 216–220.



Рационализация адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки

Н. В. Добрава, К.М.Н., Н.С.
Е. И. Борисова, К.М.Н., Н.С.
С. Л. Гуторов, Д.М.Н., В.Н.С.
А. Г. Жукова, Д.М.Н., зав. отделением

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Rationalization of adjuvant chemotherapy for colon cancer

N. V. Dobrova, E. I. Borisova, S. L. Gutorov, L. G. Zhukova

National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

На основании новых данных клинических исследований рассматриваются вопросы о рациональной длительности адъювантной терапии рака ободочной кишки в зависимости от стадии и молекулярных характеристик опухоли. Представленные результаты потенциально влияют на клиническое решение при выборе режима и оптимального срока адъювантного лечения.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, адъювантная химиотерапия, длительность.

Summary

Basing on new clinical trials data, the optimal duration of colon cancer adjuvant therapy is considered depending on molecular characteristics and pathologic tumor staging. The presented results potentially influence the clinical decision on chemotherapy regimen choice and optimal duration of adjuvant treatment.

Key words: colon cancer, adjuvant chemotherapy, duration.

Адъювантная химиотерапия рака в настоящее время является неотъемлемой частью лечения операбельного рака ободочной кишки. Согласно текущим стандартам, для решения о проведении адъювантной химиотерапии необходима информация о TNM стадии, адекватно выполненном объеме хирургического лечения, наличии факторов негативного прогноза и отсутствии противопоказаний к химиотерапии. Рекомендуемые режимы оказывают позитивное влияние на безрецидивную выживаемость (БРВ) и в меньшей степени на общую выживаемость (ОВ). За стандарт приняты шестимесячные сроки лечения фторпроизводными. Уменьшение сроков лечения продемонстрировало меньшую эффективность, а более длительные не давали преимуществ. При внедрении в адъювант комбинаций с оксалиплатином эти данные легли в основу рекомендуемой длительности лечения. Негативным следствием стандартного подхода является известная проблема перелеченности и развитие осложнений, связанных с кумулятивными дозами цитостатиков.

Оптимизация адъювантной терапии предполагает выделение двух подгрупп пациентов:

- не имеющих преимуществ от послеоперационного лечения,
- не имеющих негативных последствий снижения сроков химиотерапии.

Улучшение результатов ранее существующих стандартов лечения фторпроизводными было достигнуто за счет включения оксалиплатина. Так, в исследовании MOSAIC при III ст. и II ст. с факторами высокого риска шестимесячный режим, содержащий оксалиплатин (FOLFOX), имел достоверное преимущество в сравнении с применением 5-фторурацила / лейковорина. [1]

В частности, было установлено 24-процентное снижение относительного риска рецидива и повышение трехлетней БРВ на 6,9%. Негативным последствием было развитие нейротоксичности, ассоциированной с кумулятивной дозой оксалиплатина. Химиотерапия в режиме FOLFOX в течение шести

месяцев осложнялась сенсорной нейротоксичностью III ст. у 12,5% и II ст. у 31,6% больных [1, 2].

Надо отметить, что при выявлении нейротоксичности \geq II ст. оксалиплатин исключают из режима или редуцируют его дозу. Таким образом, часть больных продолжают лечение только фторпроизводными.

Послеоперационная химиотерапия при III (N+) стадии приводит только примерно к 30-процентному относительному снижению риска рецидива и 22–32-процентному снижению риска смертности. Соответственно, две трети пациентов не получают преимуществ от послеоперационного лечения, но имеют те или иные осложнения. Идеология адъювантной химиотерапии основывается на принципе эрадикации микрометастазов. Если принять во внимание относительно ранние сроки реализации противоопухолевого эффекта химиотерапии при метастатической болезни, то возникает сомнение в необходимости шестимесячного срока терапии у потенциально излеченного больного.

Таблица 1

Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы риска срока и варианта режима

Режим / стадия	Срок лечения (мес.)	3-летняя БРВ (%)	ОР (ДИ)	Разница
FOLFOX /T1–3N1	3	81,9	1,10 (0,96–1,26)	–1,6%
	6	83,5		
FOLFOX /T4 или N2	3	61,5	1,20 (1,07–1,35)	–3,2%
	6	64,7		
CAPOX / T1–3, N1	3	85,0	0,85 (0,71–1,01)	–1,9%
	6	83,1		
CAPOX / T4 или N2	3	64,1	1,02(0,89–1,17)	+0,1%
	6	64,0		

Этот вопрос был изучен в многоцентровом исследовании IDEA [3, 4], задачей которого было установление *не меньшей эффективности* химиотерапии оксалиплатинсодержащими режимами в течение трех месяцев по сравнению с шестью месяцами. Исследование включило данные шести параллельных исследований III фазы (mITT популяция: $N \geq 12834$).

Больные были рандомизированы в соотношении 1 : 1 и по выбору исследователя получали режим FOLFOX или CAPOX. Основные характеристики в группах лечения были сбалансированы. Основной критерий оценки — БРВ. За статистически достоверную границу не меньшей эффективности приняли повышение относительного риска не более чем на 12% ($OR \leq 1,12$) или снижение трехлетней БРВ не более чем 2,7%.

Закономерно, что при уменьшении длительности лечения до трех месяцев было отмечено достоверное снижение частоты осложнений. У пациентов, получавших FOLFOX в течение трех месяцев, на 19% была ниже частота всех осложнений 3/4 ст., в группе CAPOX — на 14% (по сравнению с шестью месяцами).

Частота сенсорной полинейропатии была выше в группах длительной химиотерапии: в группе FOLFOX — 32 vs. 14%, а 3/4 ст. — 16 vs. 3% соответственно; у получавших CAPOX — 36 vs. 12% и 9 vs. 3% соответственно. При трехмесячном применении режима FOLFOX запла-

нированные введения оксалиплатина были выполнены в 91,4% случаев, этот процент был ниже (72,8%) при длительности шесть месяцев. Аналогичная тенденция отмечена и при использовании режима CAPOX в течение трех месяцев: 89,8% больных получили полную дозу оксалиплатина, при шестимесячном лечении только 69,3%. Таким образом, план лечения режимом FOLFOX был реализован в 90 vs. 71% случаев; режим CAPOX — в 86 vs. 65%.

В результате при трехмесячном лечении режимом FOLFOX только 10% больных не получили полного объема лечения, а при шестимесячном — 29%. Для CAPOX эти показатели были выше, составив 14 и 35% соответственно, возможно, за счет потенцирования нейротоксичности оксалиплатина капецитабином. Т. е., планируя шестимесячную адъювантную терапию, надо учесть, что около трети больных не получают запланированного объема по объективным причинам. Интересен анализ влияния на БРВ изменения длительности и интенсивности лечения. Возможно, эти данные будут со временем представлены.

Анализ БРВ в общей популяции больных показал отсутствие значимых различий между группами пациентов, получавших лечение в течение 3 и 6 месяцев. При медиане наблюдения 39 месяцев трехлетняя БРВ составила 74,6 и 75,4% соответственно; абсолютная разница –0,9% (95% ДИ: –2,4–0,6%), при

$OR = 1,07$ (95% ДИ: 1,00–1,15). Представленные кривые выживаемости практически сливались на протяжении всего периода наблюдения. Следовательно, в общей популяции больных III стадией длительность адъювантной химиотерапии принципиально не повлияла на ее эффективность.

Тем не менее имеются значимые отличия в прогнозе у больных при T1–3N1 и T4 или N2, разница в трехлетней БРВ составляет до 20%. Исходя из этого, ретроспективно был проведен сравнительный анализ влияния длительности и режима лечения в этих прогностически различных группах.

У 58,7% больных, включенных в исследование, была стадия T1–3N1. В этой подгруппе при длительности адъюванта три месяца трехлетняя БРВ составила 83,1%, а при шести месяцах — 83,3%; абсолютная разница –0,2% (ДИ: –1,9–1,5%). Значения ОР составили 1,01 (ДИ: 0,90–1,12). Таким образом, у этих больных оба срока химиотерапии были равноэффективны.

В группе пациентов с T4 или N2 (41,3% популяции) результаты оказались хуже. При коротком сроке лечения (три месяца) трехлетней БРВ достигли только 62,7% пациентов, при шести месяцах — 64,4%; абсолютная разница составила –1,7% (ДИ: –4,3–0,9%). Значения ОР составили 1,12 (ДИ: 1,03–1,23). Согласно установленной границе статистической достоверности исследования, уменьшение длительности лечения

в этой группе до трех месяцев привело к ухудшению результата.

В общей популяции у получавших трехмесячный режим FOLFOX, БРВ была хуже, чем при шестимесячном: ОР: 1,16 (ДИ: 1,06–1,26; $p = 0,0051$). При режиме CAPOX результаты не зависели от длительности лечения и были равнозначны: ОР: 0,95 (ДИ: 0,85–1,06).

Число включенных в исследование больных позволило выполнить репрезентативный анализ влияния на БРВ режима и сроков лечения в зависимости от статуса Т и N. Результаты представлены в табл. 1.

При T1–3N1 режим CAPOX был равноэффективен при длительности лечения 3 и 6 месяцев. FOLFOX также имел статистически недостоверное преимущество при более длительном лечении.

При сравнении режимов FOLFOX и CAPOX значения БРВ были одинаковы при лечении шесть месяцев — 83,5 и 83,1 % соответственно. Уменьшение длительности химиотерапии до трех месяцев выявило некоторое увеличение БРВ при режиме CAPOX — 85,0% в сравнении с FOLFOX — 81,9%.

Результаты лечения при T4 или N2 были закономерно хуже, вне зависимости от режима химиотерапии. Больные, получавшие FOLFOX, имели достоверное увеличение БРВ при лечении 6 vs. 3 месяцев. В группе CAPOX длительность химиотерапии не повлияла на результат. Значения БРВ при трехмесячном применении CAPOX были несколько выше, чем FOLFOX (64,1 vs. 61,5 %), и соответствовали результатам шестимесячной терапии FOLFOX (64,1 vs. 64,7 %).

Представленные результаты могут оказать влияние на клиническое решение при выборе варианта лечения. При планировании длительности адъюванта важно оценить соотношение риска и преимуществ и учитывать пожелания пациента. Необходимо иметь в виду, что короткие сроки лечения ассоциированы с меньшим числом осложнений, в частности, с сенсорной полинейропатией ≥ 2 ст., которая регистрировалась при режиме FOLFOX у 17%

(три месяца) vs. 48% (шесть месяцев) а при CAPOX у 15% (три месяца) vs. 45% (шесть месяцев). Примерно у 60% прооперированных больных, имеющих стадию T1–3N1 и низкий риск рецидива, трех месяцев адъювантного лечения, скорее всего, достаточно. В равных условиях, вероятно, режим CAPOX — более рациональный выбор. А при наличии факторов высокого риска, стадии T4 или N2 лечение длительно — 3 или 6 месяцев должно быть назначено с учетом соотношения переносимости лечения и риска развития рецидива; в этой ситуации возможно лечение в течение шести месяцев. Для уменьшения нейротоксичности доза оксалиплатина может быть редуцирована.

В настоящее время впервые появились данные о влиянии локализации первичной опухоли на эффективность адъювантного лечения при различных его сроках. Известно, что правосторонняя локализация ухудшает прогноз при метастатической болезни и негативно влияет на ОВ при исходно местнораспространенном процессе.

Ранее в исследовании адъювантной химиотерапии PETACC-8 было показано, что правосторонняя локализация ассоциировалась с худшей выживаемостью, но только при прогрессировании болезни. При этом не установлено влияния локализации на эффективность адъюванта, судя по равным значениям БРВ [5].

В исследовании SCOT, включенном в базу данных IDEA, ретроспективно проанализировано наличие связи между локализацией первичной опухоли и БРВ [6]. Во всей популяции больных SCOT данные БРВ были сопоставимы с таковыми в IDEA. Разница в БРВ у получавших адъювант в течение трех (740 событий / 3035) и шести месяцев (742 события / 3030) составила $-0,4\%$ ($-2,6$ – $1,8\%$). Исходные характеристики групп больных с различной локализацией первичной опухоли несколько различались. Опухоль справа достоверно реже встречалась у мужчин (53 vs. 66%), стадия T4 выявлялась чаще (41 vs. 24%), а II ст. — реже (17 vs. 21%).

Следует отметить, что в представленной популяции было необычное соотношение частоты локализаций справа vs. слева (1 : 2), как правило, оно составляет 1 : 5.

При анализе БРВ кривые выживаемости расходились на протяжении всего периода наблюдения. Трехлетняя БРВ при локализации справа была достоверно ниже: 73 vs. 80%, слева (95% ДИ: 1,216–1,615; $p < 0,0001$). Абсолютная разница составила 7%, которая соответствовала 40-процентному повышению риска рецидива при локализации справа, ОР: 1,401 (95% ДИ: 1,216–1,615). После коррекции по T и N локализация справа ассоциировалась с 21-процентным достоверным повышением риска: ОР: 1,215 (95% ДИ: 1,051–1,404; $p = 0,009$). Это первое исследование, продемонстрировавшее связь правосторонней локализации с худшей БРВ в данной популяции больных.

Авторы сделали вывод, что продолжительность адъювантной ХТ в течение 3 или 6 месяцев при различных локализациях не оказала влияния на БРВ: при опухоли справа (ОР: 1,049; 95% ДИ: 0,849–1,296); слева (ОР: 0,910; 95% ДИ: 0,753–1,099). При сравнении эффективности режимов FOLFOX и CAPOX при коротком и длительном применении некоторое преимущество было у получавших капецитабин при трехмесячном варианте терапии.

В отличие от III ст., роль адъювантного лечения при II ст. (T3–4b, без поражения лимфоузлов — N0) до сих пор не установлена. При отсутствии факторов риска послеоперационное лечение не проводится. При их наличии, согласно мнению экспертов, предпочтительно проведение адъювантного лечения как при III ст. болезни. Рекомендации основаны на результатах нескольких относительно ранних клинических исследований, где применение фторпиримидинов привело к небольшому ($\sim 5\%$) увеличению БРВ без влияния на ОВ. В наиболее информативном, на наш взгляд, мета-анализе семи рандомизированных исследований [7] применение фторпиримидинов обеспечило до-

стоверное 4-процентное увеличение пятилетней БРВ у получавших химиотерапию (76 vs. 72%); разница в ОВ не была статистически значимой (81 vs. 76%). Возможно, лечение при прогрессировании нивелировало разницу в ОВ в этих группах.

Принимая во внимание, что 95% больных II ст. не имеют пользы от адъювантной терапии, полезно было бы выявить те 5% во всей популяции, которым профилактическая химиотерапия все же показана.

Выявление микросателлитной нестабильности (MSI), особенно при муцинозном и низкодифференцированном раке, связано с резистентностью к фторпиримидинам и в целом с более благоприятным прогнозом течения болезни. Таким пациентам адъювантная химиотерапия не проводится. Тем не менее при наличии факторов высокого риска (в частности, pT4) у больных с MSI рассматривается проведение адъюванта с включением оксалиплатина с расчетом на его способность преодолевать резистентность опухоли к фторпроизводным.

С относительно неблагоприятным прогнозом ассоциируется выявление в опухоли мутации BRAF V600E, когда при MSS (микросателлитной стабильности) риск смерти повышается до 24% по сравнению с 5,3% при отсутствии мутации [8]. По предварительным данным исследования PETAСС-3, мутация BRAF позиционируется как маркер снижения БРВ и ОВ при MSS и левосторонней локализации. При правосторонней локализации или MSI-H такой связи не установлено [9].

К факторам риска, помимо T4, относят низкую дифференцировку опухоли, наличие сосудистой или периневральной инвазии клетками опухоли, кишечную непроходимость или перфорацию; менее 12 исследованных лимфатических узлов и наличие опухоли в краях резекции или отсутствие описания краев резекции. Возможно, сюда следует включить и высокий уровень РЭА до операции.

При II стадии у больных с факторами риска режимы с оксалиплати-

ном увеличивают БРВ без влияния на ОВ. В исследовании MOSAIC при T4b стадии применение режимов с оксалиплатином увеличивало показатель БРВ. Было высказано предположение, что режимы с оксалиплатином являются разумной альтернативой самостоятельному применению фторпиримидинов при II стадии с наличием в опухоли MSI и (или) факторами высокого риска. Тем не менее обновленные данные не показали увеличения общей выживаемости у получавших FOLFOX в сравнении с 5-фторурацил/лейковорин (78 vs. 79%; $p = 0,98$). В группе повышенного риска при T4b и MSI-H пятилетняя БРВ составила 82 (FOLFOX) vs. 77% (5-фторурацил/лейковорин) и ОВ 85,0 vs. 83,3% соответственно, но эти различия не были статистически значимыми, возможно, из-за небольшого числа больных с данными характеристиками. [10] В данном исследовании отсутствует группа сравнения (без послеоперационной химиотерапии), и остается вопрос: надо ли в данной ситуации применять адъювантное лечение или назначать химиотерапию только небольшому проценту больных при прогрессировании?

Таким образом, вынуждены констатировать, что доказательная база, на основании которой принимается решение о целесообразности адъювантной химиотерапии при II ст., отсутствует. При благоприятном прогнозе и MSI-H (dMMR) целесообразно наблюдение за больным. При MSS и наличии факторов риска, особенно pT4, адъювантное лечение, скорее всего, показано. Если факторы риска оцениваются как промежуточные, можно использовать монотерапию фторпиримидинами в течение шести месяцев. При MSI-H в комбинации с факторами высокого риска решение неоднозначно и, скорее, принимается, исходя из числа факторов риска, состояния больного и его возраста. Здесь можно рассматривать преодоление резистентности к фторпиримидинам за счет включения в режим оксалиплатина, но в настоящее время для этого нет доказательной базы и перспективных исследований.

Список литературы

1. Andre T., Boni C., Navarro M., et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3109–3116 / André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3; 350 (23): 2343–51.
2. Park S. B., Goldstein D., Krishnan A. V., et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 419–437.
3. André T., Iveson T., Labianca R., et al. The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer: Trial Design and Current Status. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013; 9: 261–269.
4. Shi Q., Srobrero A. F., Shields A. F., et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:18_suppl, LBA1-LBA1.
5. Taieb J., Kourie H. R., Emile J. F., et al. Association of Prognostic Value of Primary Tumor Location in Stage III Colon Cancer With RAS and BRAF Mutational Status. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 22. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3695. [Epub ahead of print].
6. Saunders M. P., Paul J., Crosby J., et al. SCOT: Tumor sidedness and the influence of chemotherapy duration on DFS. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:4_suppl, 558–558.
7. Gill S., Loprinzi C. L., Sargent D. J., et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797.
8. Samowitz W. S., Sweeney C., Herrick J. et al. Poor Survival Associated with the BRAF V600E Mutation in Microsatellite-Stable Colon Cancers. *Cancer Res* 2005; 65 (14): 6063–6069.
9. Popovici VC, Budinska E, Roth A, et al. BRAF and KRAS mutations as additional risk factors in the context of clinical parameters of patients with colorectal cancer (abstract). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3522).
10. André T., de Gramont A., Vernerey D., et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176.



Организационные аспекты ультразвукового обследования пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы

И. Л. Киселев, к.м.н., главный врач

Е. А. Подольская, к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики

Ю. Е. Перепелевская, врач-онколог

ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», г. Курск

Organizational aspects of ultrasound examination of patients with malignant thyroid neoplasms

I. L. Kiselyov, E. A. Podolskaya, Yu. E. Perepelevskaya

Kursk Regional Clinical Oncology Centre, Kursk, Russia

Резюме

В исследование включены 134 пациента, поставленные на онкологический учет в Курском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2016 год с диагнозом «рак щитовидной железы». Проанализированы протоколы ультразвуковых исследований, амбулаторные и стационарные карты в различных учреждениях Курской области на всех этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения. Только 58 больных (42,3%) получили обследование по месту жительства при первичной диагностике и 76 (56,7%) — на этапе диспансерного наблюдения. 34 (25,4%) пациента вынуждены были обратиться в коммерческие организации. Не обнаружена связь места проведения первичного УЗИ с местом жительства ($p > 0,05$), установлена связь места проведения первичного УЗИ с клиникой обследования после окончания специализированного лечения ($p < 0,05$), что говорит о нарушении маршрутизации. Наши данные об информативности УЗИ при диагностике рака щитовидной железы (значительное количество расхождений независимо от стадии заболевания [$p > 0,05$], связь информативности с местом проведения обследования [$p < 0,001$]) указывают на необходимость морфологической верификации узловой патологии щитовидной железы. Выявлена связь информативности тонкоигольной аспирационной биопсии ($p < 0,001$) с местом проведения независимо от размеров и гистологического строения узла ($p > 0,05$).

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, рак щитовидной железы, организация здравоохранения.

Summary

The study includes 134 patients assigned to oncology at the Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary from the year 2012 to 2016 with the diagnosis: thyroid cancer. The protocols of ultrasound investigations, outpatient and inpatient medical records in various institutions of the Kursk region at all stages of diagnosis, treatment and dynamic observation are analyzed. Only 58 patients (42.3%) have received a survey at the place of residence during primary diagnosis and 76 (56.7%) at the dispensary observation stage. 34 (25.4%) patients have to apply to commercial organizations. There is no connection between the location of the primary ultrasound and the place of residence ($p > 0.05$), the location of the primary ultrasound is fixed with the examination clinic after the end of the specialized treatment ($p < 0.05$), which indicates a violation of routing. Our data on the informativeness of ultrasound in the diagnosis of thyroid cancer (a significant number of discrepancies, regardless of the stage of the disease [$p > 0.05$], communication of informativity with the place of examination [$p < 0.001$]) indicate the need for morphological verification of the thyroid nodal pathology. The relationship between the informative value of fine needle aspiration biopsy ($p < 0.001$) and the site, regardless of the size and histological structure of the node ($p > 0.05$) is revealed.

Key words: ultrasound, thyroid cancer, aspiration biopsy, health organization.

Введение

Ежегодно в мире регистрируются около 120 тысяч новых случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) [1]. Заболеваемость злокачественными новообразованиями щитовидной железы (ЗНЩЖ) в России неуклонно растет. Так, в 2006 году она составляла 6,27 случая на 100 тысяч человек, а в 2016 году этот показатель достиг 8,31 случая (прирост — 29,53%) [4].

РЩЖ обычно на ранних стадиях клинически не проявляется. Наиболее важной диагностической процедурой при обследовании пациентов с подозрением на ЗНЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), выполняемая под ультразвуковым контролем [1, 3, 8, 9].

В Российской Федерации действует приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1156н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях щитовидной железы 0–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению)», обязывающий проводить лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) первичного звена комплексную

ультразвуковую диагностику (УЗД) и цитологическую верификацию диагноза [6]. Согласно приказу Министерства здравоохранения России от 15.11.2012 N 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю „онкология“», задачей отделения ультразвуковой диагностики онкологического диспансера являются: проведение уточняющей диагностики злокачественных новообразований, осуществление мониторинга и оценки эффективности проведенного лечения [5]. Таким образом, законодательно выделен специализированный этап ультразвукового обследования больных со злокачественными новообразованиями.

На практике в онкологический диспансер направляются необследованные пациенты, больные с неполным или малоинформативным обследованием. Из-за такой ситуации врачи УЗД онкологических диспансеров загружаются рутинной диагностической работой: выполнением функции первичной медико-санитарной помощи, пересмотрами (из-за недоверия онкологов данным УЗИ первичного звена) как на амбулаторном этапе, так и при поступлении в профильные отделения стационара.

В то же время работа врачей УЗД регламентируется действующим приказом Министерства здравоохранения РСФСР от 02.08.91 № 132 «О совершенствовании службы лучевой диагностики» [7], согласно которому при 6,5-часовом рабочем дне норма нагрузки на врача ультразвуковой диагностики — 33 условные единицы. Из-за этого факта врачи УЗД специализированных учреждений либо значительно перерабатывают, либо создаются очереди, затягивающие диагностический период. В такой ситуации специалисты УЗД лишены возможности творческого подхода к работе, освоения новых технологий.

Целью исследования является анализ организационных аспектов работы служб УЗД г. Курска и районов Курской области при обследовании больных РЩЖ на этапах первичного осмотра, специализированного лечения, диспансерного наблюдения, обращаемость этой группы населения в коммерческие структуры.

Материалы и методы

В исследование включены 134 пациента: 28 (20,9%) — мужчины, 106 (79,1%) — женщины, поставленные на онкологический учет в Курском областном клиническом онкологическом диспансере (КОКОД) с 2012 по 2016 год с диагнозом РЩЖ. Возраст больных варьировал от 21 года до 80 лет (медиана — 54,5 года). По месту жительства пациенты разделены следующим образом: г. Курск — 57 человек (42,5%) и 77 человек (57,5%) — жители 22 районов Курской области (табл. 1).

В исследуемой группе пациентов с РЩЖ были установлены следующие стадии заболевания: первая стадия — 79 (59%) случаев, вторая — 27 (20,1%), третья — 24 (17,9%), четвертая — 4 (3%) пациента.

Анализируемая группа пациентов получила следующее лечение: только хирургическое — 116 (86,6%) пациентов, хирургическое с последующей радиойодтерапией — 17 (12,7%), симптоматическое — 1 (0,7%) пациент.

Проанализированы протоколы УЗИ в различных учреждениях Курской области на всех этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения. Произведена оценка качества протоколов и объемов ультразвукового обследования, выполнялись сопоставления данных УЗИ с результатами других методов визуализации (компьютерной томографии, магниторезонансной томографии и прочих) цитологическим анализом, операционным материалом, гистологическим заключением и окончательным диагнозом. Отдельно изучены обращения пациентов в частные медицинские центры.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS STATISTICS 20.0. Для определения связи между переменными составлены таблицы сопряженности. В качестве критерия связи использовался χ^2 Пирсона, оценивалась его асимптотическая двухсторонняя значимость, для количественных переменных проводилась проверка нормального распределения с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, корреляции определялись с помощью коэффициента Пирсона. [2].

Таблица 1
Распределение больных раком щитовидной железы в Курской области

№ п/п	Районы	N	Процент
1.	Глушковский	4	3,0
2.	Горшеченский	1	0,7
3.	Дмитриевский	3	2,2
4.	Золотухинский	4	3,0
5.	Касторенский	1	0,7
6.	Конышевский	5	3,7
7.	Кореневский	1	0,7
8.	Курский	2	1,5
9.	Курчатовский	12	9,0
10.	Льговский	4	3,0
11.	Мантуровский	1	0,7
12.	Медвенский	2	1,5
13.	Обоянский	3	2,2
14.	Поныровский	2	1,5
15.	Пристенский	1	0,7
16.	Рыльский	4	3,0
17.	Суджанский	1	0,7
18.	Тимский	4	3,0
19.	Фатежский	4	3,0
20.	Черемисиновский	3	2,2
21.	Щигровский	3	2,2
22.	Железногорский	12	9,0
23.	Курск	57	42,5
Итого		134	100,0

Результаты и обсуждение

При анализе учреждений проведения первого УЗИ 57 больных РЩЖ г. Курска получены следующие результаты (табл. 2). По месту прикрепления УЗИ получили 23 (40,4%) больных, в условиях ургентной службы — 12 (1,7%), в коммерческих центрах — 13 (22,8%), в КОКОД — 8 (14%), в Курской областной клинической больнице (КОКБ) — 9 (15,8%), в прочих учреждениях — 3 (5,3%) больных.

