

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский алфавит

29 (366) 2018

DIAGNOSTICS  
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

## ДИАГНОСТИКА ТОМ № 2 и онкотерапия



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



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного  
рака предстательной железы (мКРРПЖ)

# ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ  
РИСК СМЕРТИ НА 30%<sup>1\*</sup>

Доказанная эффективность,  
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ<sup>1-3\*\*</sup>



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459–466. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3–4): 102–109. \* При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантроном. \*\* При назначении кабазитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела и/или антиандрогенных препаратов

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.**

**Регистрационный номер:** ЛП-001500. **Торговое название:** ДЖЕВТАНА®. **МНН:** кабазитаксел. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** В 1 флаконе с концентратом содержится: действующее вещество: кабазитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (pH 3,5) – 1,56 г. **Показания к применению:** Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). **Противопоказания:** указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм<sup>3</sup>; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3х ВГН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация. **Побочное действие:** Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель, алоpecia. Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

**Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санофи-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME 

## Диагностика и онкотерапия. Том №2 Медицинский алфавит №29 (366) 2018

Серии журналов для специалистов  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

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

Учредитель и главный редактор издательства  
Т.В. Синица

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

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

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

### Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.  
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.  
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.  
Плавунцов Николай Филиппович, д.м.н., проф.  
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.  
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.  
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.  
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.  
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.  
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.  
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.  
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель направления «Диагностика  
и онкотерапия»: Н.В. Кирюхин, [medalfavit1@list.ru](mailto:medalfavit1@list.ru)

Руководитель отдела маркетинга и рекламы:  
Е.П. Гершман, [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru)

Руководитель отдела продвижения,  
распространения и выставочной деятельности:  
Б.Б. Будович, [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto:medalfavit_pr@bk.ru)

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической провки 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 30 октября 2018 года.

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

## Содержание

- 6 **Приоритет охраны женского здоровья в национальной программе развития онкологической службы**  
Н.И. Рожкова
- 10 **Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: диагностика, лечение, прогноз**  
М.Д. Тер-Ованесов, Е.П. Шаль, М.Ю. Кукош, А.Н. Оганисян
- 17 **Первичная иммунная тромбоцитопения у беременных (обзор литературы)**  
А.Б. Макешова, М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, А.Н. Бейшенкулова
- 22 **Система pd-1/pd-11 при иммунотерапии рака почки. Часть 1. Сигнальный путь pd-1/pd-11, его роль в иммунной системе и иммунотерапии. Часть 1**  
Д.С. Набережнов, А.А. Морозов, М.В. Фридман, А.А. Алферов, В.В. Базеев, Н.Е. Кушлинский
- 32 **Результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка**  
Е.В. Ястребова, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, С.Б. Поликарпова, Е.А. Мороз, И.С. Базин, Н.Е. Кудашкин
- 38 **Энтеральное питание на дому: международный опыт**  
М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов
- 44 **Неoadъювантная лучевая терапия, неoadъювантная химиотерапия и радикальная мастэктомия у больной раком молочной железы с одномоментным выполнением реконструктивно-пластической операции: собственный опыт**  
С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, С.М. Иванов, Т.Н. Борисова
- 49 **Физико-дозиметрическое планирование в стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы**  
А.В. Назаренко, Я.Р. Знаткова, С.Б. Алиева, С.И. Ткачев
- 55 **Персонифицированный подход к оценке индивидуального риска формирования актуальных злокачественных новообразований**  
Н.Г. Ширлина, В.Л. Стасенко, Д.В. Турчанинов
- 60 **Эффективность бевацизумаба при прогрессирующей глиобластоме. Собственные данные**  
О.В. Абсальмова, Г.Л. Кобяков, Г.О. Агабекян, А.С. Беляшова, А.А. Поддубский, К.С. Лодыгина, Ю. Струнина, С.Л. Гуторов, А.В. Абсальмов
- 66 **Подписка**