В группе пациентов районов области (77 человек) учреждения проведения первого ультразвукового исследования расположились следующим образом: лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) по месту прикрепления — 35 случаев (45,5%), коммерческие центры — 10 (13%), КОКОД — 4 (5,2%), КОКБ — 26 (33,7%), прочие клиники — 2 случая (2,6%) (табл. 2). При проведении статистических расчетов мы не выявили связи между районом проживания пациентов и местом проведения первичного УЗИ ($p > 0,05$).

У 53 (93%) городских пациентов при первичном УЗИ был выполнен необходимый онкологам объем обследования. Из городских пациентов, больных РЩЖ, включенных в исследование, 19 (33,3%) пересматривались в стенах КОКОД: в 11 (19,3%) случаях осмотр носил детализирующий, а в 8 (14%) — полный (комплексный) характер. При анализе информативности УЗИ в 14 (24,6%) случаях выявлены расхождения с заключениями (результатами пересмотра) диспансера, а в 31 (54,4%) — с клиническим диагнозом (табл. 3).

Таблица 2

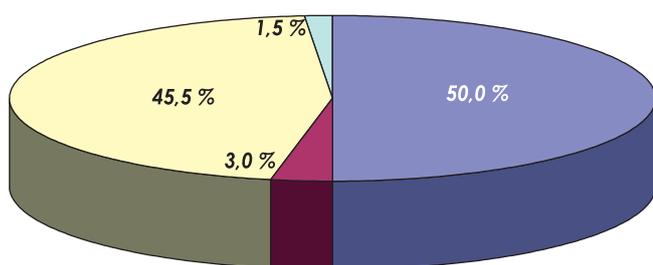
Учреждения проведения первичного ультразвукового обследования пациентов с раком щитовидной железы

Медицинские учреждения	Жители г. Курска		Жители районов Курской области	
	N	Процент	N	Процент
ЛПУ по месту прикрепления	23	40,4	35	45,5
Ургентная служба	1	1,7	–	–
Коммерческие центры	13	22,8	10	3,0
КОКОД	8	14,0	4	5,2
КОКБ	9	15,8	26	33,7
Прочие	3	5,3	2	2,6
Итого	57	100,0	77	100,0

Таблица 3

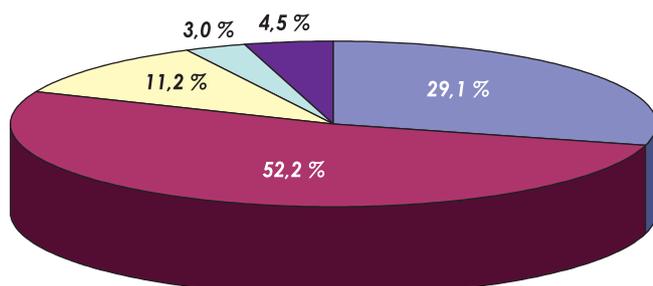
Качество первичного ультразвукового исследования пациентов с раком щитовидной железы

Критерий качества УЗИ	Жители г. Курска		Жители районов Курской области	
	N	Процент	N	Процент
Полный объем обследования	53	93,0	71	92,2
Удовлетворительное качество протоколов	57	100,0	77	100,0
Наличие пересмотра в стенах КОКОД	19	33,3	34	44,2
Наличие расхождения с УЗИ диспансера	14	24,6	19	24,7
Наличие расхождения с клиническим диагнозом	31	54,4	39	50,6



■ Рак ■ АИТ ■ Узловой зоб ■ Очаговое образование

Рисунок 1. Результаты заключений первичного УЗИ.



■ КОКОД ■ КОКБ ■ Коммерческие центры

■ Прочие ■ Не выполнялось

Рисунок 2. Учреждения проведения ТАБ щитовидной железы.

Установлено, что у 71 (92,2%) районного пациента объем обследования соответствовал рекомендуемому онкологами. Из районных пациентов, включенных в исследование, 34 (44,2%) пересматривались в стенах КОКОД: в 16 (20,8%) случаях осмотр носил детализирующий, а в 18 (23,4%) — полный (комплексный) характер. При анализе информативности УЗИ в 19 (24,7%) случаях наблюдались расхождения с заключениями (результатами пересмотра) диспансера, в 39 (50,6%) — с клиническим диагнозом (табл. 3).

Таким образом, только 58 (42,3%) пациентов проходили первичное УЗИ в ЛПУ по месту жительства, а у 60 (45,5%) больных до начала лечения УЗИ (включая первичные УЗИ и пересмотры) выполнялось в онкологическом диспансере. При анализе протоколов УЗИ обнаружено, что все описания были удовлетворительного качества.

При проведении статистического анализа выявлен основной фактор, определяющий результативность первичного УЗИ — учреждение его проведения (выявлена связь с расхождением заключений — $p < 0,001$, с расхождением с диагнозом — $p < 0,05$). В свою очередь, информативность первичного УЗИ не связана со стадией и распространенностью онкологического процесса, а также с размером образования ($p > 0,05$).

Определенный интерес представил анализ заключений ультразвуковых исследований щитовидной железы. В протоколах УЗИ изменения в ЩЖ описывались как: рак — 67 (50%), аутоиммунный тиреоидит — 4 (3%), узловой зоб — 61 (45,5%), очаговое образование без конкретизации генеза — 2 (1,5%) случая (рис. 1). При проведении статистических расчетов выявлена связь результата УЗИ с клиникой проведения исследования ($p < 0,05$).

До начала лечения в 128 (95,5%) случаях пациентам выполнялись ТАБ под контролем ультразвукового исследования.

Биопсии проводились в условиях КОКОД в 39 (29,1%), в КОКБ — в 70 (52,2%), в коммерческих центрах — в 15 (11,2%) случаях (рис. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в ЛПУ по месту прикрепления ТАБ не выполнялись. При проведении статистического анализа выявлена достоверная связь места проведения ТАБ ЩЖ с клиникой выполнения первичного УЗИ ($p < 0,001$). У 110 пациентов ТАБ под контролем УЗИ привели к морфологической верификации злокачественного заболевания ЩЖ, у пяти больных констатировано подозрение на рак, в 13 случаях — различные доброкачественные заболевания (табл. 4). При проведении статистического анализа выявлена достоверная

связь места проведения ТАБ ЩЖ с верификацией РЩЖ ($p < 0,001$). В то же время не выявлено связи верификации РЩЖ с размером узла (по УЗИ и по исследованию операционного материала) и гистологическим строением опухоли.

При составлении таблиц сопряженности выявлена достоверная связь результатов цитологического исследования с гистологическим анализом операционного материала ($p < 0,001$).

Таким образом, перед началом лечения РЩЖ заподозрен с помощью УЗИ в 100 (74,6%), морфологически верифицирован — в 110 (82,1%), цитологически заподозрен — в 5 (3,7%) случаях. У 6 (4,5%) пациентов ЗНЩЖ не было установлено с помощью комплексного обследования.

После окончания специализированного лечения пациентам г. Курска III клинической группы (57 пациентов) производилось УЗИ: в поликлинике по месту жительства — 37 (64,9%), в коммерческих центрах — 7 (12,3%), в КОКОД — 13 (22,8%) наблюдений.

Пациентам районов области III клинической группы (77 пациентов) выполнялось УЗИ: в поликлинике по месту жительства — 39 (50,6%), в КОКОД — 27 (35,1%), в коммерческих центрах — 10 (13%) наблюдений.

При проведении статистических расчетов выявлена достоверная связь места проведения первичного УЗИ с клиникой обследования после окончания специализированного лечения ($p < 0,05$).

Отдельно изучалась обращаемость пациентов в коммерческие медицинские учреждения. Так, из 134 пациентов 34 (25,4%) проходили УЗИ в частных центрах: однократно — 20 человек, дважды — 1 случай, больше 2–13 человек. В 15 (44,1%) случаях платная помощь оказывалась жителям г. Курска, в 19 (55,9%) — больным из районов области. К коммерческим услугам прибегали 23 пациента при выполнении первичного УЗИ, 11 пациентов — повторно после проведенного специализированного лечения (III клиническая группа). При проведении статистических расчетов не выявлено достоверной разницы по обращению в коммерческие клиники между районными и курскими пациентами.

Заключение

В ходе исследования мы выявили существенные недостатки в организации ультразвуковой диагностики рака щитовидной железы:

1. примерно половина пациентов не получили медицинскую услугу УЗИ по месту жительства при первичной диагностике и на этапе диспансерного наблюдения;
2. четверть пациентов были вынуждены обращаться в коммерческие организации;
3. не обнаружена связь клиники проведения первичного УЗИ с местом жительства, установлена связь места проведения первичного УЗИ с клиникой обследования после окончания специализированного лечения, что говорит об отсутствии маршрутизации пациентов;
4. морфологическая верификация узловых патологий щитовидной железы не выполняется в ЛПУ по месту жительства пациентов. Нужно отметить, что организационные моменты морфологической верификации узловых образований щитовидной железы в Курской области не разработаны;

Таблица 4
Результаты цитологического исследования материала, полученного при ТАБ под УЗ-контролем

Результат цитологического исследования	N	Процент
1. Папиллярный рак	92	71,9
2. Фолликулярный рак	3	2,3
3. Подозрение на рак, атипия	5	3,9
4. Фолликулярная аденома	3	2,3
5. Коллоидный зоб	3	2,3
6. Рак	12	9,4
7. Аденома	4	3,3
8. Зоб с дегенерацией	1	0,8
9. Недифференцированный рак	1	0,8
10. АИТ	2	1,7
11. Железистый рак	1	0,8
12. Медулярный рак	1	0,8
Итого	128	100,0

5. выявлена связь информативности ультразвукового исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии от места проведения независимо от размеров и гистологического строения узла.

Таким образом, необходимо:

1. обеспечить доступность УЗИ щитовидной железы в ЛПУ по месту прикрепления пациентов на этапе первичного приема и диспансерного наблюдения;
2. провести обучение врачей УЗД первичного звена методике тонкоигольной аспирационной биопсии образований щитовидной железы и лимфоузлов шеи;
3. организовать цитологический анализ пунктатов щитовидной железы и лимфоузлов шеи в ЛПУ первичного звена.

Список литературы

1. World cancer report / Ed. by Bernard W. Stewart, Paul Kleihues. IARC PRESS, Lyon, 2003. References.
2. Ахим Бюль, Питер Цефель. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. М.: ДиаСофт, 2005. 608 с.
3. Джаилов Д. Н., Канаев С. В., Моисеенко В. М. Современные методы диагностики узловых образований щитовидной железы / Вопросы онкологии, 2010, том 56.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»; Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 915н. URL: http://www.gov.cap.ru/UserFiles/orgs/Grvid_11/oncologiya.pdf (Дата обращения 23.10.2014).
6. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях щитовидной железы 0-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению): приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1156н. URL: http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1156n.pdf (Дата обращения 27.06.2017).
7. О совершенствовании службы лучевой диагностики: приказ Минздрава РФ от 02.08.91 № 132. URL: <http://www.rasudm.org/information/docs.htm> (Дата обращения 23.10.2014).
8. Сенча А. Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно расположенные органы. М: Видар, 2015. — 512 с.
9. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Онкология. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». — 2007. — 560 с.

Современные опции и перспективы системной терапии метастатической увеальной меланомы. Обзорная статья

Я. А. Жуликов, студент¹

Л. В. Демидов, д.м.н., проф. кафедры онкологии²

И. Е. Синельников, к.м.н., специалист-онколог, ассистент кафедры онкологии^{1,2}

В. В. Назарова, специалист-онколог, врач хирургического отделения № 10²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Modern options and perspectives of systemic therapy of metastatic uveal melanoma. Review article

Ya. A. Zhulikov, L. V. Demidov, I. E. Sinelnikov, V. V. Nazarova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin; Moscow, Russia

Резюме

Увеальная меланома (УМ) — опухоль, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта. На данный момент нет ни одной опции лекарственной терапии, повышающей общую выживаемость пациентов с метастатической УМ. Последние исследования значительно улучшили понимание биологических особенностей УМ, что может помочь в персонализации терапии. В данном обзоре будут описаны биологические особенности, современные лекарственные опции и перспективы в лечении метастатической УМ.

Ключевые слова: увеальная меланома; иммунотерапия; анти-PD-1; таргетная терапия.

Summary

Uveal melanoma (UM) is a rare malignancy tumor, which arise from melanocytes of the uveal tract. Now there is no options of the systemic therapy that increase the overall survival of patients with metastatic UM. Recent researches significantly improved our understanding of biology feature UM, what can help in personalization of the treatment. In this review we will consider biology features, modern options and future treatment strategies of metastatic UM.

Key words: uveal melanoma; immunotherapy; anti-PD-1; target therapy.

Введение

Окулярная меланома составляет около 5% случаев меланомы и является самым распространенным злокачественным новообразованием глазного яблока у взрослых [1]. На увеальную меланому (УМ) приходится около 85% всех случаев окулярной меланомы. У 50% пациентов с УМ в течение 15 лет после локального лечения развиваются отдаленные метастазы вне зависимости от выбранного метода локального лечения [2, 3]. В 90% случаев поражается печень, что связано с плохим прогнозом [4]. Медиана общей выживаемости после возникновения отдаленного метастазирования, по разным данным, составляет от 2 до 9 месяцев, что можно объяснить отсутствием эффективных лекарственных опций [5]. В данном обзоре будут описаны биологические особенности, современные лекарственные опции и перспективы в лечении метастатической УМ.

Молекулярно-генетические особенности и таргетная терапия увеальной меланомы

Наиболее характерные генетические изменения, обнаруженные в УМ — драйверные мутации и хромосомные aberrации [6]. Основные драйверные мутации, встречаемые при УМ с разной частотой: *GNAQ* (~ 45%), *GNA11* (~ 45%), *CYSLTR 2* (< 5%), и *PLCB 4* (< 5%) [7, 8]. Наличие этих мутаций приводит к конститутивной активности фосфолипазы Cβ (PLCβ), которая с помощью вторичных мессенджеров запускает RAF-MEK-ERK, Rho/Rac, Hippo сигнальные пути (рис. 1) [9, 10], результатом чего является повышение пролиферации, выживаемости и метастатического потенциала клеток УМ [7, 9, 10]. На данный момент MEK1–2 — наиболее изученная мишень для таргетной терапии метастатической УМ. В клиническом исследовании II

фазы сравнивалась эффективность темозоламида / дакарбазина и ингибитора MEK1–2 селиметиниба в первой линии терапии метастатической УМ [11]. В исследование включили 120 пациентов, рандомизированных на две группы: селиметиниб и химиотерапия — 1: 1; дизайн исследования предусматривал criss-cross после прогрессирования. В группе селиметиниба частота объективного ответа составила 15% против 0 в группе химиотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше в группе селиметиниба — 15,9 недели против 7,0 (HR: 0,46; 95% CI: 0,3–0,71). Однако не было достоверного различия в общей выживаемости между группами. Аналогичные исследования имеются для траметиниба [12].

Другой возможный способ блокирования сигнала, исходящего от G-белка, — ингибирование протеинкиназы C (PKC). На данный

момент есть результаты одного исследования I фазы, в котором участвовали 118 пациентов [13]. Стабилизация заболевания на фоне приема сотростаурина (ингибитор РКС) наблюдалась у 55 %, у 2 % пациентов достигнут частичный ответ, медиана выживаемости без прогрессирования составила 15,4 недели.

Активация PI3K/AKT/mTOR часто наблюдается в клетках УМ и обычно связана с потерей PTEN. Потеря цитоплазматической экспрессии PTEN обнаружена в 16 %, а слабая цитоплазматическая экспрессия — в 42,7 % первичных УМ [14]. Потеря гетерозиготности PTEN ассоциирована с более короткой медианой выживаемости без прогрессирования ($p = 0,029$) [14]. Эффективность ингибиторов АКТ в комбинации с ингибиторами MEK1–2 изучалась в терапии метастатической УМ [15]. В клиническом исследовании II фазы сравнивалась эффективность траметиниба (MEKi) в монотерапии и в комбинации с упросертибом (ингибитор АКТ). В исследовании участвовали 80 человек, рандомизированных на две группы 1 : 1. Разницы в медиане выживаемости без прогрессирования между двумя группами не наблюдалось: 15,7 против 15,6 недели соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о неэффективности этого метода лечения.

Клетки УМ экспрессируют на поверхности мембраны большое количество с-MET, что обуславливает тропность УМ к метастазированию в печень [16]. Эффективность применения кабозатиниба (низкомолекулярный ингибитор с-MET, AXL, VEGFRs) изучалась в одном клиническом исследовании II фазы у пациентов, получивших две линии и более по поводу метастатической меланомы [17]. В данное исследование были включены 77 пациентов, 23 из них имели УМ. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,8 месяца в общей популяции и 4,8 — в подгруппе УМ. Объективный ответ не был достигнут ни у одного пациента с УМ, стабилизация заболевания наблюдалась у 61 % пациентов.

Несмотря на небольшое количество драйверных мутаций и «генети-

ческую простоту» УМ, ни одна опция таргетной терапии не улучшает общей выживаемости пациентов с метастатической УМ. Перспективы таргетной терапии УМ прежде всего связаны с разработкой ингибиторов GNA11/GNAQ, а также применением различных комбинаций таргетных препаратов, что может быть связано с высокой токсичностью таких режимов.

Иммунологические особенности увеальной меланомы

Глаз относится к «иммунопривилегированным» органам, что связано с наличием множества механизмов защиты от иммунной системы. Секрета клетками микроокружения различных цитокинов Tumor Growth Factor β (TGF β), IL-6, IL-10, CXCL9 и CXCL13 приводит к преобладанию в опухолевом инфильтрате FOXP3⁺, CD4⁺ Т-лимфоцитов и M2-макрофагов [18, 19]. Другой особенностью УМ является низкая экспрессия на поверхности МНС (Major Histocompatibility Complex) I и II классов, необходимых для реализации клеточной цитотоксичности [20]. Более того, наличие высокой экспрессии МНС I и II на поверхности опухолевых клеток ассоциировано с плохим прогнозом при УМ [21, 22]. Этот факт можно объяснить тем, что важнейшим активатором экспрессии МНС I является интерферон γ (IFN γ) [23]. Однако IFN γ также повышает экспрессию клетками микроокружения PD-L1, IDO-1, TIGIT, обеспечивающими иммунологическую толерантность на периферическом уровне [23, 24]. Совокупность описанных выше особенностей УМ и ее микроокружения приводит к подавлению формирования клеточного иммунного ответа. Кроме того, УМ характеризуется низкой мутационной нагрузкой и отсутствием геномной нестабильности [25]. Поэтому терапевтические методы, направленные на активацию клеточного звена иммунитета, имеют низкую эффективность при УМ. Однако этот подход может быть эффективным у ограниченной категории пациентов.

Недавно группа исследователей The Cancer Genome Atlas выделила четыре молекулярно-генетических подтипа УМ, различающихся генети-

ческими и хромосомными альтерациями, профилями экспрессии генов и метилирования ДНК [25]. Первые два подтипа имели дисомию по третьей хромосоме, что связано с лучшим прогнозом. Третий и четвертый подтип имели моносомию по третьей хромосоме, а также альтерации в гене VAPB и худший прогноз. Микроокружение УМ с моносомией третьей хромосомы характеризовалось высокой экспрессией генов IFN-сигнального пути I и II типа, IDO-1, PD-L1 и 2, TIGIT, а также наличием лейкоцитарной инфильтрации [25]. Можно предположить, что именно у этой категории пациентов применение ингибиторов иммунных контрольных точек окажется эффективным. Однако высокая экспрессия IDO-1 и TIGIT приводит к анергии CD8⁺ Т-лимфоцитов и является одним из механизмов первичной резистентности к анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратам [26, 27]. На данный момент идут несколько клинических исследований эффективности комбинированной терапии ингибиторами IDO и анти-PD-1 при различных злокачественных новообразованиях, этот подход может помочь преодолеть иммуносупрессивное микроокружение УМ [25].

Другая особенность УМ — высокая экспрессия раково-эмбриональных антигенов, таких как gp100, MART-1, TRP-1, PRAME, являющихся мишенями клеточного иммунного ответа [28, 29]. Поэтому еще одним перспективным направлением иммунотерапии УМ является адаптивная клеточная терапия, направленная на данные антигены.

Ингибиторы иммунных чекпойнтов

Применение ипилимумаба (анти-CTLA-4) в лечении метастатической меланомы кожи приводит к длительной выживаемости без прогрессирования у 20 % пациентов [30]. В наиболее крупное исследование по изучению эффективности ипилимумаба в дозе 3 мг/кг при метастатической УМ у предлеченных пациентов были включены 82 пациента [31]. Объективный ответ наблюдался у 5 %, а стабилизация — у 29 % пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,6 месяца, ме-

диана общей выживаемости — 6 месяцев. Авторы пришли к выводу, что ипилимумаб имеет низкую эффективность в лечении метастатической УМ. Попытка использования более высоких доз ипилимумаба в первой линии также оказалась неудачной. В клиническом исследовании II фазы GEM-1 изучалась эффективность применения ипилимумаба в дозе 10 мг/кг в первой линии терапии метастатической УМ [32]. Частичный ответ был достигнут у 1 (7,7%) пациента, стабилизация заболевания — у 6 (46,2%).

На данный момент для лечения метастатической меланомы одобрены два препарата, блокирующих PD-1 — ниволумаб и пембролизумаб. Эти препараты высокоэффективны при лечении кожной меланомы. Однако мало данных по эффективности их использования в лечении метастатической УМ. В исследовании II фазы Checkmate 172 изучалась эффективность применения ниволумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с метастатической меланомой, имевших прогрессирование на ипилимумабе и плохие прогностические факторы [33]. В финальный анализ были включены 593 пациента, из которых 34 имели УМ. В подгруппе с УМ частичный ответ был достигнут у 2 (6%) пациентов, стабилизация — у 15 (44%) пациентов. Медиана общей выживаемости составила 11 месяцев. Ретроспективное исследование других авторов показало похожие результаты. В финальный анализ исследования были включены 56 пациентов с метастатической УМ, получавших анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапию [34]. Частичный ответ наблюдался у 2 (3,6%) пациентов, стабилизация больше шести месяцев — у 5 (9%) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,6 месяца, медиана общей выживаемости — 7,6 месяца. Авторы выделили два благоприятных прогностических фактора: женский пол и нормальный уровень ЛДГ.

Комбинированная терапия анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратами метастатической кожной меланомы статистически значимо повышает медиану выживаемости без прогрес-

сирования по сравнению с монотерапией анти-PD-1 у пациентов с PD-L1-негативными опухолями (экспрессия PD-L1 менее 5% клеток) [35]. Javed и соавт. показали, что положительная экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток наблюдалась в 5,1% случаев УМ против 26,1% кожной меланомы [36]. Поскольку УМ характеризуется более низкой экспрессией PD-L1, чем меланома кожи, применение комбинированной иммунотерапии УМ может иметь выгоду по сравнению с монотерапией у этих пациентов. На данный момент имеется небольшое количество работ, изучавших эффективность применения комбинированной иммунотерапии при метастатической УМ. Одной из них является ретроспективное исследование с участием 86 пациентов, получивших монотерапию анти-PD-1-препаратами, и 15-ти пациентов, получивших комбинированное лечение. В группе монотерапии объективный ответ наблюдался у 4 (4,7%) пациентов, стабилизация — у 14 (16,5%) [37]. В группе комбинированного лечения объективный ответ наблюдался у 2 (16,5%) пациентов, стабилизация у 2 (16,5%) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинации составила 2,8 месяца. Авторы выделили следующие положительные прогностические маркеры сыворотки крови для пациентов с УМ, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек: нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка, относительное количество эозинофилов выше 1,5%. У пациентов со всеми перечисленными положительными факторами медиана общей выживаемости не была достигнута, при наличии двух прогностических факторов — 15,6 месяца, одного — 5,9 месяца, при их отсутствии — 1,2 месяца.

Адаптивная Т-клеточная терапия

Rothermel и соавт. изучили препараты пациентов с метастатической кожной и УМ, полученные после хирургического удаления метастазов в печень [38]. Исследователи показали, что метастазы УМ характеризуются более высокой частотой экспрессии

раково-эмбриональных антигенов: MART, gp100. Диффузная экспрессия (на поверхности более 50%) MART1 наблюдалась у всех образцов УМ, gp100 — у 88%. Однако фенотип опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов кожной и УМ различался. В инфильтрате кожной меланомы преобладали CD8⁺ Т-лимфоциты в отличие от УМ, где преобладали CD4⁺ Т-лимфоциты. Авторы пришли к выводу, что адаптивная клеточная терапия может быть эффективной при метастатической УМ.

В клиническом исследовании II фазы по изучению эффективности адаптивной аутологичной клеточной терапии метастатической УМ участвовал 21 пациент, из которых 9 имели резистентность к ингибиторам иммунных контрольных точек [39]. Объективный ответ был достигнут у 7 (35%) пациентов, 1 пациент имел полный ответ продолжительностью более 21 месяца. Все нежелательные явления (НЯ) были связаны с предшествующей химиотерапевтической лимфопенией. Наиболее часто регистрируемые НЯ III–IV степени: лимфопения (100%), нейтропения (100%), тромбоцитопения (95%), анемия (67%), инфекционные осложнения (29%). Один пациент умер от развития вторичной полиорганной недостаточности, обусловленной сепсисом. На данный момент это единственное исследование, показавшее эффективность адаптивной клеточной терапии метастатической УМ, в том числе у пациентов, резистентных к ингибиторам иммунных контрольных точек. Таким образом, данный подход требует дальнейшего изучения.