## Contents

- 6 **Priority of women's health protection at National Oncology Service development programme**  
N. I. Rozhkova
- 10 **Breast cancer during pregnancy: diagnosis, treatment, prognosis**  
M. D. Ter-Ovanesov, E. P. Shal, M. Yu. Kukosh, A. N. Oganisyan
- 17 **Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy (literature review)**  
A. B. Makeshova, M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, A. N. Beyshenkulova
- 22 **Pd-1/pd-11 pathway at immunotherapy of renal cell carcinoma. Part 1: functions of signal way pd-1/pd-11 for immune system and immunotherapy. Part I**  
D. S. Naberezhnov, A. A. Morozov, M. F. Fridman, A. A. Alferov, V. V. Bazaev, N. E. Kushlinsky
- 32 **Results of surgical treatment of patients with papilla vateri cancer**  
E. V. Yastrebova, A. G. Kotel'nikov, Yu. I. Patyutko, S. B. Polikarpova, E. A. Moroz, I. S. Bazin, N. E. Kudashkin
- 38 **Home enteral nutrition: international experience**  
M. Yu. Kukosh, M. D. Ter-Ovanesov
- 44 **Neoadjuvant radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy and mastectomy with immediate breast reconstruction in breast cancer patient: own experience**  
S. I. Tkachyov, A. V. Nazarenko, E. V. Timoshkina, O. P. Trofimova, V. V. Glebovskaya, S. M. Ivanov, T. N. Borisova
- 49 **Physico-dosimetric planning in stereotactic radiation therapy for pancreatic cancer**  
A. V. Nazarenko, Ya. R. Znatkova, S. B. Aliyeva, S. I. Tkachyov
- 55 **Personified approach in evaluation of individual risk of formation of actual malignant novelties**  
N. G. Shirlina, V. L. Stasenkov, D. V. Turchaninov
- 60 **Bevacizumab efficacy in progressive glioblastoma. Own data**  
O. V. Absalyamova, G. L. Kobaykov, G. O. Agabekyan, A. S. Belyashova, A. A. Poddubsky, K. S. Lodygina, Yu. Strumina, S. L. Gutovov, A. V. Absalyamov
- 66 **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., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГБОУ ВПО «РМАН им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOOP

### Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

**Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич** (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГБОУ ВПО «РМАН им. Н.Н. Блохина», 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 «Эвмед»

**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 Наталья 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 ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

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

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

**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 ФГАУ ВО «РМАН»

**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.**

# ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть  
резистентность



**Сильная духом  
как и ее терапия**

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

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

### Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)<sup>3</sup>

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (ixabepilone)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпитолинов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам ВIII-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропатии 2 степени  $\geq 7$  дней и 3 степени  $< 7$  дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении  $< 500$  клеток/мкл в течение  $\geq 7$  дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов  $< 25000$ /мкл или тромбоцитов  $< 50000$ /мкл в краточечном. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

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

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

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

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

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



# Приоритет охраны женского здоровья в национальной программе развития онкологической службы



Н.И. Рожкова

**Н.И. Рожкова**, д.м.н., проф., засл. деятель науки России, зав. Национальным центром онкологии репродуктивных органов

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

## **Priority of women's health protection at National Oncology Service development programme**

N.I. Rozhkova

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

### Резюме

Состояние системы здравоохранения мирового сообщества на современном этапе характеризуется повышенным вниманием к проблемам ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний женщин. В России показатель распространенности ЗНО молочной железы вырос за последние 10 лет на 30,3% и составил 439 на 100 тысяч человек. Особую обеспокоенность вызывает тенденция омоложения рака молочной железы с ростом заболеваемости женщин в возрасте 19–39 лет на 42,2%. Для решения проблемы с 2006 году внедрен маммографический скрининг. Благодаря системной работе в России за последние 10 лет достигнуто снижение одногодичной и общей летальности на 26–28%, стандартизованного показателя смертности на 14,9%, повышение выявляемости рака в I–II стадиях до 70,4%, чему способствовал 42-процентный охват женского населения проверочным обследованием. Для повышения эффективности скрининга необходимо более активное внедрение цифровых неинвазивных и инвазивных диагностических технологий, стационарзамещающего и органосберегающего лечения, включая прецизионную высокоэнергетическую лучевую терапию, таргетное лечение, онкопластическую хирургию. Междисциплинарная интеграция в системе НМО, своевременная корректировка нормативных документов согласно быстрым темпам технического перевооружения, решение проблем с лекарственным обеспечением, привлечение общественных организаций, движений, фондов, волонтерских клубов для информационно-просветительской работы с населением обеспечат качественно новый уровень онкологической помощи.