Препараты моноклональных Т-клеточных рецепторов

Новым подходом в иммунотерапии различных злокачественных новообразований является использование биспецифических антител, модулирующих функцию Т-клеточного рецептора (ImmTAC). Данные препараты состоят из двух частей: рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) к комплексу HLA-антиген и анти-CD3. Основным механизмом действия ImmTAC — связывание TCR со своей мишенью — комплексом HLA-антиген на поверхности опухолевой клетки, свободный конец анти-

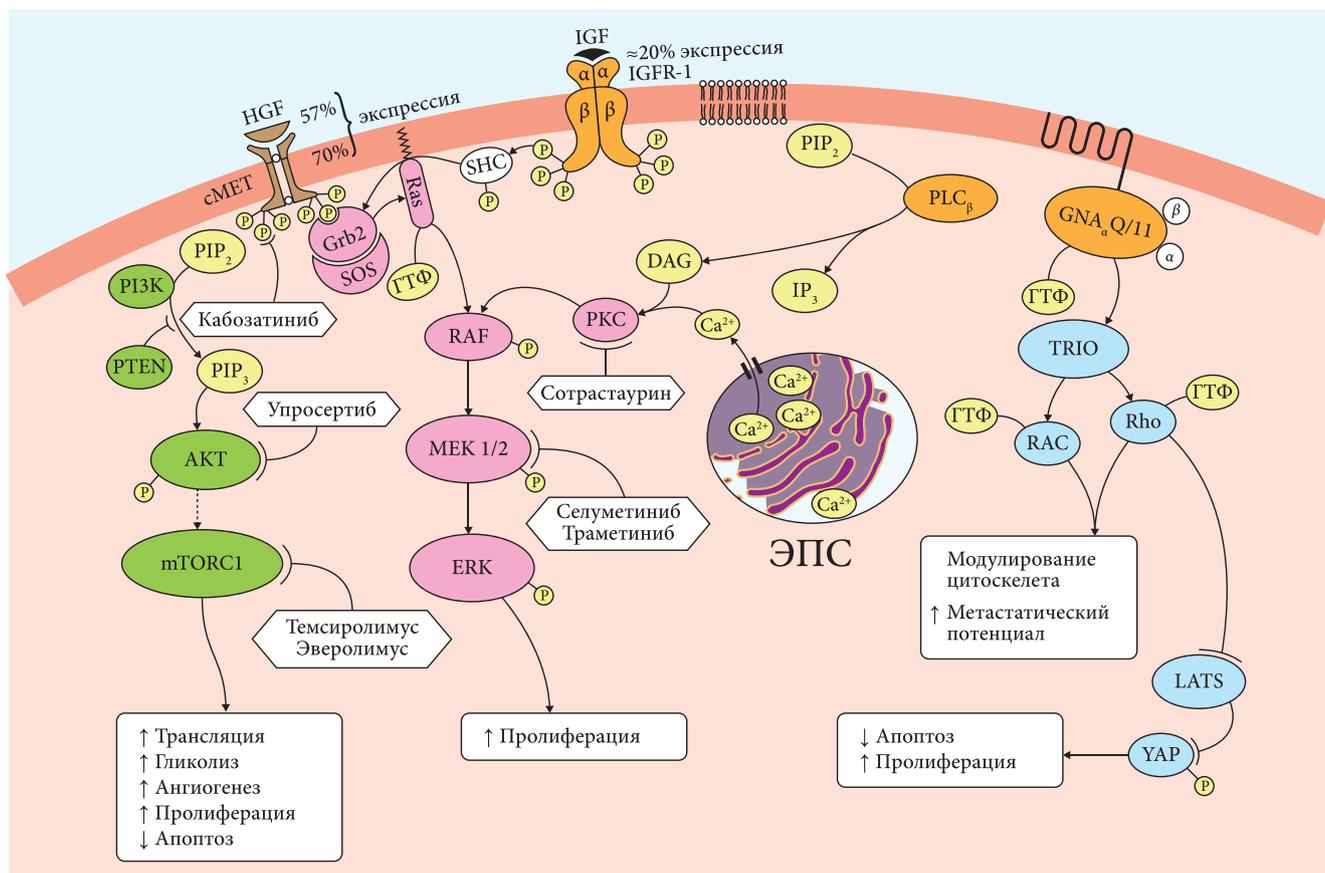


Рисунок 1. Сигнальные пути, активируемые G-белками. G-белок состоит из трех субъединиц: G α , G β , G γ . Драйверные мутации в альфа-субъединице встречаются в 90% случаев увеальных меланом (УМ) и приводят к его конститутивной активности. Кроме того, на поверхности клеток УМ в 20% случаев экспрессируется IGF1R-1, в 70% — cMET. Описанные выше молекулярно-генетические особенности УМ приводят к активации RAF-MEK-ERK, Rho/Rac, Hippo, AKT/mTOR сигнальных путей, повышающих пролиферацию, выживаемость и метастатический потенциал опухолевых клеток. На данный момент известно множество таргетных препаратов, ингибирующих активацию описанных выше сигнальных путей.

CD3 связывается с CD3 на поверхности T-клетки [40]. Таким образом, происходит образование иммунного синапса между опухолевой клеткой и T-лимфоцитом вне зависимости от специфичности его TCR. Смерть опухолевых клеток стимулирует антигенпрезентацию дендритными клетками CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитам, что вызывает поликлональную активацию лимфоцитов [41].

В клиническом исследовании I фазы изучалась эффективность ImmTAC к комплексу HLA-A2-gp100 и анти-CD3 в лечении метастатической меланомы, в которое включили 31 пациента, 16 из которых имели УМ [42, 43]. В подгруппе УМ 15 пациентов имели оценку эффективности лечения, из них у 3 (20%) наблюдался частичный ответ, у 7 (47%) — стабилизация заболевания. Шесть пациентов (40%) не имели прогрессии в течение 24 недель. На основании этих данных запущена II фаза исследования ImmTAC.

Заключение

За последние годы достигнут значительный прогресс в терапии метастатической меланомы кожи. Однако попытки экстраполировать результаты исследований препаратов для лечения кожной меланомы на пациентов с метастатической УМ привели к череде неудач. В результате прогноз пациентов с УМ не изменился за последние 20 лет. На данный момент имеются данные об ограниченной эффективности анти-PD-1-препаратов в лечении метастатической УМ. Неррт и соавт. выделили благоприятные прогностические факторы, которые могут помочь оптимизировать назначение этого вида лечения. Данных об эффективности комбинированной иммунотерапии УМ очень мало, и этот вопрос требует дополнительного изучения. Результаты ранних фаз клинических исследований адаптивной T-клеточной терапии, а также

ImmTAC показывают возможную эффективность этих подходов и требуют дальнейшего исследования. За последний год достигнут значительный прогресс в понимании биологических особенностей УМ, что в перспективе может помочь в персонализации терапии и повышении общей выживаемости этих пациентов. Однако трансляция этих фундаментальных открытий в клиническую практику на сегодняшний день затруднена.

Список литературы

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118 (9): 1881–1885. PMID: 21704381 DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
2. Chang AE, Kamell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society*. *Cancer*. 1998; 83 (8): 1664–1678. PMID: 9781962.

3. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44 (11): 4651–4659. PMID: 14578381.
4. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38 (5): 549–553. PMID: 22270078. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.01.002.
5. Woodman SE. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments. *Cancer J*. 2012; 18 (2): 148–152. PMID: 22453016. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31824bd256.
6. Smit KN, van Poppelen NM, Vaarwater J, et al. Combined mutation and copy-number variation detection by targeted next-generation sequencing in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2018. PMID: 29327717. DOI: 10.1038/modpathol.2017.187.
7. Jager MJ, Dogrusöz M, Woodman SE. Uveal Melanoma: Identifying Immunological and Chemotherapeutic Targets to Treat Metastases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012; 6 (2): 179–185. PMID: 28399339. DOI: 10.22608/APO.2011782.
8. Griner EM, Kazanietz MG. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7 (4): 281–294. PMID: 17384583. DOI: 10.1038/nrc2110.
9. Yu FX, Luo J, Mo JS, et al. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell*. 2014; 25 (6): 822–830. PMID: 24882516. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.017.
10. Schmidt S, Debant A. Function and regulation of the Rho guanine nucleotide exchange factor Trio. *Small GTPases*. 2014; 5: e29769. PMID: 24987837. DOI: 10.4161/sqtp.29769.
11. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (23): 2397–2405. PMID: 24938562. DOI: 10.1001/jama.2014.6096.
12. Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (8): 782–789. PMID: 22805292. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70269-3.
13. Piperno-Neumann S, Kapiteijn L, Larkin J et al. Phase I dose-escalation study of the protein kinase C (PKC) inhibitor AEB071 in patients with metastatic uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_suppl, 9030–9030. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9030.
14. Abdel-Rahman MH, Yang Y, Zhou XP, Craig EL, Davidorf FH, Eng C. High frequency of submicroscopic hemizygous deletion is a major mechanism of loss of expression of PTEN in uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (2): 288–295. PMID: 16344319. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2418.
15. Shoushtari A, Kudchadkar R, Panageas K et al. A randomized phase 2 study of trametinib with or without GSK2141795 in patients with advanced uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15_suppl, 9511–9511. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9511.
16. Patel M, Smyth E, Chapman PB, et al. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (8): 2087–2100. PMID: 21444680. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3169.
17. Daud A, Kluger HM, Kurzrock R, et al. Phase II randomised discontinuation trial of the MET/VEGF receptor inhibitor cabozantinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2017; 116 (4): 432–440. PMID: 28103611. DOI: 10.1038/bjc.2016.419.
18. Niederkorn JY. Immune escape mechanisms of intraocular tumors. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (5): 329–347. PMID: 19563908. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.002.
19. Bronkhorst IH, Jager MJ. Inflammation in uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2013; 27 (2): 217–223. PMID: 23238448. DOI: 10.1038/eye.2012.253.
20. de la Roche M, Asano Y, Griffiths GM. Origins of the cytolytic synapse. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (7): 421–432. PMID: 27265595. DOI: 10.1038/nri.2016.54.
21. Blom DJ, Luyten GP, Mooy C, Kerkvliet S, Zwinderman AH, Jager MJ. Human leukocyte antigen class I expression. Marker of poor prognosis in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38 (9): 1865–1872. PMID: 9286277.
22. Ericsson C, Seregard S, Bartolazzi A, et al. Association of HLA class I and class II antigen expression and mortality in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42 (10): 2153–2156. PMID: 11527924.
23. Hallermalm K, Seki K, De Geer A et al. Modulation of the Tumor Cell Phenotype by IFN-γ Results in Resistance of Uveal Melanoma Cells to Granule-Mediated Lysis by Cytotoxic Lymphocytes. *The Journal of Immunology* March 15, 2008, 180 (6) 3766–3774. DOI: 10.4049/jimmunol.180.6.3766.
24. Bousiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016; 375 (18): 1767–1778. PMID: 27806234. DOI: 10.1056/NEJMra1514296.
25. Robertson AG, Shih J, You C, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2018; 33 (1): 151. PMID: 28810145. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.003.
26. Inozume T, Yaguchi T, Furuta J, Harada K, Kawakami Y, Shimada S. Melanoma Cells Control Antimelanoma CTL Responses via Interaction between TIGIT and CD 155 in the Effector Phase. *J Invest Dermatol*. 2016; 136 (1): 255–263. PMID: 26763445. DOI: 10.1038/JID.2015.404.
27. Zhai L, Spranger S, Binder DC, et al. Molecular Pathways: Targeting IDO1 and Other Tryptophan Dioxygenases for Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015; 21 (24): 5427–5433. PMID: 26519060. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0420.
28. Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC, et al. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28 (2): 135–147. PMID: 25113308. DOI: 10.1111/pcmr.12304.
29. Gezgin G, Luk SJ, Cao J, et al. PRAME as a Potential Target for Immunotherapy in Metastatic Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135 (6): 541–549. PMID: 28448663. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0729.
30. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (8): 711–723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
31. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013; 24 (11): 2911–2915. PMID: 24067719. DOI: 10.1093/annonc/mdt376.
32. Rodriguez J, de Olza M, Codes M et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pfs) with metastatic uveal melanoma (MUM): The GEM-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_suppl, 9033–9033. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9033.
33. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen JB et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) in patients with advanced melanoma (MEL) and poor prognostic factors who progressed on or after ipilimumab (IPI): Results from a phase II study (CheckMate 172). *J Clin Oncol* 2017; 35. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9524.
34. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1270–1271. PMID: 26398076. DOI: 10.1056/NEJMc1509660.
35. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016; 122 (21): 3344–3353. PMID: 27533448. DOI: 10.1002/cncr.30258.
36. Javed A, Arguello D, Johnston C, et al. PD-L1 expression in tumor metastasis is different between uveal melanoma and cutaneous melanoma. *Immunotherapy*. 2017; 9 (16): 1323–1330. PMID: 29185395. DOI: 10.2217/imt-2017-0066.
37. Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer*. 2017; 82: 56–65. PMID: 28648699. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.038.
38. Rothermel LD, Sabesan AC, Stephens DJ, et al. Identification of an Immunogenic Subset of Metastatic Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2016; 22 (9): 2237–2249. PMID: 26712692. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2294.
39. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (6): 792–802. PMID: 28395880. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30251-6.
40. Oates J, Hassan NJ, Jakobsen BK. ImmTACs for targeted cancer therapy: Why, what, how, and which. *Mol Immunol*. 2015; 67 (2 Pt A): 67–74. PMID: 25708206. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.01.024.
41. Bossi G, Buisson S, Oates J, Jakobsen BK, Hassan NJ. ImmTAC-redredirected tumour cell killing induces and potentiates antigen cross-presentation by dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63 (5): 437–448. PMID: 24531387. DOI: 10.1007/s00262-014-1525-z.
42. Middleton M, Steven N, Evans T et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of IMCgp100, a first-in-class soluble TCR-antiCD3 bispecific T cell redirector with solid tumour activity: Results from the FIH study in melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15_suppl, 3016–3016. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3016.
43. Iams WT, Sosman JA, Chandra S. Novel Targeted Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancer J*. 2017; 23 (1): 54–58. PMID: 28114255. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000242.



ЭР-β в опухолевых клетках у мужчин, радикально оперированных по поводу рака легкого, как прогностический фактор и потенциальная мишень антиэстрогеновой терапии

Д. В. Новиков, аспирант торакального отделения торакоабдоминального отдела
Б. Е. Полоцкий, д.м.н., проф., заслуженный врач России, в.н.с. торакального отделения торакоабдоминального отдела
Т. А. Богущ, д.б.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, в.н.с., рук. группы молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей
М. М. Давыдов, д.м.н., зав. торакальным отделением торакоабдоминального отдела
Б. Б. Ахмедов, к.м.н., с.н.с. торакального отделения торакоабдоминального отдела
Л. Е. Ротобельская, н.с. рентгенологического отделения группы медицинской кибернетики

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

Estrogen β in tumor cells in men, radically operated for lung cancer, as prognostic factor and potential target of antiestrogen therapy

D. V. Novikov, B. E. Polotsky, T. A. Bogush, M. M. Davydov, B. B. Akhmedov, L. E. Rotobelskaya
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценка прогностической роли уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов в клетках опухоли радикально оперированных мужчин по поводу немелкоклеточного рака легкого. **Материалы и методы.** Изучен клинический материал хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России с 2009 по 2016 год, включающий 95 пациентов-мужчин с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого и прослеженными отдаленными результатами. **Результаты.** У радикально оперированных пациентов-мужчин с аденокарциномой легкого уровень экспрессии ЭР-β в опухоли не является прогностическим фактором. Для мужчин с местно-распространенным плоскоклеточным раком легкого уровень экспрессии ЭР-β в клетках опухоли может быть использован как прогностический маркер: низкий уровень экспрессии характеризовал лучшую безрецидивную выживаемость в сравнении с высокой (78,0 и 51,0% соответственно; $p = 0,04$). Таким образом, высокий уровень экспрессии ЭР-β в опухолевых клетках мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого может рассматриваться в качестве новой мишени антиэстрогеновой терапии. **Выводы.** Уровень экспрессии ЭР-β в опухоли у мужчин с аденокарциномой не влияет на прогноз и не может быть использован в качестве прогностического фактора. Уровень экспрессии ЭР-β в опухолевых клетках прогнозирует продолжительность безрецидивного периода у мужчин, радикально оперированных по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака легкого. Высокий уровень экспрессии ЭР-β в ткани немелкоклеточного рака легкого у мужчин позволяет рассматривать этот маркер как потенциальную мишень антиэстрогеновой терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, факторы прогноза, эстрогеновые рецепторы β при раке легкого, безрецидивная выживаемость при раке легкого.

Summary

Aim. Evaluation of prognostic role of estrogen receptors at male patients with NSLC. **Methods and materials.** 95 clinical cases of male patients who underwent treatment in the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia) from 2009 to 2016 were studied. All patients had NSLC confirmed by histological analysis and follow-up results were also examined. **Results.** The low level of estrogen β receptor expression does not have prognostic value at male patients with adenocarcinoma of the lung. However, an expression of ER β can be used as a prognostic factor for male patients with locally advanced NSLC: low level of ER β expression was associated with longer survival rate with comparison to patients with higher ER β expression (78.0 and 51.0% correspondingly; $p = 0.04$). Therefore, the high level of ER β expression in squamous cell at male patients with NSLC can be a new target for antiestrogen therapy. **Conclusion.** 1. The level of ER β expression does not correlate with the prognosis of the disease at male patients with adenocarcinoma and cannot be used as a prognostic factor. 2. The level of ER β expression prognosticates the relapse-free survival at male patients with locally advanced NSLC after R-0 resection. High level of ER β expression in the lung tissue of male patients with NSLC allows using it as a target for antiestrogen therapy.

Key words: NSLC, prognostic factors, ER β at lung cancer, relapse-free survival at lung cancer.

Рак легкого в структуре онкопатологии занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в России, США, Европе [15]. За 2015 год в структуре онкологических заболеваний населения РФ злокачественные новообразования легких составили 10,2%, т.е. каждый

10-й пациент. У мужчин рак легкого занял 1-е место (17,8%) среди злокачественных заболеваний, т.е. каждый 6-й. У женщин рак легкого занимает 10-е место и составляет 3,8% с структуре онкопатологии [2, 3]. Общее же число вновь заболевших раком легкого в нашей

стране составило более 55 тыс. человек в год. В сравнении с 2000-м годом, когда впервые выявленный рак легкого был диагностирован у 63 тыс. человек, отмечается некоторое снижение заболеваемости. Однако это, скорее, связано с демографическими проблемами РФ.

Таблица 1
Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет				Всего
	До 45	46–55	56–65	66 и старше	
Мужчины	8 (8,1%)	29 (30,6%)	33 (34,7%)	25 (26,6%)	95 (100%)

Современная стратегия, с одной стороны, поиска алгоритмов ранней диагностики, а с другой, оптимизации хирургического, комплексного и комбинированного лечения, не дает желаемых результатов — снижения заболеваемости и смертности от рака легкого. Поэтому более актуальным становится поиск молекулярно-генетических механизмов развития и течения этого заболевания, понимание которых позволит определить новые молекулярные мишени для лекарственной, а по сути, таргетной терапии.

На сегодняшний день уже нет сомнений, что в патогенезе рака легкого определенную роль играют эстрогеновые рецепторы [1, 5, 6, 8, 11, 18]. Однако нет единого мнения, как именно влияют ЭР на прогноз заболевания. Вместе с тем ЭР при раке легкого можно рассматривать как потенциальный прогностический маркер, характеризующий агрессивность опухоли, и как потенциальную мишень антиэстрогеновой терапии.

Цель

Определить наличие эстрогеновых рецепторов β в опухолевых клетках у мужчин при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Выявить влияние уровня экспрессии на безрецидивную выживаемость пациентов после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

Изучен клинический материал хирургического торакального отделения НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России с 2009 по 2016 год, включающий 95 пациентов — мужчин с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и прослеженными отдаленными результатами,

в возрасте от 31 до 81 года. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Все они были радикально оперированы в объеме анатомической резекции легкого (лоб- или билобэктомии) и пневмонэктомии и прожили год после операции.

В этой статье мы оценивали прогностическую роль ЭР- β только у больных с плоскоклеточным (57) раком и аденокарциномой легкого (38), как наиболее часто встречающихся форм рака этой локализации.

По уровню экспрессии ЭР- β в опухолевых клетках 95 пациентов-мужчин разделили на две группы: с низким и высоким уровнем экспрессии. Распределяя больных на эти группы, мы использовали медиану, которая в нашем исследовании составила 44%. Тем самым пациенты, в опухолевых клетках которых уровень экспрессии составил от 0 до 43%, были отнесены в группу с низким уровнем экспрессии ЭР- β , а больные с уровнем экспрессии ЭР- β 44% и более — в группу с высоким.

Для определения стадии рака легкого использовали классификацию злокачественных опухолей UICC 2011 года. Мужчины как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком были распределены на две группы: высокого и низкого уровня экспрессии ЭР- β в опухолевых клетках. Для удобства анализа пациенты с распространенностью опухоли N0(T1–3) условно отнесены к группе локализованного процесса, а с распространенностью N1–2(T1–4) — группе местно-распространенного рака.

Мужчины с плоскоклеточным вариантом опухоли распределились на равные группы: 29 с низким и 28 с высоким уровнем экспрессии ЭР- β в опухолевых клетках.

В группе с низким уровнем экспрессии отмечена следующая распространенность: I стадия — 7

(24,1%); II стадия — 13 (44,9%); III стадия — 8 (27,6%); IV стадия — 1 (3,4%) больной.

В группе с высоким уровнем экспрессии I стадия выявлена у 8 (28,5%) пациентов, II стадия — у 13 (46,5%), III стадия — у 7 (25,0%) больных.

В этих группах отмечено равномерное распределение больных: локальный процесс диагностирован у 14 больных с высоким уровнем экспрессии и у 12 — с низким; при местно-распространенном процессе — 14 и 16 соответственно. И еще у одного пациента с низким уровнем экспрессии определялась IV стадия рака легкого.

Пациенты с аденокарциномой легкого также были разделены на две группы: высоким (24) и низким (14) уровнем экспрессии, причем в первой их оказалось почти в два раза больше больных. В группе с высоким уровнем экспрессии: I стадия отмечена у 10 (41,7%), II — у 8 (33,3%) и III стадия — у 6 (25,0%) пациентов соответственно. В группе больных с низким уровнем экспрессии ЭР- β в опухолевых клетках пациенты распределились по стадиям следующим образом: I стадия — 6 (42,8%), II стадия — 3 (21,5%) и III стадия 5 (35,7%) больных соответственно.

Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса в группе высокого рецепторного статуса ЭР- β : локальный процесс диагностирован у 16 (66,7%), а местно-распространенный — у 8 (33,3%) больных.

В группе с низким уровнем экспрессии ЭР- β пациенты распределились поровну: 7 (50,0%) с локальным процессом и 7 (50,0%) с местно-распространенным.

Распределение больных по стадиям и по распространенности процесса (табл. 2, 3), представлено в зависимости от уровня экспрессии.

Таким образом, группы больных сравнимы по указанным выше характеристикам.

Исследование уровня рецепторного статуса

Для оценки рецепторного статуса использован иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с точной цитофлуориметрией. Мето-

дика разработана и запатентована в лаборатории медицинской химии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Исследование проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson).

Метод лишен субъективной оценки результатов и является строго количественным, несмотря на внутриопухолевую молекулярную гетерогенность.

Обработку данных выполняли, применяя программное обеспечение CellQuest 3.3 и WinMDI 2.9. Анализируя гистограммы, оценивали: 1) показатель средней флуоресценции клеток с помощью программы WinMDI; 2) количество специфически окрашенных клеток с помощью статистического теста Колмогорова-Смирнова, встроенного в программу CellQuest 3.3 (данные которого рассчитываются с вероятностью $p < 0,001$).

Для статистического анализа результатов использовали программу Statistica v.6. Количественные данные представлены со средним значением (μ) и стандартным отклонением (σ) для нормально распределенных совокупностей. Для определения статистической достоверности различий количественных параметров между сравниваемыми группами использовался критерий Стьюдента (t). Для сравнения качественных признаков использовались непараметрические критерии с поправкой Йейтса на непрерывность и двухсторонний вариант точного критерия Фишера P (при значениях ожидаемых чисел меньше 5). 95-процентный доверительный интервал ($ДИ_{95}$) для доли определен на основе биномиального распределения.

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от стадии, гистологического типа опухоли и уровня экспрессии ЭР-β

	Мужчины с плоскоклеточным раком легкого				Мужчины с аденокарциномой легкого			
	ЭР-β высокий		ЭР-β низкий		ЭР-β высокий		ЭР-β низкий	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
I стадия	8	28,5	7	24,1	10	41,7	6	42,8
II стадия	13	46,5	13	44,9	8	33,3	3	21,5
III стадия	7	25,0	8	27,6	6	25,0	5	35,7
IV стадия	–	–	1	3,4	–	–	–	–
Всего	28	100,0	29	100,0	24	100,0	14	100,0
	57				38			

Для оценки различий количественных данных между попарно сравниваемыми группами по параметрам специфической флуоресценции использовался U-критерий Манна-Уитни, так как в большинстве случаев группы сравнения насчитывали менее 20 пациентов (малые группы). Результаты представлены в следующей форме:

- число объектов исследования (размер выборки пациентов);
- медиана значений признака;
- 95-процентный оверительный интервал (95% ДИ) значений для медианы;
- значение p .

Отдаленные результаты рассчитаны методом product-limit по Kaplan-Meier. Для сравнения кривых выживаемости двух групп изучаемых больных, рассчитанных по методу Kaplan-Meier, использовали критерий Gehan-Wilcoxon. Уровень значимости критерия (максимальная приемлемая вероятность ошибки I типа) α нами был принят 0,05 (5%).

Результаты

Анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии ЭР-β: всей группы и в зависимости от морфологического варианта опухоли и ее распространенности.

Оценка безрецидивной выживаемости всей группы больных (95 человек) показала (рис. 1), что числовая разница в группах выявляется уже на первом году наблюдения, достигая максимального различия (19,0%) через три года: среди пациентов с низким уровнем экспрессии она составила 74,0%, а при высоком уровне экспрессии ЭР-β — 55,2%. В то же время эти (и последующие) различия статистически недостоверны ($p = 0,09$).

Медиана выживаемости для группы с высоким рецепторным статусом составила 50,0 месяца, для группы с низким рецепторным статусом медиана без рецидивной выживаемости не достигнута.

Таблица 3
Распределение больных в зависимости от распространенности процесса, гистологического типа опухоли и уровня экспрессии ЭР-β

Распространенность процесса	Мужчины с плоскоклеточным раком легкого				Мужчины с аденокарциномой легкого			
	ЭР-β высокий		ЭР-β низкий		ЭР-β высокий		ЭР-β низкий	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Локальный процесс	14	50,0	12	41,4	16	66,7	7	50,0
Местнораспространенный рак	14	50,0	16	55,2	8	33,3	7	50,0
Диссеминированный процесс	–	–	1	3,4	–	–	–	–
	28	100,0	29	100,0	24	100,0	14	100,0
	57				38			

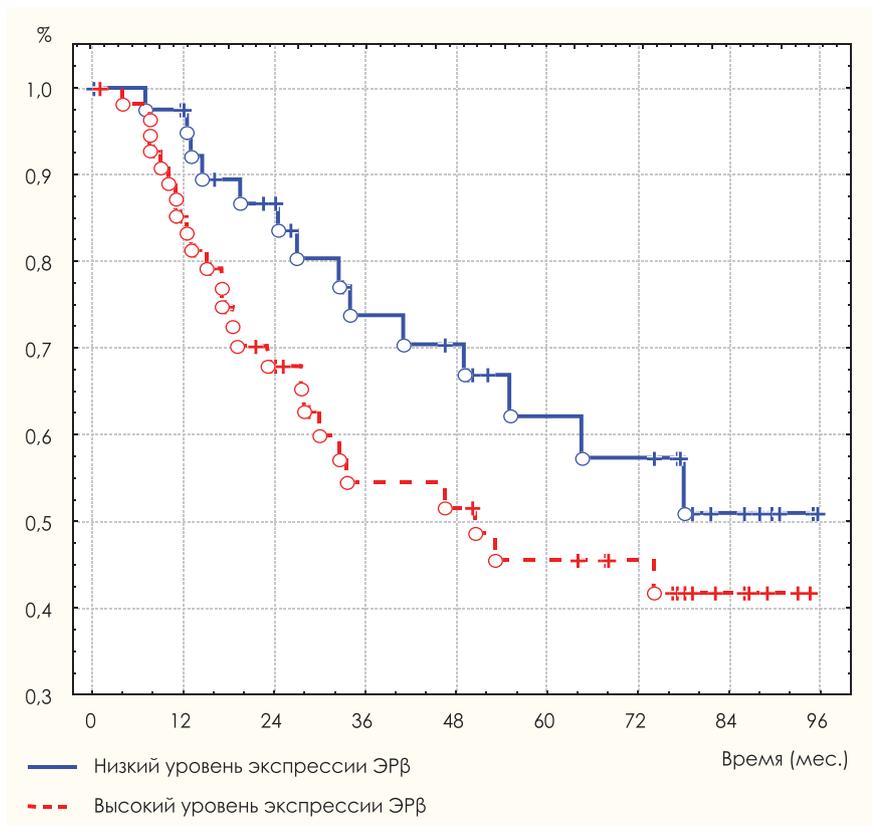


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость оперированных мужчин в зависимости от рецепторного статуса ЭР-β.

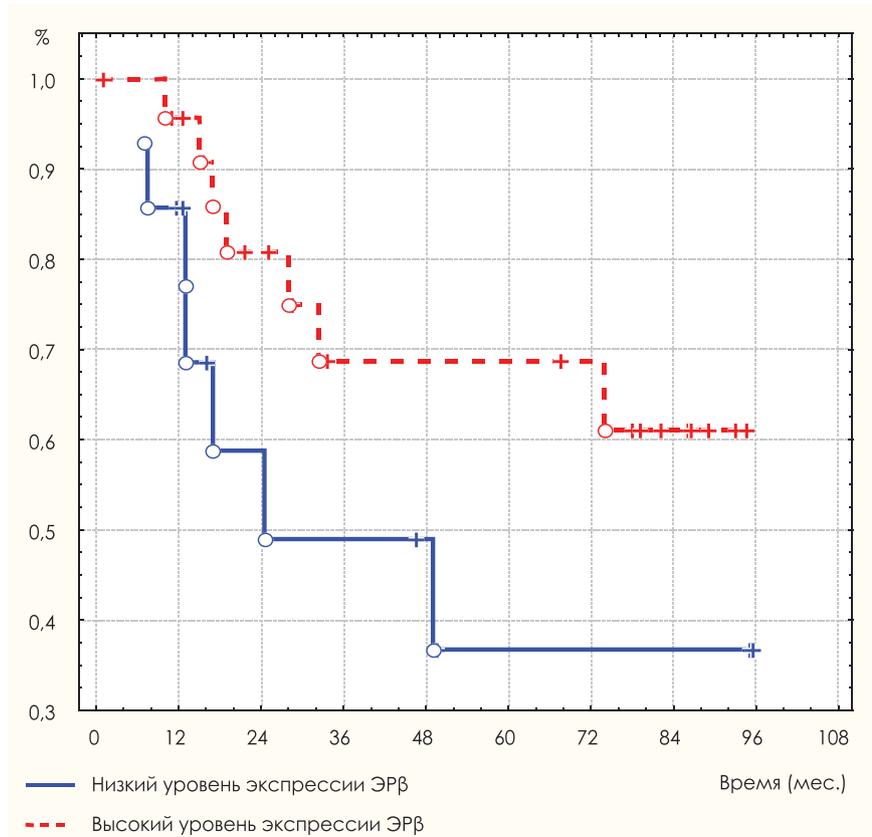


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость мужчин с аденокарциномой в зависимости от рецепторного статуса ЭР-β.

Аденокарцинома легкого

Как уже упоминалось, среди 38 мужчин с аденокарциномой легкого более чем в 1,5 раза больше пациентов с высокой (24) против, чем низкой экспрессией ЭР-β (14 человек). Следовательно, для мужчин с аденокарциномой легкого характерна более частая встречаемость высокого уровня экспрессии ЭР-β, чего не наблюдается при плоскоклеточном раке.

В течение одного года с низким уровнем экспрессии без признаков прогрессирования прожили лишь 68,0% пациентов. Для больных же с высоким уровнем экспрессии ЭР-β в опухолевых клетках показатель однолетней безрецидивной выживаемости составил 95,0%.

Мужчин, в опухолях которых определялся низкий уровень экспрессии ЭР-β, переживших трех- и пятилетний срок без признаков возврата болезни, оказалось соответственно 50,0 и 38,0%. У пациентов, показывающих высокий уровень экспрессии ЭР-β, показатели трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости оказались одинаковыми и соответствовали 69,0%. Как видно, пациенты с высоким уровнем экспрессии показывают лучшую выживаемость, однако достоверной разницы между группами высокого и низкого уровня экспрессии не получено ($p = 0,08$).

Мы сравнивали безрецидивную выживаемость мужчин с аденокарциномой I, II, III стадий, а также с локальным и местно-распространенным процессом в зависимости от уровня экспрессии в опухолевых клетках ЭР-β. Но ни в одном из этих сравнений не было получено достоверной разницы, а показатель p был равен 0,37; 0,18; 0,29; 0,21; 0,24 соответственно.

Плоскоклеточный рак легкого

Анализ безрецидивной выживаемости (рис. 3) показал, что при низком уровне экспрессии ЭР-β (29 больных) достоверно больше пациентов без признаков прогрессии, чем при высоком (28 пациентов) во всех сроках наблюдения, вплоть до 96 месяцев.

Уже на третьем году наблюдения показатели безрецидивной выживаемости составили 76,8 и 49,4% соответственно ($p = 0,023$). И к пя-

тилетнему сроку лишь 31,2% больных с высоким уровнем экспрессии ЭР-β прожили без прогрессирования процесса, а в группе низкого рецепторного статуса этот показатель составил 66,1% ($p = 0,023$). Медиана безрецидивной выживаемости для мужчин с высоким уровнем экспрессии составляет 33,6 месяца, для группы с низким рецепторным статусом медиана не достигнута.

Таким образом, пациенты с высоким уровнем экспрессии ЭР-β достоверно чаще прогрессируют, уже через год после операции разница составляет 14,0%. В дальнейшем эта разница увеличивается и пяти- и шестилетний показатели достоверно различаются в два раза ($p < 0,023$).

Однако при сравнении безрецидивной выживаемости пациентов с высоким и низким уровнем экспрессии в опухолевых клетках при I, II, III стадиях заболевания и в группе с локальным процессом достоверных различий не получено ($p > 0,05$). В то же время при сравнении безрецидивной выживаемости всех пациентов, относящихся к местно-распространенному (30 человек) раку, куда, помимо III, входят больные с поражением лимфоузлов при II стадии, получена достоверная разница в безрецидивной выживаемости.

Анализ демонстрирует достоверные различия уже на первом году наблюдения — показатели для группы с высокой экспрессией ЭР-β (76,0%) в отличие от пациентов с низким уровнем экспрессии ЭР-β (92,0%) ($p = 0,04$) (рис. 4). При сравнении трехлетнего периода после операции показатели групп составляют 51,0 и 78,0% больных без признаков возврата болезни соответственно, что соотносится как 1,0: 1,5 в пользу низкого рецепторного статуса ($p = 0,04$).

Безрецидивная пятилетняя выживаемость у мужчин с высоким уровнем экспрессии ЭР-β в опухолевых клетках была 27,0%, тогда как в группе с низким этот показатель был равен 65,0%, ($p = 0,04$).

Таким образом, безрецидивная выживаемость у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого и низким уровнем экспрессии в опухолевых клетках достоверно лучше уже с первого года

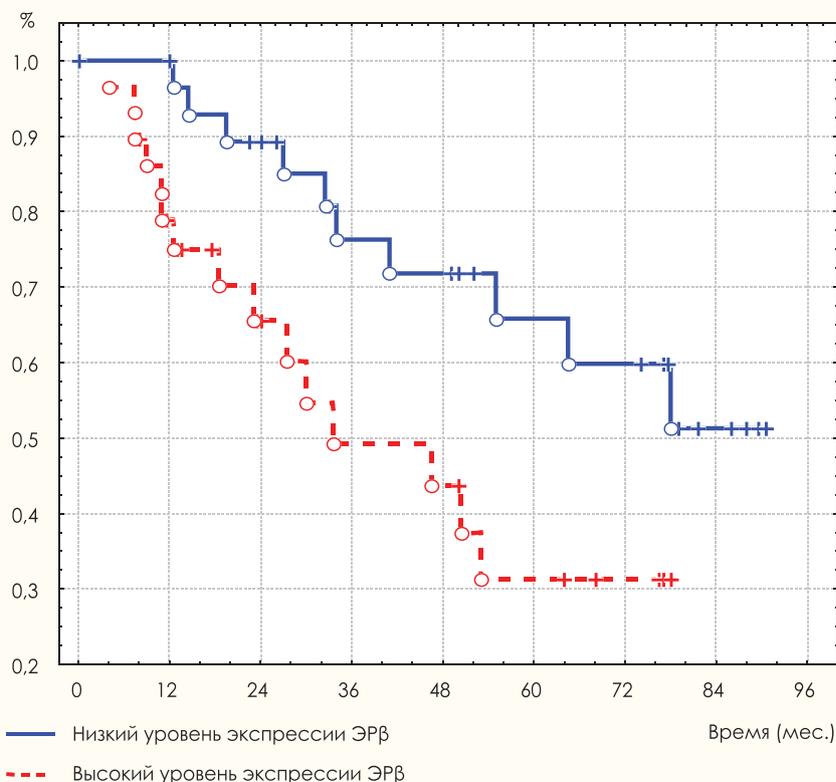


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость мужчин с плоскоклеточным раком легкого в зависимости от рецепторного статуса ЭР-β.

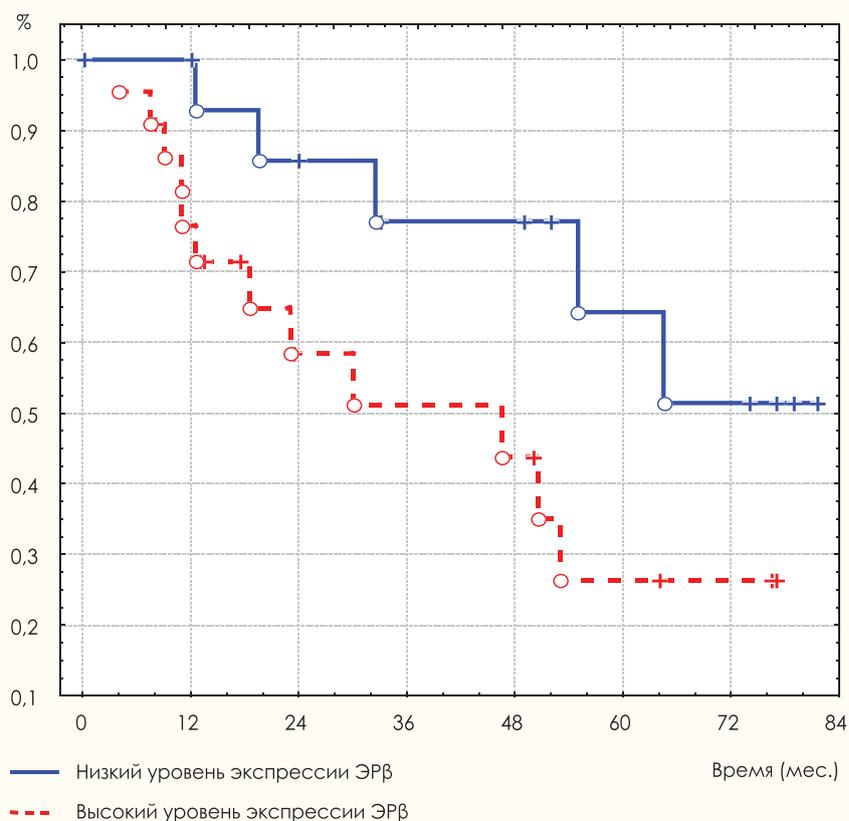


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость у мужчин с плоскоклеточным местнораспространенным раком легкого в зависимости от рецепторного статуса ЭР-β.

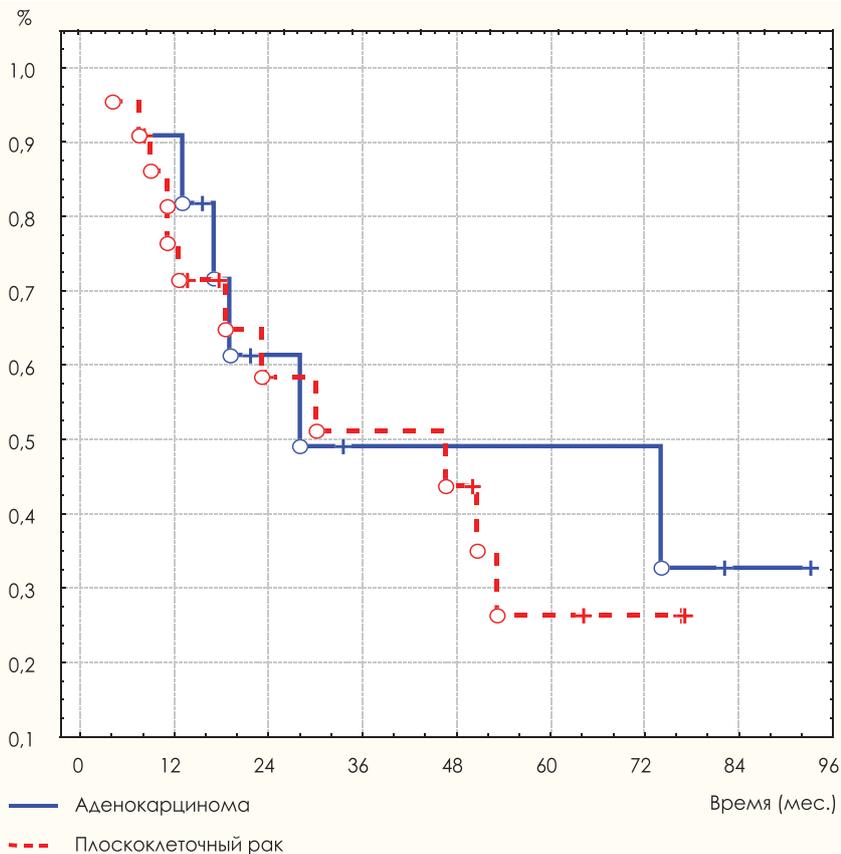
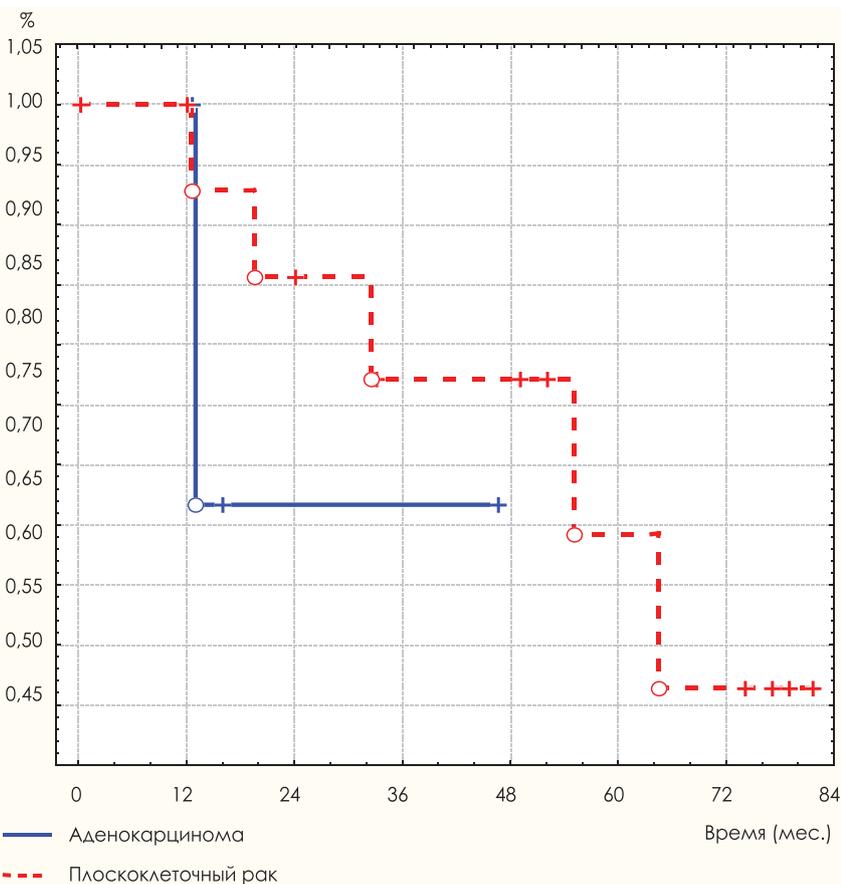


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость у мужчин с местнораспространенным процессом и высоким уровнем экспрессии ЭР-β в зависимости от гистологической формы опухоли.



наблюдения, чем у группы с высоким уровнем экспрессии. Соотношение показателей составляет для трехлетнего срока 1,0 : 1,5, для пятилетнего увеличивается до 1,0 : 2,4 ($p = 0,04$).

Проведен анализ безрецидивной выживаемости пациентов с местнораспространенным раком легкого с высоким уровнем экспрессии в зависимости от морфологического строения опухоли (рис. 5), достоверных различий не получено, показатель p равнялся 0,44.

Также оценивалась группа больных с местнораспространенным процессом и низким уровнем экспрессии ЭР-β в опухолевых клетках в зависимости от гистологической формы опухоли (рис. 6), где также достоверная разница не достигнута ($p = 0,34$).

Учитывая малое количество больных в группах при сравнении мужчин с местнораспространенным процессом и низким уровнем экспрессии ЭР-β в зависимости от гистологической формы опухоли (4 с аденокарциномой и 16 с плоскоклеточным раком легкого), считаем данный анализ не показательным. Следовательно, сделать вывод о прогностической роли ЭР-β в данной ситуации не представляется возможным.

Обсуждение

Наличие ЭР-β в здоровой легочной ткани и при НМРЛ не вызывает сомнения [4, 14], а современные данные показывают, что эстроген и его рецептор играют важную роль в процессе канцерогенеза легочного эпителия и, следовательно, влияет на прогноз течения рака легкого [9].

Нет единого мнения о прогностической роли ЭР-β при раке легкого. Некоторые авторы пытаются обнаружить влияние ЭР-β на прогноз в зависимости от его внутриклеточной локализации [10].

Другие сравнивают группы пациентов с ЭР-позитивными опухолями с больными, в опухолевых клетках которых он отсутствует. Так, по мнению Chenet X. Q. et al., наличие ЭР-β характеризует лучшую выживаемость.

Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость у мужчин с местнораспространенным процессом и низким уровнем экспрессии ЭР-β в зависимости от гистологической формы опухоли.

мость по сравнению с пациентами, опухоли которых не экспрессируют данный маркер [7].

У мужчин выживаемость изучена в работе Słowikowski B.K. et al. Пациенты были разбиты на группы в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии ЭР-β в опухолевой ткани. Выживаемость больных, экспрессировавших ЭР-β в опухоли, была лучше, чем у пациентов, в опухолевых клетках которых не обнаружены рецепторы, а смертность мужчин с ЭР-β-позитивными опухолями была меньше на 55% [16].

В ретроспективном исследовании Novello et al. [12] с использованием иммуногистохимического метода изучены опухоли 130 пациентов с раком легкого, прошедших курс химиотерапии. Оценивались корреляция прогноза заболевания и пола, экспрессии ЭР α , ЭР-β, прогестерона, ароматазы и эпидермального фактора роста (EGFR). Авторы пришли к выводу, что ядерная экспрессия ЭР-β была высокой, тогда как экспрессия ЭР α и прогестерона — слабовыраженной или отсутствовала. Для мужчин худший прогноз при НМРЛ был связан с высокой экспрессией ЭР-β в опухоли легкого и положительной экспрессией ароматазы.

ЭР-β в исследовании Rodriguez-Lara V. [17] рассматривается в качестве потенциальной мишени при НМРЛ, на которую можно влиять антиэстрогеновыми препаратами, улучшая выживаемость.

Мы анализировали выживаемость у мужчин в зависимости от гистологической формы опухоли, т.е. отдельно оценили прогностическую роль ЭР-β у мужчин с аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Все 95 пациентов-мужчин и каждая когорта пациентов были разделены на группы в зависимости от уровня экспрессии этого рецептора (используя медиану 44% в качестве границы) на группу с высокой и низкой экспрессией.

ЭР-β у мужчин с аденокарциномой не может считаться прогностическим маркером (достоверной разницы в безрецидивной выживаемости групп не получено).

Однако у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным

раком легкого и низким уровнем экспрессии ЭР-β прогрессирование процесса отмечается достоверно в два раза реже, чем у больных с высоким уровнем экспрессии ЭР-β ($p = 0,04$). Тем самым мы предполагаем отрицательную прогностическую роль ЭР-β, и высокий уровень его экспрессии можем рассматривать как потенциальную мишень для специфического антиэстрогенового лечения. Возможно, блокирование ЭР-β позволит улучшить безрецидивную выживаемость в группе пациентов с высоким уровнем экспрессии, приближая эти показатели к таковым у пациентов с низким уровнем.

Выводы

1. У радикально оперированных мужчин с аденокарциномой легкого экспрессия ЭР-β в клетках опухоли не является прогностическим фактором безрецидивного течения болезни после операции, так как не получено достоверной разницы безрецидивной выживаемости в группах с высокой и низкой рецепторной экспрессией ЭР-β при I, II, III стадиях заболевания, также при локальном и местно-распространенном процессах.
2. Уровень экспрессии ЭР-β может рассматриваться в качестве маркера прогнозирования течения болезни у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого: низкий уровень экспрессии достоверно связан с лучшей безрецидивной выживаемостью ($p = 0,04$).
3. Учитывая динамику развития рецидива болезни после радикальной операции, высокий уровень экспрессии ЭР-β в ткани немелкоклеточного рака легкого у мужчин с плоскоклеточным раком легкого при местно-распространенном процессе позволяет рассматривать этот маркер как потенциальную мишень антиэстрогеновой терапии.

Список литературы

1. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Беме А. А. и др. // Биохимия. 2010. Т. 75. № 12. С. 1633–1641.
2. Евразийский онкологический журнал. 2017. // Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность).

3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Рак легкого», 2017.
4. Полоцкий Б.Е. Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов β в ткани немелкоклеточного рака и метастазов в легком // Б.Е. Полоцкий, Б.Б. Ахмедов, Е.А. Богуш, Е.А. Дудко, Т.А. Богуш, М.М. Давыдов. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-34-36.
5. Berardi R. Hormonal receptors in lung adenocarcinoma: expression and difference in outcome by sex. Berardi R., Morgese F., Santinelli A., Onofri A., Biscotti T., Brunelli A., Caramanti M., Savini A., De Lisa M., Ballatore Z., Pompili C., Salati M., Mazzanti P., Tomiaci M., Cascinu S., *Oncotarget*. 2016 Dec 13; 7 (50): 82648–82657. doi: 10.18632/oncotarget.12244.
6. Chen X. Q. Clinicopathological significance of oestrogen receptor expression in non-small cell lung cancer., Chen X. Q., Zheng L. X., Li Z. Y., Lin T. Y., *J Int Med Res*. 2017 Feb; 45 (1): 51–58. doi:10.1177/0300060516666229.
7. Chenet X. Q. Clinicopathological significance of oestrogen receptor expression in non-small cell lung cancer, Xiang-Qi Chen, Li-Xian Zheng, Zhi-Ying Li, and Ting-Yan Lin, *J Int Med Res*. 2017 Feb; 45 (1): 51–58. doi: 10.1177/0300060516666229.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. *International Agency for Research on Cancer*; 2014.
9. Li-Han Hsu, Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer, Li-Han Hsu, Nei-Min Chu, and Shu-Huei Kao, *Int J Mol Sci*. 2017 Aug; 18 (8): 1713. Published online 2017 Aug 5. doi: 10.3390/ijms18081713.
10. Liu C. M. Potential therapeutic benefit of combining gefitinib and tamoxifen for treating advanced lung adenocarcinoma. Liu C. M., Chiu K. L., Chen T. S., Chang S. M., Yang S. Y., Chen L. H., Ni Y. L., Sher Y. P., Yu S. L., 2015.
11. Lund-Iversen M, Expression of Estrogen Receptor-α and Survival in Advanced-stage Non-small Cell Lung Cancer, Lund-Iversen M, Scott H, Strøm E. H., Theiss N., Brustugun O. T., Grønberg B. H. *Anticancer Res*. 2018 Apr; 38 (4): 2261–2269.
12. Monica V, Longo M, Felice B, Scagliotti GV, Papotti M, Novello S. Role of hormone receptor expression in patients with advanced-stage lung cancer treated with chemotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2012; 13: 416–23.
13. Sheng Fan, Estrogen promotes tumor metastasis via estrogen receptor beta-mediated regulation of matrix-metalloproteinase-2 in non-small cell lung cancer // Published online 2017 Apr 10. doi: 10.18632/oncotarget.16992.
14. Sheng Fan, Yongde Liao, Changyu Liu, Quanfu Huang, Huifang Liang, Bo Ai, Shegnling Fu, and Sheng Zhou, 2017 Aug 22; 8 (34): 56443–56459.
15. Siegel R. L. *Cancer statistics, 2015* / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* — 2015. — Vol. 65, N. 1. — P. 5–29.
16. Słowikowski B.K., Exploring estrogenic activity in lung cancer, Bartosz Kazimierz Słowikowski, Margarita Lianeri, and Paweł Piotr Jagodziński. *Mol Biol Rep*. 2017; 44 (1): 35–50. doi: 10.1007/s11033-016-4086-8.
17. Vianey Rodriguez-Lara, Juan-Manuel Hernandez-Martinez, Oscar Arrieta, Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications, *J Thorac Dis*. 2018 Jan; 10(1): 482–497.
18. Wu C. T., Chang Y. L., Shih J. Y., Lee Y. C. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005; 130 (4): 979–986.