**Ключевые слова:** молочная железа, скрининг, цифровая маммография, междисциплинарная интеграция, общественные движения.

### Summary

The system of health service in the world today is characterized by the ever-present attention to the problems of early diagnosis and prevention of oncologic diseases among women. The prevalence rates of breast cancer have skyrocketed by 30.3% in Russia only for the past 10 years and amounted to 439 cases per 100,000 people. The trend of «rejuvenation» of breast cancer and its increasing occurrence among women aged 19–39 by 42.2% is of particular concern. The screening mammography was introduced in 2006 to solve the problem. The mortality rate per year and general mortality rate decreased by 26–28%, the age-standardized death rate decreased by 14.9% and the detection of breast cancer in the stages 1–2 increased up to 70.4% due to systematic screening of 42% of women in Russia over the past 10 years. A more active role of digital non-invasive and invasive diagnostic technologies instead of hospitalization is becoming more prevalent, also the using of high energy-treatment, including targeted therapy, and oncoplastic breast surgery are necessary to enhance the effectiveness of screening. Interdisciplinary integration in the system of continuing medical education, timely adjustment of normative documents according to rapid re-equipment, solving drug shortage situation, attracting attention of public organizations, social movements, foundations, voluntary clubs for outreach activity set up a whole new level of cancer care.

**Key words:** mammary gland, screening, digital mammography, interdisciplinary integration, social movements.

### Введение

Состояние системы здравоохранения мирового сообщества на современном этапе характеризуется повышенным вниманием к проблемам ранней диагностики и профилактики социально значимых заболеваний. Среди них важным разделом национальных проектов России, направленных на сохранение здоровья женщин, является совершенствование маммологической службы, поскольку рак молочной железы устойчиво вышел на первое место среди злокачественных опухолей у женщин.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР), на него приходится 25,1% всех случаев заболевания и 14,7% смертей от рака. Растущая заболеваемость раком молочной железы чрезвычайно актуальна для большинства стран мирового сообщества, и она является не только медицинской, но и социальной проблемой. В мире ежегодно выявляются более 1,7 миллиона новых случаев рака молочной железы.

Ежедневно 47 детей лишаются матерей. Каждые 30 минут заболевает раком одна женщина. Умирает одна больная РМЖ каждый час. Частота доброкачественных заболеваний в 25–30 раз выше.

В Российской Федерации показатель распространенности ЗНО молочной железы вырос за последние 10 лет на 30,3% и составил 439 на 100 тысяч человек. Особую обеспокоенность вызывает тенденция омоложения рака молочной железы. Так, за последние 10 лет показатель

заболеваемости раком молочной у женщин в возрасте 19–39 лет вырос на 42,2 %.

## Результаты

До настоящего времени при обследовании женщин доминировал клинический метод — осмотр и пальпация, при котором отмечалось до 28–30 % ошибок при диагностике рака молочной железы, рак в I стадии выявлялся лишь в 13–16 % случаев, что приводило к повышенной смертности.

С появлением специальных малодозных рентгеновских маммографов, УЗ-диагностики, доплерографии, МРТ, современных радионуклидных методик, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических исследований появилась возможность выявлять непальпируемые, скрыто протекающие формы болезней и выделять группы риска. Создание суперсовременной цифровой рентгеновской и ультразвуковой техники дало толчок развитию нового направления — интервенционной радиологии, различных вариантов пункционной биопсии, вакуумной биопсии молочной железы, позволяющих получать высокоинформативный материал для цитологического, гистологического, иммуногистохимического исследований, определяющих биологический вид опухоли, тканевые факторы прогноза, рецепторы гормонов и пр., влияющие на выбор лечебной тактики. Эти технологии в большинстве случаев являются стационарзамещающими и исключают необходимость проведения секторальных резекций с диагностической целью, дают возможность до операции установить точный диагноз, а в ряде случаев быть альтернативой секторальной резекции.