Стресс-переломы: редкое осложнение? Собственные наблюдения при современных методах диагностики и лучевой терапии

В. В. Глебовская, к.м.н., с.н.с.
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с.
А. В. Назаренко, к.м.н., зав. отделением
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с.
П. В. Булычкин, к.м.н., врач
Е. В. Тимошкина, врач
Д. С. Романов, врач
О. С. Зайченко, медицинский физик

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

Stress fractures: rare complication? Own observations with modern methods of diagnostics and radiation therapy

V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachyov, A. V. Nazarenko, O. P. Trofimova, P. V. Bulychkin, E. V. Timoshkina, D. S. Romanov, O. S. Zaychenko
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

В литературе описаны стресс-переломы различных костных структур, в том числе крестца и головок бедренных костей. Целью нашей работы является оценка дозной нагрузки и сопоставление ее с выявленными стресс-переломами у выбранной группы пациентов. **Материалы и методы.** В период с 2011 по 2015 год 129 пациентам с морфологически подтвержденным биопсией плоскоклеточным раком анального канала проведен курс химиолучевой терапии технологией IMRT, химиотерапии на основе препарата митомицин. МРТ проводилось для стадирования, оконтуривания планов лучевой терапии, оценки эффекта лечения. **Результаты.** По данным МРТ у 5 (3,9%) пациенток в возрасте 54–75 лет в стадии опухолевого процесса IIIA/IIIB в течение года после окончания химиолучевой терапии выявлены стресс-переломы крестца с отсутствием клинических проявлений. В нашем исследовании все пациентки, у которых случился стресс-перелом, получили на область крестца СОД, не превышающую 45 Гр за весь курс лучевого лечения. Для оценки дозы лучевой терапии на головки бедренных костей они были оконтурены как отдельная структура у 10 больных: D2% составило $41,62 \pm 0,84$ Гр, V45 — $3,08 \pm 1,75$ см³. **Выводы.** Стресс-переломы являются редким, но значимым осложнением современной лучевой терапии и требуют современных методов диагностики (МРТ). Поскольку современное лечение предусматривает комбинацию лучевой терапии и химиотерапии, большие дозы лучевой терапии на отдельные области тазовых костей могут увеличить риск возникновения стресс-перелома.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, стресс-перелом, магнитно-резонансная томография.

Summary

Objective. There are some descriptions of different bones's stress fractures in existing literature, among them fractures of os sacrum and femoral heads. We estimated radiotherapy dose on bones mentioned above and collated them with the revealed stress fractures in selected patients. **Materials and methods.** Since 2011 till 2015 year 129 patients with morphologically proven squamous cell anal cancer were treated with chemoradiotherapy IMRT and mitomycin-based CT. **Results.** Stress fractures of a sacrum without any symptoms was diagnosed on MRI scan in 5 (3.9%) patients, aged 54–75, with stages IIIA/IIIB within one year since treatment finished. In our patients no one of those with stress fracture hadn't radiotherapy dose more than 45 Gy on sacrum. For dose estimation on femoral heads they were contoured as separate structure in 10 patients: D2% was 41.62 ± 0.84 Gy, V45 was 3.08 ± 1.75 cm³. **Conclusion.** Stress fractures are rare but important complication of modern radiation therapy and call for modern diagnostic methods. State-of-art treatment involves radiotherapy and chemotherapy, and higher doses of radiotherapy on distinct regions of pelvic bones may increase the risk of stress fracture.

Key words: squamous cell carcinoma of the anal canal, intensity modulated radiation therapy, stress fracture, magnetic resonance imaging.

Введение

В англоязычной литературе стресс-переломы подразделяются на несколько типов: 1) переломы в результате воздействия физической нагрузки, превышающей нормальную, на здоровую кость — fatigue fracture («перелом слабости»); 2) возникающие в результате воздействия нормальной или физиологической нагрузки на ослабленную, деминерализованную или потерявшую эластическое сопротивление кость переломы обозначаются термином insufficiency fractures («переломы недостаточности»).

Среди причин, предрасполагающих к появлению данного вида стресс-переломов, называют постменопаузаль-

ный статус, остеопенические состояния и остеопороз, ревматоидный артрит, длительное применение стероидных гормонов или бисфосфонатов, дефицит витамина D [1, 2, 7, 11]. В литературе описываются случаи стресс-перелома ладьевидной кости у больного с гиповитаминозом D, сочетанный перелом шейки бедра и малого вертела бедренной кости у больного ХПН, стресс-перелом грудины у больного, принимающего стероидные препараты, перелом обеих бедренных костей у больной, получающей длительно бисфосфонаты, и стресс-перелом крестца у больного ревматоидным артритом [11].

Еще одним фактором риска возникновения стресс-перелома называют проведение лучевой терапии. Стресс-переломы являются недавно выявленными с помощью современных методов диагностики (МРТ) довольно редкими поздними осложнениями лучевой терапии, характерными для «мегавольтной эры» — периода применения сложных методик лучевого лечения, позволяющего подводить к пораженным органам большие дозы. Согласно современным представлениям, патогенез стресс-переломов в результате проведения лучевого лечения следующий: прямое действие радиации на кость заключается в повреждении остеобластов, что приводит к остеопении из-за снижения синтеза коллагена и активности фосфатазы. Пороговым значением является СОД 30 Гр, а гибель клеток костной ткани наступает на дозе 50 Гр при классическом фракционировании. Косвенное действие радиации, особенно поздние повреждения, заключается в нарушении сосудов. Такое комбинированное действие — гибель клеток и повреждение стенок сосудов — приводит к структурной слабости кости, стресс-перелому при нормальной или физиологической нагрузке. Толерантная доза кости на данный момент определена лишь для такого осложнения, как радиоостеонекроз нижней челюсти, и составляет 60–77 Гр; кроме того, Emami указывает толерантную дозу 52 Гр для головок бедренных костей касаясь такого осложнения, как некроз. В силу различий пола, возраста, веса, менструального статуса, сопутствующих заболеваний пациентов и методик лечения (облучаемый объем, РОД, СОД, технология проведения лучевого лечения, применяемые энергии лучевого воздействия, одновременное проведение химиотерапии) представляется сложным с высокой точностью оценить влияние лучевой терапии на возникновение стресс-перелома [1, 6]. Стресс-перелом может возникнуть в любой кости, входившей в облучаемый объем, но наиболее часто отмечаются поражения крестца, что связано с воздействием на него веса собственного тела [1, 2, 6].

Диагностика стресс-переломов затруднена в первую очередь их бессимптомным в более чем 50 % случаев течением и довольно длительным сроком возникновения от момента завершения лучевого лечения (5–44 месяца). Кроме того, выявляемость сильно зависит от типа диагностической визуализации: при МРТ переломы были обнаружены у 89 % обследованных пациентов (16 из 18 включенных в исследование) [3], а при рутинной сцинтиграфии — у 34 % (27 из 80 включенных в исследование) [4]. Стресс-переломы, выявляемые с помощью МРТ, визуализируются как повреждение костной ткани без мягкотканного компонента и отек костного мозга, гипоинтенсивные в режиме T1 и гиперинтенсивные в режиме T2, по КТ — как линия перелома или склеротические изменения без признаков остеолитического [2, 3, 4, 7, 10]. При сцинтиграфическом исследовании диагностическим критерием стресс-перелома является повышенное накопление РФП без достоверных признаков костных метастазов. Типичным для стресс-перелома крестца является распределение РФП в форме

буквы Н [4, 7]. При диагностике возможно применение такого современного и высокочувствительного метода, как ПЭТ-КТ: в области перелома наблюдается накопление SUV, меньшее, чем в опухолевой ткани, но большее, чем в здоровых тканях [10].

Таким образом, стресс-перелом может быть обнаружен либо в качестве случайной находки при рутинном контрольном обследовании, либо при прицельном обследовании, когда он проявляется выраженным болевым синдромом. Во всех случаях проводится дифференциальная диагностика с метастатическим поражением костей.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2015 год 129 пациентам с морфологически подтвержденным биопсией плоскоклеточным раком анального канала проведен курс химиолучевой терапии с применением технологии IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности).

Начиная с 2011 года, применение МРТ не только для стадирования и оконтуривания планов ЛТ, но и для оценки эффекта лечения позволило нам более четко установить степень выраженности поздних повреждений костной ткани, суставов.

Результаты

По данным МРТ у 5 (3,9 %) пациенток в возрасте 54–79 лет в стадии опухолевого процесса IIIA/IIIB в течение года после окончания химио-лучевой терапии выявлены поражения в виде стресс-переломов крестца с отсутствием клинических проявлений, а также при отсутствии макроскопических признаков наличия опухолевой ткани. Из анамнеза известно наличие остеопороза у четырех пациенток, у одной больной было выполнено протезирование тазобедренного сустава. Всем больным лечение осуществлялось технологией IMRT по радикальной программе до суммарной очаговой дозы на область первичного очага 56–58 Гр в комбинации с химиотерапией на основе препарата митомицин С.

Безусловно, частота и степень выраженности поздних осложнений зависят от дозиметрических параметров лучевой терапии. Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска было оценено по клиническим параметрам планов лучевой терапии в соответствии с требованиями Quantec и протоколом RTOG 0529 — D 2 % (доза, которую получает 2 % от всего объема органа, V45 (объем органа в процентах, получающий дозу 45 Гр). Так как головки бедренных костей являются единственной костной структурой, для которой определены допустимые дозы облучения, нами было принято решение дополнительно оценить дозную нагрузку на данную структуру.

Оконтуренный объем головок бедренных костей нами был очерчен от самой высоко расположенной точки головки бедра до наиболее низко расположенной точки малого вертела бедренной кости и составил $132,3 \pm 30,36 \text{ см}^3$. При оценке суммарной дозы на ма-

Таблица
Анализ дозиметрических параметров органов риска (головки бедренных костей) лечебных планов больных ПРАК головки бедренных костей — объем 132,30 ± 30,36 см³

Структура	3D-CRT	IMRT	P
D2%	50,14 ± 0,72	41,62 ± 0,84	0,046
V45	35,56 ± 4,48	3,08 ± 1,75	0,115

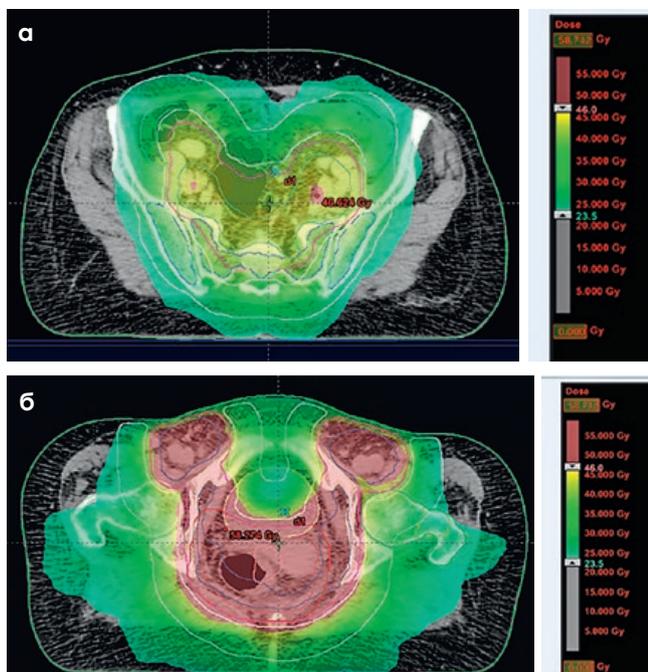


Рисунок 1. Больная Ч., 65 лет, стадия Т3N1M0. СОД на область поражения 56 Гр посредством применения последовательного «буста» в комбинации ХТ на основе препарата митомидин: а) СОД на область крестца (за весь курс ЛТ); б) СОД на головки бедренных костей (за весь курс ЛТ).

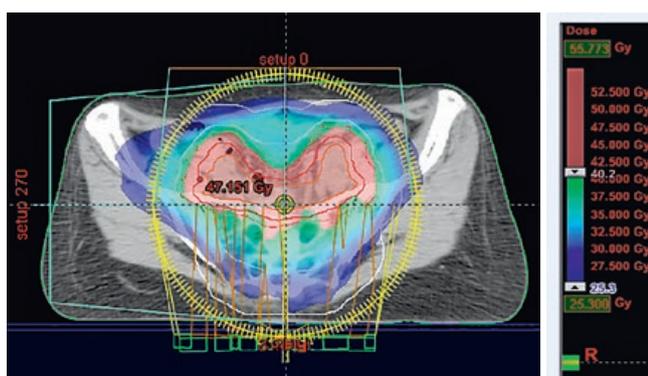


Рисунок 2. Больная К., 54 лет, стадия Т4N1M0. СОД на область поражения 57,2 Гр посредством применения симультантного интегрированного «буста» в комбинации ХТ на основе препарата митомидин.

льный объем головок бедренной кости (D2%) доза при IMRT составила $41,62 \pm 0,84$ Гр, что статистически достоверно ниже ($p = 0,046$) в сравнении с ретроспективными данными 3D-CRT планов лечения — $50,14 \pm 0,72$ Гр. Оценка V45 для головок бедренной кости при 3D-программе конформного облучения составила

$35,56 \pm 4,48$ % с разительным отличием данных при использовании IMRT-технологии — $3,08 \pm 1,75$ % соответственно ($p = 0,115$). Полученные нами собственные результаты объясняют эту закономерность наличием латеральных полей при 3D-технологии, которые увеличивают нагрузку на нижние этажи тазового отдела, в том числе на головки бедренной кости. Emami с соавт., основываясь на собственном клиническом опыте, рекомендуют ограничить весь объем облучения головки бедра до < 52 изоГр, чтобы избежать некроза или перелома, так как риск их развития увеличивается при СОД ≥ 52 изоГр, подведенной к 1/3, 2/3 и 3/3 объема головки бедра. Другие специалисты предложили применение таких ограничений, как $V50 < 5\%$ или $V52 < 10\%$. Осложнения, связанные с облучением головки бедра, встречаются в настоящее время редко, однако, по данным авторов, осмотр 207 пациентов, получающих лучевую терапию тазового отдела с применением конвенциональных технологий, выявил частоту возникновения переломов 4,8%, но ни у одного из пациентов получаемая суммарная доза лучевой терапии доза на объем данной критической структуры не превышала 42 Гр [13]. Необходимо, в особенности при определенных сопутствующих заболеваниях (например, при серповидно-клеточной анемии, длительном применении кортикостероидов или остеопорозе), ограничение дозы облучения этой области. Наше исследование продемонстрировало достоверное уменьшение суммарной дозы на малый объем (D2%) посредством использования технологии IMRT в сравнении с ретроспективной группой 3D-CRT-технологий (см. табл.).

Важно отметить, что у всех пяти пациенток с выявленными стресс-переломами крестца отсутствовал перелом головок бедренных костей. Мы связываем локализацию осложнений области крестца с тем, что косые поля, применяемые при IMRT, позволяют снизить дозовую нагрузку на нижние отделы таза, однако имеют тенденцию увеличения дозной нагрузки на люмбо-сакральный и подвздошный отделы за счет малых доз. Суммарная доза за весь курс, приводящая к перелому крестца, на данный момент не определена. В литературе [7, 10] приводятся различные данные о суммарной дозной нагрузке на крестец. В нашем исследовании все пациентки, у которых случился стресс-перелом, получили на область крестца СОД не более 45 Гр за весь курс лечения в комбинации с химиотерапией на основе препарата митомидин (рис. 1 а, б; рис. 2).

Возможно, причиной появления стресс-переломов может быть ускоренная потеря костной плотности (возможно оценить по данным МРТ) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую ХТ и ЛТ. Исследование Vazan с соавт. (2012) также продемонстрировало повышение риска развития переломов на 10–20% по вышеуказанной причине [14].

Данные анализа (см. табл.) убедительно демонстрируют, что применение технологии IMRT снижает дозную нагрузку на органы, подверженные риску возникновения осложнений. Однако следует помнить, что

попытка ограничить дозную нагрузку одних отделов таза могут привести к увеличению дозной нагрузки на другие отделы. Соответствие рекомендуемым дозо-объемным ограничениям с учетом факторов риска возникновения поздних осложнений со стороны всех критических органов, а также применение современных IMRT технологий лучевой терапии позволяет снизить частоту осложнений — как гематологических, так и негематологических.

Обсуждение

Следует отметить, что в настоящее время, учитывая превалирующее количество онкологических больных старшей возрастной группы, стресс-переломы следует рассматривать как мультифакторное заболевание. Так, в центре MD Anderson было проведено исследование на основании данных 304 больных злокачественными новообразованиями, а именно: желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, молочной железы, легких и женской репродуктивной системы. У 199 из них была выполнена денситометрия, в результате которой у 80 % была выявлена остеопения. В сравнении с общепопуляционными данными у онкологических больных была выявлена большая частота остеопороза (40 против 16 %, $p = 0,05$). Кроме того, 245 больных были обследованы на наличие гиповитаминоза D, который был выявлен в 49 % случаев. За два года наблюдения (медиана прослеженности составила 18 месяцев) была отмечена частота переломов в 2,8 раза выше, чем у людей без онкологических заболеваний. Авторы делают вывод о трехкратном увеличении риска возникновения стресс-переломов у пожилых больных (возраст старше 70 лет), наличии остеопороза и дефицита витамина D [12].

Частота возникновения стресс-переломов у пациентов, получавших лучевую терапию, в силу указанных выше причин на данный момент мало изучена и составляет от 8 до 20 % в различных работах [2]. На данный момент существуют публикации, оценивающие клинические наблюдения стресс-переломов, выявленных после проведения лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний органов малого таза. Например, в работе Igdem et al. было выявлено восемь случаев симптоматического стресс-перелома из 134 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу рака предстательной железы. Применялись технология 3D-CRT (разовая доза составила 1,8 Гр, суммарная — 45,0–50,4 Гр при N 1–66,6 Гр, в группе высокого риска проводился последовательный «буст» на предстательную железу и семенные пузырьки до суммарной дозы 70,2–75,6 Гр) и IMRT (технология симультантного интегрированного «буста»; за 38–39 фракций к регионарным лимфоузлам подводилось 56 Гр с РОД 1,4 Гр, а к предстательной железе и семенным пузырькам — 76–78 Гр с РОД 2 Гр. Медиана срока возникновения данного осложнения от момента завершения лучевой терапии составила 20 месяцев. Особо отмечено, что у всех восьми пациентов наблюдался перелом крестца: причем у четырех — с од-

ной стороны и у четырех — с обеих сторон. Кроме этого, у двух пациентов был также выявлен перелом лобковой кости. Стресс-переломы были выявлены с помощью МРТ (трем пациентам дополнительно проводилось КТ). Все пациенты получали консервативное лечение по поводу стресс-переломов в амбулаторном режиме: ограничение физической активности и применение нестероидных противовоспалительных средств, только одному пациенту потребовались наркотические анальгетики. Медиана длительности проявления симптомов составила восемь месяцев (диапазон 4–21 месяц) [2].

В наблюдениях Института Кюри были отмечены 15 случаев возникновения стресс-переломов среди 134 больных гинекологическим раком или раком анального канала, леченных методикой IMRT в период с 2007 по 2014 год; общая частота составила 4,4 %, медиана максимальной дозы на область перелома — 50,3 Гр (диапазон 40,8–68,4 Гр). Авторы отмечают, что старший возраст пациента и менопауза-статус достоверно увеличивают риск возникновения стресс-перелома ($p = 0,0274$ и $p < 0,0001$ соответственно) [5].

В статье Chan et al. описываются два клинических наблюдения стресс-переломов у возрастных женщин, проходивших лучевое лечение по поводу рака прямой кишки. В обоих случаях суммарная доза составила 50,4 Гр за 28 фракций. В первом случае было выявлено двухстороннее поражение крестца и пациентке назначено консервативное лечение; во втором случае у пациентки по МРТ были выявлены множественные стресс-переломы подвздошных костей и левой лобковой кости и проведена остеопластика [6].

Park et al. прослеживали 235 больных раком шейки матки в течение 5–72 месяцев (медиана 24 месяца) после радикальной или адьювантной лучевой терапии. В область облучения входила вся область малого таза, РОД составила 1,8 Гр, СОД — 45–60 Гр (медиана 55 Гр). У 16 (6,8 %) пациенток был выявлен стресс-перелом в срок 5–30 месяцев, медиана 12,5 месяца. Ожидаемая пятилетняя частота возникновения переломов составила 9,5 %. Наиболее частой локализацией перелома являлось крестцово-подвздошное сочленение, также встречались переломы лобковых костей, шейки бедренной кости, крыла подвздошной кости и вертлужной впадины; у двух пациенток отмечались множественные переломы. Лишь в пяти случаях течение стресс-переломов было бессимптомным. Интересным будет отметить, что при однофакторном анализе авторами были установлены следующие факторы риска возникновения стресс-переломов: возраст старше 75 лет и индекс массы тела менее 23; не было выявлено достоверной взаимосвязи с подведенной за курс лучевого лечения дозой, проведением химиотерапии и хирургического лечения [10].

Aviki et al. описывают семь клинических случаев стресс-переломов у женщин, получавших лучевую терапию по поводу рака различных органов женской репродуктивной системы (4 пациентки — рак вульвы, 2 пациентки — рак влагалища, 1 пациентка — рак шей-

ки матки) с медианой суммарной дозы 57,6 Гр. У всех семи пациенток СОД на кость, в которой случился стресс-перелом, составила 40–45 Гр. Наиболее частыми локализациями переломов были шейка бедра (40%) и крестец (30%). Медиана срока возникновения переломов составила 33 месяца. Авторы особо отмечают, что все семь пациенток были в постменопаузе, трое были старше 65 лет, и у двух ранее был диагностирован остеопороз [7].

Следует отметить, что в литературе основным методом лечения стресс-переломов является консервативный: применение ненаркотических обезболивающих и соблюдение режима труда и отдыха, при необходимости допустимо наркотическое обезболивание. Лишь в случае неэффективности консервативного лечения может быть рассмотрена остеопластика [8, 9]. Кроме того, как эффективное патогенетическое средство может рассматриваться пентоксифиллин, способствующий восстановлению кровоснабжения сломанной кости.

Список литературы

- Dongryul Oh, Seung Jae Huh. Insufficiency fracture after radiation therapy. *Radiat Oncol J* 2014;32(4):213–220.
- Sefik Igdem, Gul Alco, Tulay Ercan et al. Insufficiency fracture after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, No. 3, pp. 818–823, 2010.
- Viggo Blomlie, Einar Kare Rofstad, Kristian Talle et al. Incidence of Radiation-Induced Insufficiency Fractures of the Female Pelvis: Evaluation with MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1205–10.
- Hiroyuki Abe, Mamoru Nakamura, Shoki Takahashi et al. Radiation-Induced Insufficiency Fractures of the Pelvis: Evaluation with ^{99m}TcMethylene Diphosphonate Scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:599–602.
- L. Bazire, H.P. Xu, M. Amessis et al. Pelvic insufficiency fracture after IMRT for gynecologic or anal cancer. *ESTRO 36 materials*, S375–376.
- Stephanie Chan, Leigha Rowbottom, Rachel McDonald et al. Pelvic insufficiency fractures in women following radiation treatment: a case series. *Ann Palliat Med* 2016;5(3):233–237.
- Emeline M. Aviki, Sophie M. Cowan, Laura Young et al. Pelvic Insufficiency Fractures after Chemoradiation for Gynecologic Malignancies: A Review of Seven Cases. *International Journal of Clinical Medicine*, 2013, 4, 32–43
- Heron J, Connell DA, James SL. CT-guided sacroplasty for the treatment of sacral insufficiency fractures. *Clin Radiol* 2007;62:1094–103.
- Base NS, Ozguroglu M, Kamberoglu K, Karahasanoglu T, Ober A. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related pelvic insufficiency fractures of bone. *Radiat Med* 2003;21:223–7.
- Shin-Hyung Park, Jae-Chul Kim, Jeong-Eun Lee and In-Kyu Park. Pelvic insufficiency fracture after radiotherapy in patients with cervical cancer in the era of PET/CT. *Radiation Oncol J*. 2011 Dec; 29(4): 269–276.
- Vaishya R, Agarwal AK, Banka PK et al. Insufficiency Fractures at Unusual Sites: A Case Series. *J Orthop Case Rep*. 2017 Jul-Aug;7(4):76–79.
- Edwards BJ, Sun M, Zhang X et al. Fractures frequently occur in older cancer patients: the MD Anderson Cancer Center experience. *Support Care Cancer*. 2017 Dec 2. doi: 10.1007/s00520-017-3962-7. [Epub ahead of print]
- Grigsby PW, Roberts HL, Perez CA. Femoral neck fracture following groin irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 63–7.
- Bazan JG, Luxton G, Mok EC, Koong AC, Chang DT (2012) Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(3):700–706.



Компания Санофи выводит на российский рынок препарат Тироджин (Thyrogen) для подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к послеоперационной терапии и диагностики радиоактивным йодом

Санофи объявляет о выводе на российский рынок препарата Тироджин (Thyrogen) (тиротропин альфа, рекомбинантный человеческий тиротропный гормон), предназначенного для подготовки пациентов к терапии радиоактивным йодом с целью абляции остаточной тиреоидной ткани после тиреоидэктомии и опухолевых клеток, сохраняющих способность к накоплению йода, а также к скинтиграфии всего тела с радиоiodом с целью визуализации рецидива опухоли.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) — папиллярный и фолликулярный гистологические типы — составляет до 95% всех случаев РЩЖ. Первичным методом лечения больных с клинически-агрессивным ДРЩЖ является тиреоидэктомия (хирургическое удаление щитовидной железы), часто дополняемая терапией радиоактивным йодом (радиоiodаблацией), назначением гормональной терапии и последующими регулярными контрольными обследованиями. Помимо УЗИ шеи, определения уровня

гормонов щитовидной железы и опухолевых маркеров, диспансерное наблюдение включает периодическую скинтиграфию всего тела с радиоактивным йодом.

Обязательным условием для проведения радиоiodдиагностики и радиоiodаблацией является высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ), необходимый для стимуляции захвата радиоактивного йода клетками щитовидной железы, которые при дифференцированном РЩЖ, как правило, сохраняют способность к накоплению йода. До регистрации препарата Тироджин в РФ не было альтернативы длительной (на четыре недели) отмене гормонов щитовидной железы и вынужденному погружению пациентов в глубокий гипотиреоз, некомфортное и небезопасное для них состояние.

Тироджин представляет собой рекомбинантный человеческий тиротропный гормон (рчТТГ). Двукратное внутримышечное введение препарата Тироджин предоставляет возможность быстро достичь высокого уровня ТТГ,

не погружая пациентов в состояние гипотиреоза. Сохраняется трудоспособность пациентов, сокращается срок подготовки к радиоiodтерапии и радиоiodдиагностике. Лечение и диагностика в этом случае не хуже, чем на фоне отмены левотироксина, а лучевая нагрузка и время пребывания на «закрытом» режиме в радиологическом стационаре — меньше. С учетом того, что гипотиреоз способен привести к обострению кардиологических, пульмонологических, нефрологических и прочих заболеваний, а также к опухолевой прогрессии вследствие длительного высокого уровня тиреотропина при отмене гормональной терапии безопаснее проводить послеоперационную радиоiodтерапию и радиоiodдиагностику с применением рчТТГ.

Применение препарата Тироджин при проведении радиоiodаблации позволяет уменьшить побочную лучевую нагрузку по сравнению с использованием схемы длительной отмены тиреоидных гормонов.

Саркопения в практике онколога

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

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

Sarcopenia in oncology practice

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

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

Резюме

Саркопения — это потеря мышечной массы тела и снижение мышечных функций, обусловленные возрастными, нейрогуморальными изменениями, нарушениями питания или катаболизмом. Саркопения диагностируется у 20–70% пациентов с распространенными новообразованиями и ассоциирована с рядом негативных эффектов. При этом данное состояние редко попадает в фокус внимания практикующих онкологов, в том числе из-за трудностей диагностики. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике саркопении является определение скелетного мышечного индекса (СМИ) при компьютерной томографии. Установлено, что низкий СМИ на момент диагностики различных солидных опухолей ассоциируется с худшей общей выживаемостью. Коррекция саркопении требует мультидисциплинарного подхода: в том числе оптимального питания с поступлением достаточного количества белка, микронутриентов, а также аэробной и силовой физической нагрузки.

Ключевые слова: саркопения, скелетная мускулатура, химиотерапия, саркопеническое ожирение, специализированное питание.

Summary

Sarcopenia is a loss of muscle mass and impaired muscle function due to age-related and neurohumoral changes, intake disturbance and muscle catabolism. Sarcopenia diagnoses from 20 to 70% patients with advanced cancer and associates with some negative effects. This condition is in the spotlight of practitioner oncologists rarely, also for diagnostic difficulties. Now a skeletal muscle index (SMI), which can be defined during computed tomographic is a “gold standard” for the evaluation of sarcopenia. It was established, that low SMI when solid tumours diagnosis is associated with worse overall survival. The treatment of sarcopenia requires multidisciplinary approach, including optimal protein-enriched intake and resistance training.

Key words: sarcopenia, skeletal muscle, skeletal muscle depletion, chemotherapy, sarcopenic obesity, protein-enriched intake.

Актуальность

Причинами неумышленной потери массы тела являются три синдрома: голодание, саркопения и кахексия. В некоторых случаях причиной снижения массы тела может быть сочетание двух или трех синдромов [6].

Злокачественное новообразование (ЗН) оказывает значительное влияние на нутритивный статус пациента вплоть до развития рефрактерной кахексии — тяжелой необратимой формы белково-энергетической недостаточности. На сегодняшний день потеря мышечной массы (в том числе и вследствие саркопении) является одним из предиктивных факторов развития токсичности противоопухолевого лечения и неблагоприятного прогноза онкологических заболеваний [33].

В 2000 году саркопения обошлась американскому здравоохранению в 18,5 миллиона долларов, что составило около 1,5% от общих расходов на здравоохранение [17].

Определение саркопении

Компонентный состав организма представлен двумя основными частями: жировой и безжировой («тощей»). В состав тощей массы входят общая внеклеточная вода, кости скелета и клеточная масса (скелетные и гладкие мышцы, миокард, кожа, внутренние органы, клетки крови) [3]. Скелетная мускулатура представляет собой самый массивный орган, занимающий 40–50% массы тела, потребляющий в покое 20% от поступающей в организм энергии и обладающий гигантским метаболическим потенциалом [28].

Термин «саркопения» предложил Irwin Rosenberg в 1989 году [36]. С течением времени дефиниция значительно модифицировалась, пройдя путь от исключительно геронтологического понятия до представления саркопении как клинического состояния, проявляющегося значительным мышечным дефицитом, влияющим на функциональное состояние и зависящим от коморбидности, экзогенных факторов и образа жизни [21].

Lisa Martin с соавт. (2013) определяют саркопению как «тяжелое мышечное истощение» [23]. Данный термин объединяет как процессы, происходящие на клеточном уровне (денервацию, митохондриальную дисфункцию, воспаление, гормональные изменения), так и их последствия: снижение мышечной силы, физической активности и мобильности; нарастание слабости, риска падений; уменьшение энергетических потребностей организма.

Саркопения у людей старше 60 лет диагностируется в 13–24% случаев, в возрасте 80 лет и старше — более чем у половины [24].

Международная рабочая группа по саркопении (International Working Group on Sarcopenia) определяет саркопению как наличие низкой мышечной массы и снижение мышечной функции, оцениваемой скоростью ходьбы.

Саркопения может быть ассоциирована с увеличением жировой массы, однако это необязательно [14].



Рисунок 1. Схема поддержания мышечной массы и патогенез саркопении (по R. Rizzoli et al., 2013, с изменениями). Примечания: *GH — соматропин; IGF-I — инсулинподобный фактор роста; HGF — фактор роста гепатоцитов; FGF — фактор роста фибробластов.

Согласно Европейскому консенсусу «саркопения — это уменьшение мышечной массы тела и снижение мышечных функций (силы и производительности), обусловленные возрастными, нейрогуморальными изменениями, нарушениями питания или мышечным катаболизмом» [9, 29].

Саркопеническую потерю мышечной массы разделяют на физиологическую (объем скелетной мускулатуры после 30 лет уменьшается на 1% в год) и патологическую [27]. Потеря мышечной массы является серьезным осложнением многих хронических заболеваний, в том числе и онкологических, и приводит к развитию слабости, уменьшению физической активности, потере независимости от окружающих, увеличению риска летальных исходов. Также саркопения способствует прогрессированию синдрома старческой хрупкости (frailty).

В настоящее время эксперты выделяют особое состояние — пресаркопению, определяемую как динопения (dynopenia), при которой происходит снижение мышечной силы без нарушения мобильности [27].

По данным отдельных авторов, саркопения намного чаще встречается у мужчин, чем у женщин: у 61 и 31% соответственно [4].

Аспекты патогенеза саркопении

Саркопения усиливает ряд негативных эффектов, оказываемых на организм в ходе системной противоопухолевой терапии, ухудшает ее результаты и качество жизни пациентов [23, 33]. Однако саркопения недостаточно изучена, а онкологи, испытывая дефицит знаний, не уделяют ей должного внимания в клинической практике.

В молодом возрасте скелетная мускулатура занимает 40–50% общей массы тела, но с возрастом происходит ее регрессия, и к 75–80 годам она составляет лишь 25% от общей массы тела [42, 43]. Возрастная потеря скелетной мышечной ткани — это процесс уменьшения количества и величины мышечных волокон, происходящий вследствие мультифакторного влияния: снижения физической активности; хронического воспаления; дефицита потребления макронутриентов (прежде всего белка); гормональных изменений; так называемого оксидативного стресса (физиологического стресса, обусловленного нехарактерными для естественного метаболизма окислительными реакциями) [8, 37, 39].

На сегодняшний день установлено, что возрастная саркопения (ВС)

характеризуется атрофией и некрозом мышечных волокон II типа [47]. L. B. Verdijk с соавт. показали, что деградация мышечных волокон II типа ассоциирована с сокращением пула сателлитных клеток [47]. Однако другие авторы не отметили изменений в количестве сателлитных клеток в процессе миогенеза у пожилых людей [48]. Вместе с тем большинство исследований продемонстрировали возрастное снижение регенеративного потенциала скелетных мышц из-за замедления процессов пролиферации и дифференцировки сателлитных клеток [48].

Описан ряд возможных механизмов развития ВС, однако конкретный вклад каждого из них в общий процесс остается до сих пор неясным. Схема патогенеза саркопении представлена на рис. 1.

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что возрастное снижение экспрессии «позитивных» регуляторов (регуляторов анаболизма) (киназы Akt, MRTF-s и фактора ответа сыворотки) является важным фактором прогрессии саркопении [34, 37, 38]. Напротив, не удалось доказать увеличения активности «негативных» регуляторов (регуляторов катаболизма) (атрогина-1, миостатина, калпаин-протеолитические энзимы) в мышцах стареющих млекопитающих.

Среди возрастных гормональных изменений решающее влияние на мышечный метаболизм оказывает дефицит стероидных гормонов. Известно, что тестостерон обладает анаболическим эффектом, что выражается в том числе в мышечной гипертрофии. Возрастное снижение уровня тестостерона приводит к уменьшению мышечной силы как у мужчин, так и у женщин.

Также с возрастом прогрессивно снижается секреция инсулинподобного фактора роста IGF-I, вызывающая снижение уровня соматропина, что также способствует прогрессированию саркопении [13, 34]. Инсулинподобный фактор роста IGF-I является одним из важнейших медиаторов синтеза и ремоделирования мышечной ткани, реализуемый через Akt-mTOR-p70S6K сигнальный путь [30].

Таблица 1
Скрининговая шкала SARC-F

№	Показатель	Вопрос	Оценка
1.	Сила	Насколько трудно Вам поднять и нести груз в 4,5 кг?	Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или невозможно = 2
2.	Ходьба	Насколько трудно Вам ходить по комнате?	Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или необходима помощь, или невозможно = 2
3.	Изменение положения тела	Насколько трудно Вам встать со стула (кровати)?	Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или невозможно без посторонней помощи = 2
4.	Подъем по лестнице	Насколько трудно Вам подняться по лестнице на один пролет (10 ступеней)?	Не трудно = 0 Несколько трудно = 1 Очень трудно или невозможно = 2
5.	Падения	Сколько раз Вы падали в прошлом году?	Ни разу = 0 1–3 раза = 1 4 раза или более = 2

К регуляторам анаболизма также относят недостаточность витамина D, дефицит данного микронутриента потенцирует развитие ВС [5, 37].

Чрезвычайно важным фактором в развитии ВС является уменьшение поступления в организм белка (особенно это касается лейцина и ароматических кислот) и снижение физической активности [8].

Благодаря системе обратной связи в мышечной ткани процесс ВС прогрессирует, развивается жировая инфильтрация мышечных волокон, приводящая к снижению функциональных свойств скелетных мышц [16] (рис. 1).

Диагностика саркопении

Рутинное определение индекса массы тела (ИМТ) и антропометрические измерения (окружностные и калиперметрические методы) не являются валидными для диагностики саркопении, поскольку доказано, что саркопения имеет место при различных показателях ИМТ, включая избыточную массу тела и ожирение. Так, канадское исследование V. E. Vargas с соавт., включившее 441 пациента, продемонстрировало значительную частоту развития саркопении у больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадией (46,8%) [4]. При этом саркопения регистрировалась при различных показателях ИМТ, включая избыточную массу тела и ожирение. При показателе ИМТ

ниже 18,5 саркопения диагностировалась только лишь у 7,5% пациентов [4].

В. К. Лядов с соавт., определяя СМИ, диагностировали саркопению у 70% больных раком поджелудочной железы. Авторы также отметили отсутствие корреляции между показателем ИМТ и наличием саркопении [1].

На сегодняшний день для диагностики саркопении применяются скрининговые шкалы и инструментальные методы. В качестве скрининга данного патологического состояния предложена удобная в клинической практике оценочная шкала SARC-F, состоящая всего лишь из пяти показателей (табл. 1) [22].

Результат теста в четыре балла и более предполагает наличие саркопении [22].

Также для оценки функционального состояния мускулатуры предложены и другие тесты (табл. 2).

Для анализа компонентного состава тела в арсенале клиницистов имеются биоимпедансный анализ (БИА), денситометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография (КТ), а также ПЭТ-КТ.

Наиболее распространенным методом диагностики саркопении является определение в ходе КТ скелетного мышечного индекса (СМИ) (Skeletal Muscle Index, SMI). Площадь скелетной мышечной ткани

вычисляется по двум аксиальным срезам, выполненным на уровне третьего поясничного позвонка (L3). На компьютерных срезах оконтуриваются все поперечно-полосатые мышцы, и компьютерная программа рассчитывает сумму их площадей и среднее арифметическое. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела L3 к квадрату роста пациента и определяется как скелетный мышечный индекс (СМИ L3) [1, 40].

Принцип БИА заключается в том, что через массив ткани пропускается переменный ток определенной частоты с последующим измерением электрического импеданса (сопротивления) ткани. При этом импеданс тканевых жидкостей низкий, а жировой и костной тканей высокий. Таким образом, БИА позволяет определить общее содержание жидкости в организме и рассчитать жировую и безжировую (тощую) массы. Безжировая масса при саркопении у мужчин — менее 14,6 кг/м², у женщин — менее 11,4 кг/м² [2].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) часто используется в клинике благодаря относительной дешевизне и минимальной лучевой нагрузке. В ходе DXA также определяется СМИ (сумма измеренной мышечной массы верхних и нижних конечностей). Пороговые значения саркопении отражены в табл. 2.

Таблица 2
Диагностические критерии саркопении (по Rizzoli, 2013 и Prado, 2008)

Оценочный критерий	Мужчины	Женщины
Объем скелетной мускулатуры		
• СМИ по DXA	< 7,26 кг/м ²	< 5,45 кг/м ²
• БИА	< 14,6 кг/м ²	< 11,4 кг/м ²
• СМИ по КТ	< 52,4 см ² /м ²	< 38,5 см ² /м ²
Мышечная сила верхних конечностей		
• Сила кистевого сжатия	< 30 кг	< 20 кг
Функциональное состояние мускулатуры		
• 4-метровый пешеходный тест	< 1,0 м/с	< 1,0 м/с
• Краткий набор оценочных тестов физического состояния*	≤ 8	≤ 8

Примечание: * — краткий набор оценочных тестов физического состояния (Short Physical Performance Battery) состоит из суммарной балльной оценки теста равновесия, пешеходного теста, теста «подъем со стула». Максимальное количество баллов равно 12.

Проблема саркопении в онкологии

Саркопения диагностируется у 20–70 % пациентов с распространенными ЗН [1, 8], при которых имеется сочетание снижения потребления пищи и белково-энергетической недостаточности, что влияет на метаболизм, приводя в конечном счете к потере скелетной мышечной массы и снижению функциональных возможностей организма [32].

Состояние саркопении ассоциировано с рядом негативных эффектов, оказываемых на организм пациентов в ходе системного противоопухолевого лечения при различных злокачественных опухолях [41]. Исследования азиатских коллег показали, что снижение ИМТ в сочетании со снижением СМИ в ходе химиотерапии при распространенных ЗН панкреатодуоденальной зоны является предиктором худшей выживаемости [7, 8].

Мета-анализ 2016 года, объединивший 38 исследований и 7843 пациента, показал, что низкий СМИ на момент диагностики ЗН был ассоциирован с худшей общей рак-ассоциированной выживаемостью, а также выживаемостью без прогрессирования у пациентов с различными солидными опухолями. При этом не было отмечено связи показателя СМИ с выживаемостью без прогрессирования [40].

Результаты других недавних исследований продемонстрировали важность сохранения объема скелетной мускулатуры у пациентов. Так,

ее снижение является предиктором токсичности фторпроизводных пиримидинов, производных платины, в том числе в составе схем CAPOX-B (оксалиплатин, капецитабин), а также гемцитабина и 5-фторурацила [7, 20, 32, 40], и предиктором летального исхода [15]. Следствием увеличения токсичности химиотерапии является необходимость редукция дозы препаратов или отказ от лекарственного противоопухолевого лечения, что происходит у половины пациентов с распространенными солидными опухолями [10, 33].

Аналогичные результаты были получены в исследовании С. Prado и соавт.: низкая масса скелетной мускулатуры является важным предиктором токсичности фторпиримидинов у женщин при применении традиционной дозировки химиопрепарата на единицу поверхности тела. Такое гендерное различие в токсичности можно объяснить, по мнению авторов, разницей в компонентном составе организма у женщин и мужчин [31]. Авторы предположили, что объемы скелетной мускулатуры и жировой ткани влияют на фармакокинетические свойства химиопрепаратов, т. е. гидрофильные препараты, к которым относится и 5-фторурацил, распределяются в безжировом компартменте, а липофильные — в жировом. Следовательно, при дефиците мышечной массы тела токсические реакции более выражены. В то же время Y. Choi с соавт. отмечают, что влияние саркопении на выживаемость

при проведении химиотерапии у больных распространенным раком поджелудочной железы проявлялось особо четко у мужчин [8].

Таким образом, СМИ является более значимым предиктором токсичности, чем ИМТ, поскольку распределение противоопухолевых препаратов в тканях и их токсичность определяется главным образом безжировой массой тела [31, 32].

С. М. Prado с соавт. Также доказали, что некоторые группы препаратов, в том числе противоопухолевых, например, сорафениб, являющийся мультикиназным ингибитором, в свою очередь, усиливают негативное влияние опухоли на состояние скелетной мускулатуры. Сходными эффектами обладают антиандрогенная гормональная терапия и статины (аторвастатин) [33].

Потерю мышечной ткани в процессе противоопухолевого лечения обуславливают, помимо прогрессирования опухоли, несколько факторов, а именно: снижение потребления макро- и микронутриентов и токсические эффекты химио- и химиолучевой терапии. Так, пациенты, проходящие курс ХЛТ по поводу ЗН головы и шеи, испытывают громадный энергетический дефицит в среднем в 55 ккал [19].

Саркопеническое ожирение

Не следует думать, что лица с алиментарно-конституциональным ожирением не страдают от мышечного истощения. Саркопеническое ожирение (СО) характеризуется снижением объема скелетной мускулатуры или мышечной функции на фоне нерационального питания, недостаточной физической активности, хронического воспаления и инсулинрезистентности [9, 45]. Это состояние диагностируется у пациентов, чей ИМТ превышает 25 кг/м², характеризуется перераспределением жировой ткани из конечностей в области туловища и жировой инфильтрацией скелетных мышц. Развивается оно преимущественно в среднем возрасте. СО также является предиктором неблагоприятного прогноза в онкологии [23, 32]. Так, К. М. Cho с соавт. показал, что СО является важным прогностически

неблагоприятным фактором при проведении паллиативной химиотерапии по поводу распространенных ЗН желчевыводящих путей [7].

Коррекция и профилактика саркопении

В настоящее время неоспоримо, что лечение и профилактика саркопении требуют мультидисциплинарного подхода. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что наиболее эффективно сочетание сбалансированного гипернитрогенного питания, адекватного обеспечения микронутриентами (особенно витамином D) и продолжительной аэробной и силовой физической нагрузки [25, 27, 35, 36, 38, 39, 46].

Метаболические изменения, происходящие в мышцах пожилых людей, способствуют снижению синтеза мышечного протеина по сравнению с молодыми при его одинаковом потреблении [27]. Согласно современным представлениям, для поддержания мышечной массы суточное потребление белка у пожилых людей должно составлять от 1,0 до 1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки. При этом большое значение уделяется не только количеству потребляемого белка, но и его качеству — протеин должен быть легко усвояем. Именно такое поступление ключевого макронутриента достигается приемом специализированного питания — пероральных сипинговых смесей, например, Нутридринк компакт протеина [27]. Данный сипинговый продукт с высоким содержанием белка и энергии в малом объеме — 18 г и 300 ккал в 125 мл соответственно также содержит все необходимые микроэлементы и витамины (2,1 мкг витамина D₃). Немаловажно, что в Нутридринк компакт протеине 24% энергии приходится на белок, а из 14,4 г белка (на 100 г продукта) 13,4 г приходится на казеин.

M. Tieland с соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, доказав эффективность сочетания продолжительных силовых физических упражнений (дважды в неделю в течение 24 недель) и потребления

протеина в количестве 30 мг (по 15 мг дважды в день) в борьбе с ВС. Так, в основной группе (n = 62) пожилых людей в возрасте 78 ± 1 года безжировая масса тела увеличилась с 47,2 до 48,5 кг, в контрольной группе динамики по этому показателю отмечено не было. При этом мышечная сила и функциональное состояние пожилых на фоне физической активности значительно улучшились как в основной, так и в контрольной группах [46].

Стимулировать синтез собственного мышечного белка возможно также путем введения незаменимых аминокислот, прежде всего лейцина, вызывающего анаболический эффект за счет активации сигнального пути mTOR [11].

Уровень 25 (ОН) витамина D (25[ОН] D — концентрация 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови) прогрессивно снижается с возрастом, результаты исследований демонстрируют его низкую концентрацию у пожилых. Дефицит витамина D ассоциирован со снижением мышечной силы [5, 26]. Согласно актуальным рекомендациям, у всех пациентов с саркопенией должен быть определен 25 (ОН) витамин D в сыворотке крови, и при его концентрации менее 100 нмоль/л необходимо назначение этого витамина [5, 27].

Попытки лечения ВС у пожилых мужчин тестостероном, предпринятые в последние годы, показали, что его введение ослабляет отдельные симптомы саркопении, включая деградацию мышечной массы и улучшает мышечную функцию (увеличивает силу кистевого сжатия) [12]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, предусматривающее шестимесячное введение тестостерона мужчинам, продемонстрировало обнадеживающие результаты, заключающиеся в увеличении объема мускулатуры нижних конечностей и силы кистевого сжатия [44]. Механизмы воздействия тестостерона на объем мышечной массы изучены недостаточно. Между тем ключевыми модуляторами в этом механизме являются трансмембранные рецепторные бел-

ки Notch-1, андрогенные рецепторы, а также инсулинподобный фактор роста IGF-I, действующие через тестостерон-опосредованные внутриклеточные рецепторы [18].

Попытка применения соматропина в комплексной терапии саркопении привела к неоднозначным результатам. Его неэффективность может быть объяснена развитием возрастной инсулинрезистентности или значительным уменьшением в мышцах количества рецепторов инсулинподобного фактора роста IGF-I, а также аффиных рецепторов [38].

Заключение

Проблема саркопении у онкологических больных остается недооцененной в повседневной клинической практике. При этом оценка компонентного состава тела с целью выявления саркопении должна быть неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма у больных злокачественными опухолями, которым предполагается проведение химиотерапии. «Золотым стандартом» в диагностике саркопении является определение скелетного мышечного индекса (СМИ) при компьютерной томографии. При выявлении саркопении у пациента должна быть произведена коррекция доз химиопрепаратов, позволяющая нивелировать их негативное влияние на результаты лечения и качество жизни. На сегодняшний день доказана эффективность сочетания сбалансированного гипернитрогенного питания, адекватного обеспечения микронутриентами (особенно витамином D) и продолжительной аэробной и силовой физической нагрузки для коррекции и профилактики саркопении.

Список литературы

1. Лядов В. К., Буланова Е. А., Синицын В. Е. Возможности КТ при выявлении саркопении у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012; 6 (1). 13–18.
2. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.

3. Руководство по клиническому питанию. Под ред. В.М. Луфта, Санкт-Петербург, 2016, 484 с.
4. Baracos VE, Relman T, Mourtzakis M, et al. Body composition in patients with non-small lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91 (4): 1133S-1137S.
5. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012; 13: 71–77.
6. Chapman I. Weight loss in older persons. *Medical clinics of North America.* 2011; 95 (3): 579–93.
7. Cho KM, Park H, Oh DY, et al. Skeletal muscle depletion predicts survival of patients with advanced biliary tract cancer undergoing palliative chemotherapy. *OncoTarget.* 2017; 8 (45): 79441–79452.
8. Choi Y, Oh DY, Kim TY. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy. Independent of BMI. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139749.
9. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412–23.
10. Cushen SJ, Power DG, Ryan A.M. Nutrition assessment in oncology. *Top. Clin. Nutr.* 2015; 30 (1): 103–19.
11. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mTOR signaling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008; 11: 222–226.
12. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, et al. Testosterone administration to older man improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282: E601–607.
13. Ferrucci L, Penninx BW, Volpano S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high IL-6 serum levels. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 1947–1954.
14. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults — current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12: 249–256.
15. Gonzales MC, Pastore CA, Orlandi SP, et al. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 999–1005.
16. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the health ABC study. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90: 2157–2165.
17. Jansen I, Shepard DS., Katzmarzyk PT, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 80–85.
18. Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, et al. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology.* 2010; 151: 628–638.
19. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoradiation for head and neck cancer: A prospective longitudinal view. *Head Neck.* 2013; 35: P. 695–703.
20. Kurk S.A, Peeters P. H.M., Dorresteijn B, et al. Evolution of skeletal muscle mass (SMM) during palliative systemic in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients participating in the randomized phase 3 CAIRO3 study // Abstract ESMO 2016. Copenhagen, Denmark, 2016.
21. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, et al. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Maturitas.* 2012; 71: 109–114.
22. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14 (8): 531–553.
23. Martin L., Birdsell L., Macdonald N., et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (12): 1539–1547.
24. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS. Epidemiology of sarcopenia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 625–630.
25. Messinger-Rapport B, Thomas D., Gammack H., et al. Clinical update on nursing home medicine: 2009. *J. Am. Med. Dir. Association.* 2009; 10: 530–53.
26. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: An authentic strength preserving hormone. *Mol. Aspects. Med.* 2005. 26: 203–219.
27. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Society for Sarcopenia, Cachexia, Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Association.* 2010; 11: 391–396.
28. Muller MJ, Wang Z, Heymsfield SB, et al. Advances in the understanding of specific metabolic rates of major organs and tissues in humans. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16: 501–508.
29. Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin. Nutr.* 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
30. Philippou A, Maridaki M, Halapas A, et al. The role of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) in skeletal muscle physiology. *In Vivo.* 2007; 21:45–54.
31. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluoracil-based chemotherapy toxicity. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13 (1). 3264–3268.
32. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients' solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 29 (2). 154–159.
33. Prado CM, Antoun S, Sawyer MB. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14 (3): 250–254.
34. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int.* Springer. 2013. DOI 10.1007/s00223-013-9759-y.
35. Rolland Y, Onder G, Morley J, et al. Current and future pharmacological treatment of sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011; 27: 423–447.
36. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27: 337–339.
37. Roubenoff, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2000; 55: M716-M724.
38. Sakuma K., Yamaguchi A. Molecular mechanisms in aging and current strategies to counteract sarcopenia. *Curr Aging Sci.* 2010; 3: 90–101.
39. Scott D., Blizzard L., Fell J, et al. The epidemiology sarcopenia in community living older adults: what role does lifestyle play? *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2010; 2: 125–134.
40. Shachar S, Williams G, Muss H, Nishijima T. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016 Apr; 57: 58–67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030. Epub 2016 Feb 13. Review.
41. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT, Fishman M, Poch MA, Pow-Sang J, Sexton WJ, Spiess PE. Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* 2015; 33: 339.e17–23.
42. Short KR, Nair KS. The effect of age on protein metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000; 3: 39–44.
43. Short KR, Vittone JL, Bigelow JL et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 286: E92-E101.
44. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, et al. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3024–3033.
45. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008; 11: 693–700.
46. Tieland M, Kirks ML, van der Zwaluw N, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Association.* 2012; 13 (8): 713–719.
47. Verdijk LB, Kooman R, Schaart G, et al. Satellite cell content in specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 2902: E151-E157.
48. Wagners AJ, Conboy IM. Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: current concepts and controversies in adult myogenesis. *Cell.* 2005; 122: 659–667.
49. Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin. Interv. Aging.* 2010; 5: 259–270.



Лечебное питание, обогащенное белком для успешной противоопухолевой терапии пациентов с онкологическими заболеваниями

Нехватка белка в ежедневном рационе:

Пациенту весом 60 кг с онкологическим заболеванием необходимо 1,5 г белка и 25 ккал на 1 кг массы тела.



2-3 бутылочки Нутридринк Компакт Протеин помогут восполнить норму дневного потребления белка.

Как восполнить дополнительную потребность в белке?



Одна бутылочка Нутридринк Компакт Протеин 125 мл содержит всё нижеперечисленное:¹



Нутридринк Компакт Протеин со вкусом персик-манго

18 г белка

Столько белка содержится в 3 яйцах или 100 г говядины.



300 ккал

Такая энергетическая ценность содержится в 4 кусках хлеба.



438 мг кальция

46% от рекомендуемой дневной нормы потребления. Столько кальция содержится в 2 стаканах молока.



2,6 г железа

20% от дневной нормы потребления. Столько железа содержится в 100 г говядины.



37,5 мг витамина С

37,5% от дневной нормы потребления. Столько витамина С содержится в 1 апельсине.



И ещё 15 минералов и 14 витаминов



¹ «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.

ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858).
Адрес: 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Лэнд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 3388.
Подробная информация содержится на сайте: www.nutridrink-oncology.ru.

Роль гепсидина как основного регулятора метаболизма железа в дифференциальной диагностике железодефицитных синдромов у онкологических больных с колоректальным раком

В. Н. Блиндарь, д.б.н., вед. научный сотрудник
Г. Н. Зубрихина, д.м.н., врач высшей квалификации
И. И. Матвеева, д.м.н., зав. лабораторией

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

Role of hepcidin as main regulator of iron metabolism in differential diagnosis of iron deficiency syndromes in cancer patients with colorectal cancer

V. N. Blindar, G. N. Zubrikhina, I. I. Matveeva

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

Резюме

Проведено исследование основных метаболитов феррокинетики (гепсидин-25, интерлейкин-6, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин, эритропоэтин) с целью дифференциальной диагностики железодефицитных синдромов (АЗН). Обследованы 62 больных колоректальным раком до лечения — 35 мужчин и 27 женщин. Возраст от 31 до 89 ($61,5 \pm 1,7$) лет. Выделены три типа анемии. 21 человек с железодефицитной (ЖДА), 23 с железодефицитным эритропоэзом (ЖДЭ) и 18 с функциональным дефицитом железа (ФДЖ). Для всех видов анемий были характерны микроцитоз и гипохромия эритроцитов. Концентрация РФ, ГП-25, ИЛ-6 была снижена у пациентов с ЖДА и значительно повышена в группе с ФДЖ по сравнению с контролем. В отличие от ЖДА, у пациентов с ЖДЭ отмечен высокий уровень РФ. Показатели rRTF превышали верхнюю границу нормы во всех трех группах. Анализ ЭПО показал, что более низкая продукция отмечалась у всех (100%) больных с ФДЖ, а следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия), в меньшей степени — у пациентов с ЖДА и ЖДЭ. Дальнейшее исследование экспрессии ГП-25, ИЛ-6 особенно важно в дифференциальной диагностике АЗН в сочетании с ЖДА и ФДЖ, так как лечение принципиально различается. Перспектива состоит в патогенетическом подходе к лечению АЗН у онкологических больных с применением антигепсидиновых препаратов на основе антител к гормону, ингибиторов и блокаторов его экспрессии под контролем концентрации ГП-25 и, возможно, ИЛ-6.

Ключевые слова: анемия, микроцитоз и гипохромия эритроцитов, железодефицитный эритропоэз, функциональный дефицит железа, гепсидин-25, интерлейкин-6, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин, эритропоэтин.

Summary

A study was made of the main metabolites of ferrokinetics (hepcidin-25, interleukin-6, soluble transferrin receptors, ferritin, erythropoietin) for the differential diagnosis of iron deficiency syndromes (IDS). 62 patients with colorectal cancer were examined before treatment: 35 men and 27 women aged from 31 to 89 (61.5 ± 1.7) years. Three types of anemia are distinguished. 21 people were with iron deficiency (IDA), 23 people were with iron deficiency erythropoiesis (IDE) and with functional iron deficiency (FID) were 18 people. Microcytosis and hypochromia of erythrocytes were characteristic for all types of anemia. The concentration of RF, HP-25, IL-6 was reduced in patients with IDA and significantly increased in the group with PDI in comparison with the control. In contrast to IDA, a high level of RF was noted in patients with IDE. The indicators of rRTF exceeded the upper limit of the norm in all 3 groups. EPO analysis showed that lower production was observed in all (100%) patients with FID, and therefore in patients with a common tumor process (stages III–IV), to a lesser extent in patients with IDA and IDE. Further investigation of the expression of HP-25, IL-6 is especially important in the differential diagnosis of IDS in combination with IDA and PDI, since the treatment is fundamentally different. The prospect is a pathogenetic approach to the treatment of IDS in cancer patients using anti-hepatic drugs based on antibodies to the hormone, inhibitors and blockers of its expression under the control of the concentration of GP-25 and, possibly, IL-6.

Key words: anemia, microcytosis and hypochromia of erythrocytes, iron-deficiency erythropoiesis, functional iron deficiency, hepcidin-25, interleukin-6, soluble transferrin receptors, ferritin, erythropoietin.

Введение

В настоящее время известно, что гепсидин-25 (ГП-25) или в другой транскрипции гепсидин является ключевым контроллером системного метаболизма железа. Экспериментально доказано, что ГП-25 может быть отрицательным регулятором захвата железа (Fe) в тонком кишечнике и выхода Fe из макрофагов [1] для обеспечения нормального эритропоэза. Важным механизмом, обуславливающим нарушение продукции эритроцитов

в костном мозге, является нарушение метаболизма железа и, как следствие, развитие анемического синдрома (АС).

У онкологических больных АС выявляется еще до начала лечения. Его частота зависит от стадии злокачественной опухоли. Например, при колоректальном раке (КР) I–II стадий АС развивается в 40% случаев, III–IV стадий — в 80% [2]. В ряде исследований [3] показано, что истинный дефицит железа характерен для КР. Однако микроцитоз и гипохромия эритроцитов

не всегда указывают на дефицит железа, а при длительном течении заболевания могут свидетельствовать о функциональном дефиците железа (ФДЖ). Важно дифференцировать ЖДА и ФДЖ, так как подходы к лечению принципиально различаются. Имеется предположение [4, 5], что гиперпродукция ГП-25 может быть ответственна за анемию, ассоциированную со злокачественными новообразованиями (АЗН). Вместе с тем клиническая значимость этого показателя окончательно не определена.

Цель работы: исследование основных метаболитов феррокинетики для выявления их роли в дифференциальной диагностике АС. Основной задачей была оценка показателей крови, исследование которых в дальнейшем сможет помочь в прогнозировании, ранней диагностике и адекватной коррекции АС.

Материалы и методы

Исследование проведено у 62 больных КР (рак прямой кишки у 33 человек, рак сигмовидной кишки у 11, рак ободочной кишки у 13, рак слепой кишки у 5 человек) до лечения. I стадия выявлена у 2 больных, II — у 11, III — у 38, IV стадия — у 11 больных. В исследование были включены 35 мужчин и 27 женщин в возрасте от 31 до 89 ($61,5 \pm 1,7$) лет. Контрольная группа составила 143 человека.

Расширенный клинический анализ крови с ретикулоцитограммой выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostica GmbH (Германия), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) — фирмы BioVendor (Чехия), уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) с использованием наборов фирмы Biomerica (США), гепсидина-25 (ГП-25) — наборов Peninsula Laboratories International (США) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) — с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия).

Подсчитывали лейкоцитарную формулу и проводили детальный анализ морфологии эритроцитов. Число гипохромных и микроцитарных эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США).

Статистическую обработку данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения, статистической значимости результатов) выполняли по Стьюденту с использованием критерия t , а при непараметрическом распределении — с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

АС у онкологических больных имеет мультифакторное происхо-

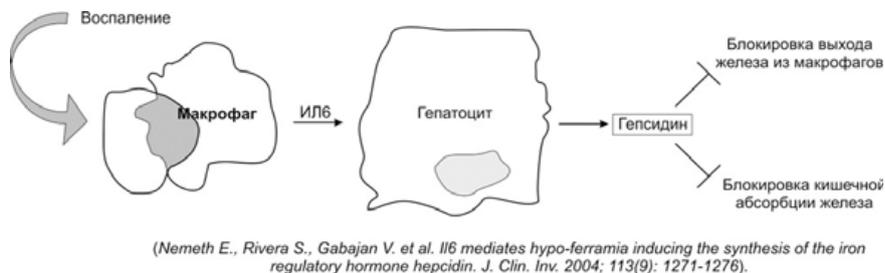


Рисунок 1. Регуляция продукции гепсидина при воспалении.

жение. Наиболее общим звеном патогенеза АС является участие провоспалительных цитокинов, которые индуцируют экспрессию гепатоцитами гормона гепсидина.

В течение продолжительного периода искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма железа. Только в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма железа является гепсидин [6, 7]. Установлено, что ГП-25 влияет не только на адсорбцию пищевого железа, но и высвобождение его из макрофагов. ГП-25 является 25-аминокислотным пептидом, который синтезируется в печени [8]. Экспериментально доказано, что ГП-25 относится к отрицательным регуляторам метаболизма железа, при избытке железа его уровень значительно повышается, тем самым снижаются всасывание и рециркуляция железа, при недостатке они снижаются. Железо экспортируется из тканей с помощью ферропортина — основного клеточного транспортера железа и рецептора для ГП-25. Показано [9, 10, 11], что под воздействием ИЛ-6 ГП-25 блокирует ферропортины и, следовательно, высвобождение железа макрофагами (рис. 1). Развивается функциональный дефицит железа. Функциональным дефицитом железа называют ситуацию, когда, несмотря на его достаточные запасы, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом. В периферической крови появляются эритроциты с низким объемом и гипохромией. Такая же картина отмечается при ЖДА, поэтому необходим дифференциально-диагностический критерий выявления АС с функциональным дефицитом железа. По предварительным данным, приведенным нами ранее, это может быть метод определения ГП-25 [12, 13]. На экспериментальных моде-

лях и у добровольцев было показано, что внутривенное введение ИЛ-6 сопровождается повышением продукции гепсидина с последующим развитием гипоферремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии провоспалительных цитокинов развивается анемия хронического заболевания [14, 15, 16].

ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления [17, 18]. Синтезируется активированными макрофагами, Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. Из литературных источников [19, 20] известно, что ИЛ-6 может продуцироваться также опухолевыми клетками различного гистогенеза.

В настоящее время проводится изучение новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья АЗН, в частности, цитокины, корректоры ветви ИЛ-6 — гепсидин — ферропортин. Однако большая часть разработок находится в стадии экспериментальных исследований, другие — в разных стадиях клинических исследований [21]. В свою очередь, установлен интересный факт, что эритрокарициты костного мозга синтезируют белок, который подавляет образование ГП-25. Это вещество получило название «эритроферон» — регулятор железа, продуцируемый клетками эритрона, но какими именно, пока не установлено [22]. Этот белок считается долгожданным эритропоидным фактором, который ингибирует ГП-25 и может способствовать железодефицитным анемиям.

Высокоинформативными маркерами, характеризующими железодефицитный эритропоэз, являются ФР, рРТФ в комплексе с клиническим анализом крови, особенно с определением среднего содержания гемогло-

Таблица 1
Сравнительная оценка показателей красной крови у пациентов с разными типами АС ($X \pm m$)

Группы	Показатели							
	RBC, 1012/л	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	MICRO, %	HYPO, %	RET, %	RET-HE, пг
Контроль (n = 143)	4,5 ± 3,7	146,0 ± 7,3	87,3 ± 5,5	28,9 ± 1,7	0,50 ± 0,04	0,7 ± 0,1	0,91 ± 0,40	30,9 ± 1,7
ЖДА (n = 21)	4,2 ± 0,2	96,0 ± 6,0*	75,3 ± 1,4*	22,7 ± 0,9*	9,9 ± 2,2*	12,1 ± 4,0**	1,1 ± 0,2	23,1 ± 1,0*
ЖДЭ (n = 23)	4,2 ± 0,2	93,0 ± 3,2*	73,9 ± 4,2*	22,3 ± 1,7*	33,4 ± 9,6**	22,2 ± 4,4**	1,7 ± 0,3	22,0 ± 1,6*
ФДЖ (n = 18)	4,0 ± 0,1	96,0 ± 1,0*	77,7 ± 1,2*	24,0 ± 0,5*	5,0 ± 1,6*	21,2 ± 1,4**	2,7 ± 1,1*	24,6 ± 0,6*

Примечание. Здесь и в табл. 3: RBC — эритроциты; HYPO — гипохромные эритроциты; MICRO — микроциты. Здесь и в табл. 2 и 3: * — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$); ** — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

бина в ретикулоците (RET-HE) [23]. Следует учитывать, что ФР не всегда может отражать истинный запас железа в организме и его доступность. ФР является острофазным белком, содержание которого может повышаться при острых и хронических воспалительных процессах, что дает неоднозначные результаты. В отличие от ФР, концентрация рРТФ повышается при недостатке железа и существенно не изменяется при хронических болезнях. Таким образом, определение концентрации рРТФ наряду с ФР в значительной степени повышает точность лабораторного диагноза железодефицитного состояния даже у больных со злокачественными и сопутствующими хроническими заболеваниями. Однако традиционные методы исследования метаболизма железа (сывороточное железо, трансферрин, ФР, рРТФ, общая железосвязывающая способность [ОЖСС], RET-HE) не позволяют диагностировать функциональный дефицит железа у онкологических больных.

Современные автоматические анализаторы крови дали объективную информацию о состоянии кровотока больных. Больные КР и анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов крови, а именно микроцитоз ($MCV = 76,6 \pm 1,2$ фл) и гипохромия ($MCH = 23,5 \pm 0,5$ пг). Уровень HGB колебался от 79 до 118 г/л и в среднем по группе составил $76,6 \pm 12,1$ г/л, преобладали больные АС I и II степеней тяжести. В анализаторах высшего класса возможно определение RET-HE. Это имеет важное диагностическое значение, так как в отличие от эритроцитов ретикулоциты характеризуются коротким сроком жизни. Они формируются

и созревают в костном мозге за 1–2 дня, после чего покидают его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке [24]. Показатель RET-HE дает четкое представление о количестве гемоглобина во вновь поступающих из костного мозга эритроцитах. У пациентов с АС этот показатель в среднем по группе был низким ($23,8 \pm 0,6$ пг). В норме RET-HE колебался от 28 до 35 пг ($30,9 \pm 1,7$ пг).

При анализе показателей ФР, рРТФ, ГП-25 и ИЛ-6 среди пациентов были выделены три типа АС (табл. 2). Первый тип — истинная ЖДА (n = 21 человек; 33,8%) с очень низкой ($13,2 \pm 1,0$ нг/мл) концентрацией ФР и высокой концентрацией рРТФ ($3,8 \pm 0,06$ мкг/мл). О ЖДА свидетельствовал и показатель ГП-25, который был значительно ниже ($2,50 \pm 0,09$ нг/мл) нормы ($4,3 \pm 0,7$; Me = 5,6 нг/мл). ИЛ-6 колебался от 2,0 до 3,1 пг/мл ($2,7 \pm 0,4$ пг/мл; Me = 2,62 пг/мл). Следует отметить, что у единичных больных с ЖДА, которые не вошли в статистическую разработку, выявлены наряду с классическими признаками ЖДА высокие показатели экспрессии ГП-25 и ИЛ-6. Можно предположить, что эти метаболиты явились причиной развития ЖДА, однако небольшое число больных в этой группе не позволяет сделать однозначный вывод и требует дальнейшего накопления материала для исследования. Второй тип (n = 23; 37%) АС был расценен как железодефицитный эритропоэз (ЖДЭ). Отличительной особенностью этой группы по сравнению с ЖДА была высокая концентрация ФР ($191,7 \pm 39,0$; Me = 122,9 нг/мл), которая значительно превышала норму ($97,7 \pm 15,8$; Me = 78,1 нг/мл) (см. табл.). Возможно, это может свидетельствовать о переходе

ЖДА в хроническую фазу АС. Несмотря на условно «большие запасы железа», ФР, являясь острофазным белком, вероятнее всего, необъективно отражал запасы железа. Уровень рРТФ был высоким, свидетельствуя о «железном голоде» эритрокариоцитов костного мозга. Концентрация рРТФ ($3,1 \pm 1,1$; Me = 1,8 мкг/мл) превышала верхнюю границу нормы ($0,90 \pm 0,08$; Me = 0,7 мкг/мл), но в меньшей степени, чем у пациентов с ЖДА. При этом среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, как и у пациентов с ЖДА, оказалось сниженным ($22,0 \pm 1,6$ пг), что свидетельствовало о ЖДЭ на фоне АЗН. Низкие показатели ГП-25 ($1,2 \pm 0,4$ нг/мл) доказывали это. ИЛ-6 колебался от 3 до 6 пг/мл ($3,2 \pm 0,7$ пг/мл; Me = 2,9 пг/мл).

АС третьего типа (табл. 2; рис. 2) диагностирован у 18 (29%) больных. Как и у больных ЖДЭ, концентрация RET-HE была низкой, ФР — высокой. Показатели рРТФ, как и в группе со вторым типом у больных ЖДЭ, превышали ($2,10 \pm 0,06$; Me = 2,0 мкг/мл) верхнюю границу нормы, что указывало на дефицит железа. Однако в отличие от второго типа АС с ЖДЭ выявлена очень высокая концентрация ГП-25 ($43,0 \pm 8,1$ нг/мл) и ИЛ-6 ($23,7 \pm 9,0$ пг/мл; Me = 8 пг/мл), превышающая норму в десятки раз, что в большей степени свидетельствовало о функциональном дефиците железа на фоне АЗН.

Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение ЭПО в плазме крови. ЭПО является ключевым регулятором эритропоэза. Неадекватно низкая продукция ЭПО по отношению к степени АС — характерная особенность АХЗ и в меньшей степени ЖДА. Для

Таблица 2
Содержание ФР, рРТФ, ИЛ-6, ГП-25, ЭПО у пациентов с разными типами АС ($X \pm m$)

Группы	Число больных	Величина показателей	ФР, нг/мл	рРТФ, мкг/мл	ГП-25, нг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ЭПО, МЕ/мл
Контроль	95	$X \pm m$	97,9 \pm 15,8	0,90 \pm 0,08	4,3 \pm 0,7	2,00 \pm 0,07	15,4 \pm 3,7
		Ме	78,1	0,7	5,6	1,9	20,1
		Диапазон	34,6–234,1	0,3–1,1	0,5–7,5	0,09–4,6,0	3,7–35,3
ЖДА	21	$X \pm m$	13,2 \pm 1,0**	3,8 \pm 0,6**	2,50 \pm 0,09**	2,70 \pm 0,06	73,8 \pm 28,0
		Ме	16	4,0	2,35	2,6	49,2
		Диапазон	4,7–19,0	1,2–5,1	0–6	2,0–3,1	3,2–498,0
ЖДЭ	23	$X \pm m$	191,7 \pm 39,0*	3,1 \pm 1,0*	3,9 \pm 0,8**	2,48 \pm 6,90	63,1 \pm 33,0
		Ме	122,9	1,8	2	2,9	9,9
		Диапазон	42–842	1,3–3,7	0,01–7,00	3–6	5,0–227,7
ФДЖ	18	$X \pm m$	312,3 \pm 101,5*	2,3 \pm 0,6*	35,1 \pm 7,3**	24,8 \pm 6,9*	23,7 \pm 9,0
		Ме	124	2,0	25,5	21,4	8
		Диапазон	38,8–1596,4	0,1–9,0	4,9–100,0	6–45	3,2–46,2

оценки адекватности гормонального ответа на степень тяжести анемии у большинства больных АС определяли концентрацию эндогенного ЭПО. Анализируя уровень ЭПО, следует сказать, что его повышение отмечается при состоянии гипоксии. Среди больных АС ($n = 62$) адекватное повышение ЭПО относительно степени тяжести АС отмечено у 19 больных (30,6%) в диапазоне от 57 до 227 МЕ/мл. У 43 (69,4%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 46,2 МЕ/мл, то есть был неадекватным степени анемии. Как показало наше исследование (табл. 2), более низкая продукция ЭПО отмечалась у всех (100%) больных с ФДЖ, а следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадии), в меньшей степени у пациентов с ЖДА и ЖДЭ.

Точное измерение уровней ЭПО в крови при ряде первичных и вторичных нарушений эритроэритропоэза имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение. Что касается необходимости определения

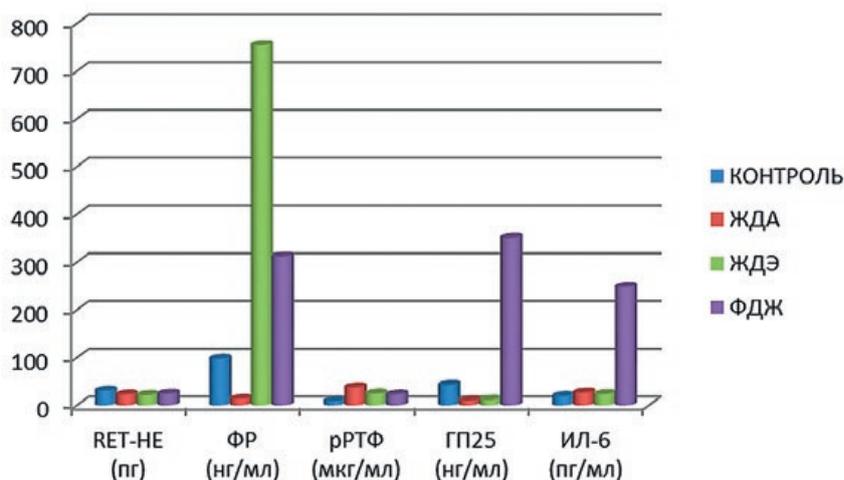


Рисунок 2. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, ФР, рРТФ, ГП-25, ИЛ-6 (по оси ординат) у больных КР с разными типами АС (по оси абсцисс).

эндогенного ЭПО перед введением рекомбинантного человеческого ЭПО (рчЭПО), его адекватности при оценке положительного ответа, мы не согласны с рядом авторов [25, 26], которые считают, что это делать не обязательно. Наши исследования, проведенные ранее [27] на большом клиническом матери-

але, свидетельствуют об обратном: только 70–78% пациентов имеют относительно низкий уровень уровня ЭПО, у остальных он более чем достаточный, иногда превышает норму в десятки раз. Есть ли необходимость вводить этой группе пациентов дополнительно рч-ЭПО? Вопрос дискуссионный.

Таблица 3
Сравнительная оценка показателей красной крови у пациентов с разными стадиями заболевания ($X \pm m$)

Группы	Показатели							
	RBC, 10 ¹² /л	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	MICRO, %	HYP0, %	RET, %	RET-HE, пг
Контроль ($n = 143$)	4,5 \pm 3,7	146,0 \pm 7,3	86,9 \pm 4,7	28,7 \pm 1,6	0,50 \pm 0,04	0,7 \pm 0,1	0,91 \pm 0,40	30,9 \pm 1,7
I-II стадии ($n = 13$)	4,5 \pm 0,3	121,3 \pm 2,5*	85,2 \pm 1,4	27,6 \pm 1,0	9,4 \pm 4,2*	2,7 \pm 1,1*	1,4 \pm 0,3	29,2 \pm 1,0
III стадия ($n = 38$)	4,2 \pm 0,1	104,1 \pm 4,9*	76,4 \pm 2,2*	24,7 \pm 0,7*	15,8 \pm 1,8*	6,7 \pm 2,4*	2,4 \pm 1,0	24,5 \pm 0,8*
IV стадия ($n = 11$)	4,3 \pm 0,2	96,0 \pm 4,0**	74,6 \pm 1,8**	22,6 \pm 0,7**	27,5 \pm 2,7**	15,4 \pm 6,2**	1,3 \pm 0,1	23,7 \pm 1,0**

Таблица 4
Частота встречаемости различных типов АС у пациентов в зависимости от стадии заболевания

Группы	ЖДА	ЖДЭ	ФДЖ
II стадии (n = 13)	5	3	5
III стадия (n = 38)	11	20	7
IV стадия (n = 11)	5	1	5
Всего	21	23	18

Был проведен анализ частоты (табл. 3, 4) встречаемости различных типов АС в зависимости от стадии заболевания. Более глубокие изменения красной крови отмечались у пациентов с IV стадией (табл. 3). У пациентов этой группы выявлены самые низкие показатели красной крови (HGB, MCV, MCH, RET-HE), а число гипохромных и микроцитарных эритроцитов, напротив, было значительно выше по сравнению с предыдущими группами (табл. 3). Случаи ЖДА и ФДЖ встречались во всех группах в одинаковой степени. ЖДЭ чаще всего наблюдался у пациентов с III стадией заболевания (табл. 4).

Таким образом, определение уровня ГП-25 и ИЛ-6 в комплексе с другими традиционными методами, характеризующими АС (оценка уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина; клинический анализ крови; определение RET-HE), позволяет провести более объективную оценку метаболизма железа. АС с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов не всегда указывает на дефицит железа, а может свидетельствовать о функциональных нарушениях метаболизма железа на фоне хронических болезней. Важно дифференцировать ЖДА, ЖДЭ от ФДЖ при АЗН, так как подходы к лечению принципиально различаются.

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

Список литературы

1. Цветаева Н.В. Основы регуляции обмена железа [Текст] / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Клиническая онкогематология.— 2010.— Т. 3.— № 3.— С. 278–283.
2. Снеговой А.В. Анемия в онкологии: возможности поддерживающей терапии [Текст] / А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова,

Л.В. Манзюк, И.Б. Кононенко // Клиническая онкогематология.— 2016.— Т. 3.— № 9.— С. 326–35.

3. Beale A. L. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer [Text] / A. L. Beale, M. D. Penney, M. C. Allison // Colorectal Disease.— 2005.— V. 4.— N 7.— P. 398–402.
4. Ganz T. Hepcidin and disorders of iron metabolism [Text] / T. Ganz, E. Nemeth // Annu. Rev. Med.— 2011.— № 62.— P. 347–60.
5. Coyne D. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and the therapeutic target [Text] / D. Coyne // Kidney Int.— 2011.— V. 80.— N 3.— P. 240–9.
6. Park C. H. Hepcidin a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver [Text] / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Wang et al // J. Biol. Chem.— 2001.— N 276.— P. 7806–10.
7. Deicher R., Hort W. H. New insights into the regulation of iron homeostasis [Text] / R. Deicher, W. H. Hort // Eur. J. Clin. Inv.— 2006.— N 36.— P. 301–8.
8. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance [Text] / C. Camaschella // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.— 2013.— P. 1–8.
9. Pigeon C. Courselaud. A new mouse liver-specific protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload [Text] / C. Pigeon, G. Igin // Courselaud Journal Biological Chemistry.— 2001.— № 276.— P. 7811–9.
10. Gardenghy S. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 the recovery from anemia in mice with-killed Brucella abortus. [Text] / S. Gardenghy, T. M. Renaud, A. Meloni, C. Casu, B. J. Crielgaard, L. M. Bystrom, N. Greeberg-Kushnir, B. J. Sasu, K. S. Cooke, S. Rivella // Blood.— 2014.— V 123.— № 8. P. 1137–45.
11. Блиндарь В. Н. Новая концепция диагностики анемии с нарушением метаболизма железа [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.— 2015–2016.— Т. 26.— № 4–1.— С. 77–85.
12. Блиндарь В. Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина // Ж. Технология живых систем // 2013.— Т. 10.— № 5.— С. 3–12.
13. Блиндарь В. Н. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома. [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Клин. лаб. диагн.— 2016.— Т. 61.— № 4.— С. 219–223.
14. Nemeth E. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hor-

none hepcidin [Text] / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabajan // Jour. Clin. Investigation.— 2004.— 9.— 113.— № 9.— P. 1271–1276.

15. Павлов А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты [Текст] / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев // М.— ГЭОТАР-Медиа.— 2011.— 299 с.
16. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // Blood Res.— 2013.— V. 48.— N 1.— P. 10–5.
17. Sapmaz F. Correlation between Anaemia and Hepcidin-25 and Interleukin-6 Levels in Early Stage and Advanced Chronic Renal Disease [Text]. / F. Sapmaz, S. Unverdi, A. Azak, M. Duranau, Y. Fidan, D. Yucel // West Indian Med. J.— 2016.— 2015.— P. 338.
18. Ibricevic-Balic L. Dilemma: Correlation Between Serum Level of Hepsidin and IL-6 Anemic Myeloma Patients [Text] / L. Ibricevic-Balic, E. Icidic-Nakas, S. Hasic, E. Kiseljakovic, A. Sofo-Hafixovic, S. Balic // Med. Arch.— 2016.— V. 70.— № 6.— P.— 429–432.
19. Алехнович Л.И. Характеристика биохимических маркеров метаболизма костной ткани [Текст] / Л.И. Алехнович // Рецепт.— 2009.— № 2.— С. 17–25.
20. Блиндарь В. Н. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома онкологических больных [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Клин. лаб. диагн.— 2012.— № 7.— С. 19–24.
21. Nemeth E. Anemia of Inflammation [Text] / E. Nemeth, T. Ganz // Hematol. Oncol. Clin. North. Am.— 2014 Aug.— 28.— N 4.— С. 671–78.
22. Стуков Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения [Текст] / Н.И. Стуков // Клиническая медицина.— 2016.— № 6.— С. 410–418.
23. Brugnara C. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states [Text] / C. Brugnara, B. Schiller, J. Moran // Clin. Laboratory Hematology.— 2006.— V. 28.— № 5.— P. 303–308.
24. Зубрихина Г. Н. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме онкологических больных [Текст] / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева // Клин. лаб. диагн.— 2014.— № 5.— С. 21–25.
25. Schrijvers D. Erythropoiesis-stimulating agents the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice for use [Text] / D. Schrijvers, H. de Samblan, F. Roila // Annals Oncology-2010.— № 21.— P. 244–247.
26. Рукавицын О. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях [Текст] / О. А. Рукавицын // Клин. онкогем.— 2012.— 5.— № 4.— С. 296–304.
27. Зубрихина Г. Н. Анемический синдром у онкологических больных [Текст] / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева, Ю.А. Нестерова // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.— 2009.— Т. 4.— № 6.— 57–62.



Эффективность неоадьювантного курса дистанционной лучевой терапии в режиме стереотаксической радиотерапии в комплексном лечении больного ПЭКомой параректальной клетчатки

А. В. Назаренко, к.м.н., зав. радиологическим отделением НИИ КиЭР¹
Э. Р. Мусаев, д.м.н., проф., зав. отделением вертебральной хирургии НИИ КО¹
С. В. Медведев, к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии²
Д. С. Романов, врач-радиолог радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Д. И. Софронов, к.м.н., научный сотрудник отделения вертебральной хирургии НИИ КО¹
О. А. Заспа, к.м.н., научный сотрудник патологоанатомического отделения НИИ КО¹
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
С. Б. Алиева, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
В. В. Глебовская, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
В. А. Болдырева, медицинский физик радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Д. И. Федосеенко, врач-радиолог отделения радиохирургии НИИ КО¹

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

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

Efficacy of neoadjuvant course of remote radiation therapy in stereotactic radiotherapy in complex treatment of patients with PEComa of pararectal tissue

A. V. Nazarenko, E. R. Musayev, S. V. Medvedev, D. S. Romanov, D. I. Sofronov, O. A. Zaspas, S. I. Tkachyov, S. B. Alieva, T. N. Borisova, V. V. Glebovskaya, V. A. Boldyreva, D. I. Fedoseenko

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

Резюме

ПЭКома — мезенхимальная злокачественная опухоль, оптимальная тактика лечения которой остается невыработанной из-за редкости встречаемости этой опухоли. Основным методом лечения является хирургический, однако поиск решений, которые могли бы повысить эффективность резекции и улучшить отдаленные результаты, продолжается. В данной работе представлен случай относительной эффективности предоперационного гормонально-лучевого лечения больного ПЭКомой параректальной клетчатки: зафиксированная степень лечебного патоморфоза в удаленной опухоли оказалась выше таковой в приведенном крупном метаанализе, а период наблюдения до возобновления болезни после комплексного лечения по поводу рецидивной опухоли — больше, чем при хирургическом лечении по поводу первичной опухоли.

Ключевые слова: **ПЭКома, неоадьювантное лечение, лечебный патоморфоз, стереотаксическая радиотерапия.**

Summary

PEComa is a mesenchymal malignant tumor, which optimal treatment strategy remains undeveloped because of the rarity of occurrence of this tumor. The main treatment is surgery, but investigators continue to search for solutions that could enhance the effectiveness of resection and improve long-term results. This paper presents the case of the relative effectiveness of preoperative hormonal and radiation therapy patient with pelvic PEComa: fixed degree of therapeutic effect in remote tumor was higher than that in the above large meta analysis, and the follow-up to the resumption of the disease after complex treatment of a relapsing tumor is greater than in the primary tumor's surgical treatment.

Key words: **PEComa, neoadjuvant treatment, therapeutic effect, stereotactic radiotherapy.**

Введение

ПЭКома — очень редко встречающаяся злокачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из периваскулярных эпителиоидных клеток с особыми гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками, согласно определению Всемирной организации здравоохранения [1]. Впервые данная опухоль была описана в 1943 году [2]. Несмотря на редкость данной опухоли, существует классификация, позволяющая прогнозировать риск локаль-

ного рецидива и отдаленного метастазирования после проведенного лечения, основанная на размерах опухоли и ряде ее гистологических характеристик [3].

Тактика лечения больных этим заболеванием остается обсуждаемой. По мнению ряда авторов, единственным методом лечения, который, возможно, может привести к улучшению показателей выживаемости, является хирургический [2]. В литературе описаны случаи излечения больных ПЭКомой, во всяком случае, на момент публи-

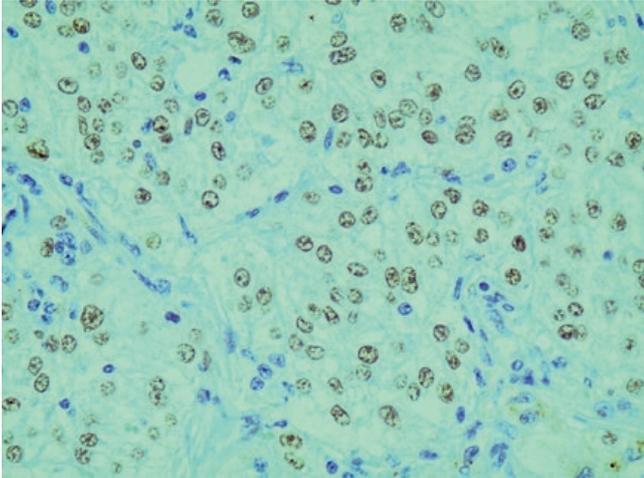


Рисунок 1. Опухоль состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми ядрами с ядрышками. Гем.-эозин, увеличение 400х.

кации результатов наблюдения [4, 5]. Считается, что R 0-резекции опухоли в состоянии привести к ремиссии в течение нескольких лет; циторедуктивные операции также могут помочь продлить жизнь таким больным.

Однако неудовлетворительные результаты вынуждают исследователей проводить поиск сочетания модальностей лечения, способного привести к достижению лучших показателей контроля болезни. Редкость болезни не способствует разработке единых критериев лечения ПЭКомы, поэтому мета-анализ 2012 года, включающий в себя 234 пациента, описанных в англоязычной литературе на тот момент, описывает самые разнообразные подходы к их лечению [6]. Другим неудовлетворительным аспектом анализируемого материала является в основном малый период наблюдения пролеченных пациентов: многие авторы публиковали результаты наблюдения спустя всего несколько месяцев после окончания лечения. Данный подход не дает возможности сравнить эффективность лечения пациентов, получавших только хирургическое лечение, а также хирургическое в сочетании с неoadъювантным и адъювантным лечением различного объема (лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия).

Случай, описанный в данной статье, описывает эффективность неoadъювантной гормонотерапии (но не комплексного лечения в силу небольшого периода наблюдения), поэтому группа авторов считает корректным привести здесь данные мета-анализа, посвященные результатам схожих подходов терапии больных ПЭКомой.

Шесть пациентов из 222 (для которых были опубликованы какие-либо подробности проведенного лечения) были подвергнуты неoadъювантной терапии различного объема. В трех случаях перед операцией была проведена только химиотерапия, в двух — только лучевая терапия, в одном — последовательная химиолучевая терапия. В одном случае девятилетней девочке с ПЭКомой матки были проведены два курса химиотерапии винкристином, ифосфамидом и доксорубицином с 10-процентным уменьшением размеров опухоли, однако без значимых гистологических признаков терапевтического патоморфоза в послеоперационном материале. В связи с этим после

операции была назначена конкурентная химиолучевая терапия. В течение 17 месяцев наблюдения после резекции не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, однако у пациентки развилась острая лимфобластная лейкемия, связанная авторами с применением антрациклинов [7, 8]. Наиболее значительный ответ на неoadъювантное лечение был зафиксирован в виде 80-процентного уменьшения опухоли мягких тканей верхней конечности в ответ на шесть курсов химиотерапии доксорубицином и ифосфамидом с последующим прогрессированием (по данным авторов мета-анализа, авторы оригинальной статьи свидетельствуют о стабилизации опухолевого процесса) во время предоперационного курса дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 50 Гр. Была выполнена резекция опухоли. По данным патоморфологического исследования, 20% опухолевых клеток были некротизированы (что, вероятно, следует расценивать как признак I степени лечебного патоморфоза по шкале Лавниковой-Dworak) [9]. В течение 21 месяца наблюдения локальный рецидив не был выявлен, однако было выявлено метастатическое поражение легких. В двух других случаях проведения химиотерапии в неoadъювантном периоде были зафиксированы прогрессирование процесса в процессе лечения [10] и живая опухолевая ткань в послеоперационном материале [3]. В наблюдениях больных, которым в неoadъювантном периоде была проведена только лучевая терапия, не приводятся данные патоморфологического ответа в операционном материале [11, 12].

Подытоживая этот материал, авторы мета-анализа сообщают о том, что 5 из 6 приведенных случаев могут быть отнесены к злокачественным в соответствии с критериями Folpe, и только один случай (последовательной химиолучевой терапии) может считаться свидетельством значимого ответа на неoadъювантное лечение.

Пациент Н., 43 года. Диагноз: «внеорганный ПЭКома малого таза. Состояние после хирургического лечения 27.08.2015. Рецидив заболевания, состояние после комплексного лечения».

В мае 2015 года начали беспокоить боли в области левого тазобедренного сустава. При обследовании выявлены асептический некроз головки левой бедренной кости IV стадии с ее импрессионным переломом, синовит левого тазобедренного сустава. Кроме этого, случайной находкой обследования оказалось узловое образование 6,0 × 6,0 × 7,0 см в параректальной клетчатке, тесно прилегающее к левой стенке прямой кишки без четкой границы. Нельзя исключить, что образование исходит из стенки кишки (по данным КТ от 30.07.15).

В августе 2015 года по месту жительства были выполнены лапаротомия, удаление опухоли. При гистологическом исследовании опухоль состояла из крупных клеток со светлой и слабозозинофильной цитоплазмой, формирующих гнезда (рис. 1). Гнезда разделены тонкими соединительнотканскими прослойками с капиллярами. Ядра опухолевых клеток относительно однотипны, с четкими ядрышками и единичными типичными митозами. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена диффузная экспрессия

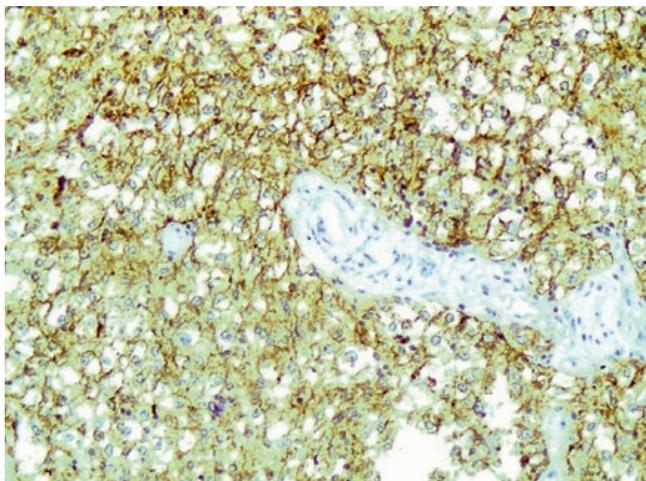


Рисунок 2. Характерным признаком этой опухоли является экспрессия HMB 45. Увеличение 200×.

HMB 45 (рис. 2), Melan A и TFE 3 (рис. 3). В части опухолевых клеток отмечалась слабая экспрессия общего актина, тогда как экспрессия гладкомышечного актина, калпонины и h-калдесмона отсутствовала. На основании данных светооптической микроскопии и результатов иммуногистохимического исследования был поставлен диагноз «ПЭЖома».

В октябре 2015 года возник рецидив заболевания. По данным МРТ от 10.10.2015 в ложе ранее удаленного образования определяется многоузловая опухоль размерами 3,1 × 3,5 × 3,7 см солидной структуры, тесно прилегающая к стенке прямой кишки на протяжении 2,8 см (рис. 4)

С ноября 2015-го по июнь 2016 года проводилась гормональная терапия препаратом Провера в дозе 500 мг в сутки.

С 23 по 27 ноября 2015 года проведен курс дистанционной лучевой терапии в режиме стереотаксической радиотерапии на рецидивную опухоль в параректальной клетчатке (РОД 6 Гр, ежедневно, СОД 30 Гр).

В течение последующего срока наблюдения продолжалась гормональная терапия Проверой. При контрольных обследованиях, в том числе по данным МРТ от 30.03.2016, отмечается небольшое уменьшение размеров опухоли, плотная капсула четко ограничивает неоднородное содержимое, прямая кишка подтянута к опухолевому узлу.

16 ноября 2016 года было выполнено удаление рецидивной опухоли. После проведенного лечения размеры рецидивной опухоли составили 4,5 × 2,5 × 2,5 см. Около 70% опухоли замещено соединительной тканью с кристаллами холестерина и отложениями гемосидерина. В остаточной опухоли отмечаются дистрофические изменения и мелкие очаги некроза. Выраженность вышеописанных изменений соответствовала II степени лечебного патоморфоза.

В апреле 2018 года пациент сообщил о подозрении на развитие метастатического поражения лимфатических узлов таза при контрольном обследовании по месту жительства (при предшествующих регулярных обследованиях признаки прогрессирования болезни не определялись). Пациенту было рекомендовано выполнение

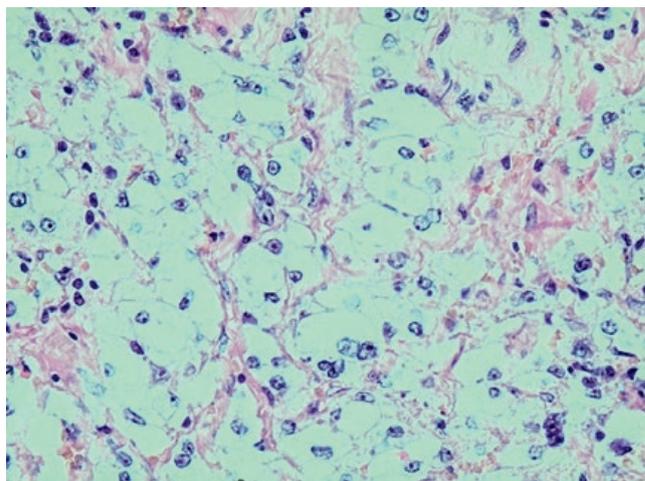


Рисунок 3. Ядерная экспрессия TFE 3. Увеличение 400×.

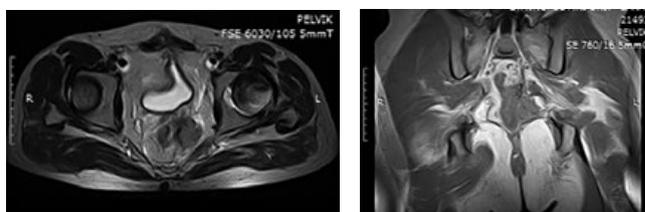


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография до начала лечения.

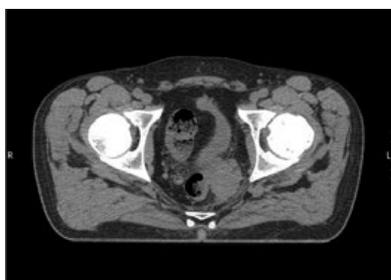


Рисунок 5. Компьютерная томография до начала лечения.

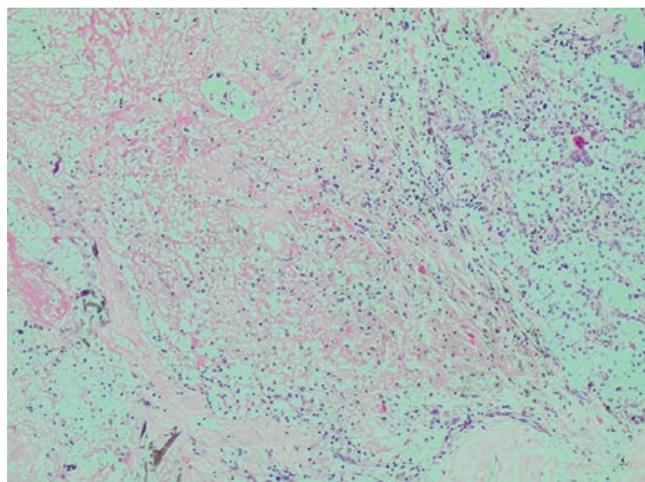


Рисунок 6. Выраженный лечебный патоморфоз: островки остаточной опухоли (на фото справа) расположены среди малоклеточной соединительной ткани. Гем.-эозин, увеличение 100×.

позитронно-эмиссионной томографии с последующим решением вопроса о тактике дальнейшего лечения. Таким образом, безрецидивный период после операции составил 22 месяца, период наблюдения от выявления первичной опухоли по данным КТ — 33 месяца.

Заключение

Размер первичной опухоли перед первой операцией (более 5 см) и наличие в ней некрозов указывают на принадлежность описанной опухоли к злокачественным ПЭЖомам в соответствии с критериями Folpe. Приведенный пример указывает на вероятную эффективность неoadъювантной терапии ПЭЖомы при применении нестандартных схем фракционирования дистанционной лучевой терапии. Возможность повышения эффективности такого подхода видится в эскалации разовой и суммарной очаговых доз (возможно до 7–8 и 35–40 Гр соответственно с последующей оценкой степени лечебного патоморфоза в удаленной опухоли). Вторым напрашивающимся выводом является необходимость выработки комплексного подхода к лечению больных злокачественной ПЭЖомой там, где это возможно. В данном случае первичное хирургическое лечение оказалось менее эффективным, чем последующее комплексное лечение

по поводу рецидивной опухоли при том, что прогностическая неблагоприятность рецидивов в сравнении с первичными опухолями общеизвестна.

Список литературы

1. Fadare O., Parkash V., Yilmaz Y., et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal 'PEComatosis': A clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. *World J Surg Oncol* 2004;2:35. PMID: 15494070. DOI: 10.1186/1477-7819-2-35.
2. Cuevas Herreros O., Escobar Lezcano L., Rodriguez Blaco M., Artigas Raventos V. PEComa, a Rare Epithelioid Cell Tumor. *Cir Esp* 2015;93: e65-7. DOI: 10.1016/j.cireng.2013.07.034.
3. Folpe A. L., Mentzel T., Lehr H. A., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558-75. PMID: 16327428.
4. Hussain T., Al-Hamali S. Pathophysiology and management aspects of adrenal angiomylipomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: 224-6. PMID: 22613297. DOI: 10.1308/003588412X13171221498541.
5. Нечушкина И.В., Карселадзе А.И. Пекомы. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2016; 2: 32-43.
6. Bleeker J. S., Quevedo J. F., Folpe A. L. 'Malignant' Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm: Risk Stratification and Treatment Strategies. *Sarcoma*. Volume 2012, Article ID 541626. DOI: 10.1155/2012/541626.
7. Jeon I. S., Lee S. M. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2005; 27: 681-4. PMID: 16344678.
8. Jeon I. S., Yi D. Y. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. *Pediatric hematology and oncology* 2009; 26: 85-8. PMID: 19322738. DOI: 10.1080/08880010902754859.
9. Osei D. A., Alvandi F., Brooks J. S., Ogilvie C. M. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. *Sarcoma*. Volume 2007, Article ID 53056. PMID: 18274609. DOI: 10.1155/2007/53056.
10. Ong L. Y., Hwang W. S., Wong A., et al. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42 (3): 564-6. PMID: 17336201. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.10.050.
11. Weinreb I., Howarth D., Latta E., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch* 2007; 450 (4): 463-70. PMID: 17377813. DOI: 10.1007/s00428-007-0378-7.
12. Yamashita K., Fletcher C. D. PEComa presenting in bone: clinicopathologic analysis of 6 cases and literature review. *American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34 (11): 1622-9. PMID: 20975340. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f5974f.



Инновационное лечение множественной миеломы доступно в России

Множественная миелома, которая номинально относится к группе редких болезней, является вторым по распространенности опухолевым заболеванием крови, составляя 1% от всех раковых болезней и 13% от онкопатологий кроветворной системы и лимфатической ткани. Уровень заболеваемости множественной миеломой в России составляет 2–3 пациента на 100 тыс. человек, ежегодный уровень смертности — 1,5 случая на 100 тыс. человек. Еще несколько лет назад миелома поражала в основном пожилых людей старше 65 лет, но в последние годы участились случаи заболеваний пациентов в возрасте от 17 до 30 лет.

Хотя множественная миелома до сих пор является неизлечимым заболеванием, последние достижения в диагностике и терапии этой болезни позволят в скором времени перевести патологию из категории смертельных заболеваний в категорию хронических. Два года назад арсенал лекарственных средств пополнился новым инновационным таргетным препаратом Нинларо® (МНН — Иксазомиб) международной фармацевтической компании Takeda. Трехкомпонентный пероральный режим иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном является эффективным, хорошо переносимым вариантом лечения, обеспечивающим быстрое достижение ответа. Рекомендован для пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой и ци-

тогенетическими характеристиками как стандартного, так и высокого риска, для пациентов с сопутствующей патологией, у предлеченных пациентов с множественными рецидивами для длительного контроля агрессивно текущего заболевания. Иксазомиб точно и селективно доставляет ингибитор протеасом к целевому ферменту связывает его и выключает утилизацию белков внутри миеломной клетки. Выборочность действия обусловлена тем, что клетки миеломы имеют уникально-чрезмерную производительность секретируемых белков, которая напрямую зависит от процесса очистки пространства от старого материала.

В 2015 году препарат получил регистрации в Америке, год спустя — в Европе, а с октября 2017 года лекарство зарегистрировано и в России. Решение базировалось на результатах двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования TOURMALINE-MM1 III фазы, направленного на изучение терапии комбинацией иксазомиб-леналидомид-дексаметазон. Важной особенностью Нинларо® является его лекарственная форма — это единственный таргетный ингибитор протеасом, который выпускается в виде таблеток, что значительно улучшает качество жизни больного, так как лечение может проходить амбулаторно — две еженедельные инъекции в больнице заменяются на одну капсулу в неделю вне стационара.



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 Министерства науки и высшего образования России (ранее Министерства образования и науки) 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 восьми) 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 (пробелы 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 приводятся 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**» — 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 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год (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 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год (наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

Как подписаться

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

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®, МНН: афлиберцент. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолилат (FOLFIRI)). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберценту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность, период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2% чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протинурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$; часто — $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто — $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко — $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко — $< 0,001\%$; неизвестная частота — невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3 : Очень часто — инфекции, лейкопения, нейтропения, гипертензия, диарея, стоматит, астения. Часто — нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, обезвоживание, снижение аппетита, головная боль, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протинурия, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто — гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≤ 3 : часто — назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с быстрым прогрессированием заболевания на адьювантной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-110717.

2. Chau et al. BMC Cancer. 2014;14: 605.

Информационно-
образовательная программа

живи | без | страха

живибезстраха.рф

Онкология не приговор

во всем мире,
и не должна быть
приговором в России



BIOCAD
Biotechnology Company