В соответствии со стратегией противораковой борьбы, разработанной ВОЗ, существует маммографический скрининг для доклинического выявления скрыто протекающего рака молочной железы. Наибольший охват женщин скринингом РМЖ отмечен в Финляндии (89 %) и Швеции (81 %), ниже в США (70 %). Достигнуто снижение

смертности от 25 до 50 %. Наиболее высокий показатель выявляемости РМЖ был получен при скрининге в Великобритании (8,2 на тысячу обследованных лиц, из них более 60 % составили DCIS и инвазивный рак I стадии).

В Российской Федерации, начиная с 2013 года, осуществляется федеральная программа диспансеризации определенных групп взрослого населения. Важнейшими задачами диспансеризации являются выявление и коррекция факторов риска, обусловленных образом жизни и поведенческими привычками. Анализ двухлетнего опыта проведения в России широкомасштабной программы диспансеризации свидетельствует о повышении ранней выявляемости ЗНО репродуктивной сферы у женщин с 50 до 80 %, в результате чего более 15 тысячам женщин была сохранена жизнь.

Благодаря системной работе по внедрению маммографического скрининга в России за последние 10 лет достигнуто снижение одногодичной и общей летальности на 26–28 %, снижение стандартизованного показателя смертности на 14,9 %, повышение выявляемости рака в I–II стадиях до 70,4 %, пятилетней выживаемости — с 50 до 60 %. До 42 % повысилась частота выявления раннего рака при проверочных обследованиях.

Этому способствовало техническое переоснащение маммологической службы страны в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье». К настоящему времени в ЛПУ России около 3 тысяч маммографических кабинетов, 80 % из которых отечественного производства, 30 % в цифровом формате, 119 передвижных маммографических комплексов.

## Обсуждение

Для проведения эффективно маммографического скрининга необходимо пополнение парка современного диагностического оборудования, в том числе цифровых маммографов, передвижных мобильных комплексов, приставок для стереотаксической биопсии непальпи-

руемых опухолей, ультразвуковых аппаратов с высоким разрешением, а также активное участие в скрининге не менее 90 % женщин, подлежащих обследованию.

Несмотря на рост числа маммографических аппаратов на 1 миллион человек, передвижных маммографических комплексов, с учетом заболеваемости населения РМЖ, пропускной способности аппаратуры и норм нагрузки на врача общая потребность в России составляет не менее 3,9 тысячи рентгеновских маммографических аппаратов и 355 маммографов со стереотаксической приставкой.

На эффективность профилактических мероприятий, кроме технической оснащенности, существенное влияние оказывает уровень подготовки медицинских кадров по клинической маммологии. В регионах России с оптимальной оснащенностью и подготовленными кадрами выявляемость РМЖ на I–II стадиях достигает 75 % и выше.

Современное развитие техники, переход на цифровой формат требуют разработки новых стандартов ее использования, пересмотра алгоритмов проведения обследования. Изменились условия работы при переходе от аналогового оборудования к цифровому, в том числе не только параметры получения изображения (ускорение получения снимка за счет исключения этапа проявки пленки), но и характер работы врача (работа не с рентгеновской пленкой, а на специальных мониторах, увеличение нагрузки при работе с томосинтетическими изображениями и пр.). Удлинилось время проведения ультразвукового исследования за счет необходимости использования широкого спектра высокоэффективных технологий. На сегодняшний день необходим пересмотр нормативных документов, регламентирующих работу врача-диагноста.

Недостаточное внимание этому вопросу и анализ ряда показателей свидетельствуют о том, что, несмотря на рост диагностических возможностей лечебно-профилактических учреждений Российской

Федерации, показатели запущенности при диагностике ЗНО молочной железы остаются высокими (30,0%), показатели активного выявления ЗНО на ранних стадиях заболевания еще нельзя считать удовлетворительными.

Сохраняющийся уровень запущенности связан с целым рядом причин, среди которых разный уровень развития здравоохранения на различных территориях нашей огромной страны, кадровый дефицит в первичной сети, недостаток технического оснащения, неосведомленность о новых возможностях современных технологий, отсутствие ответственного специалиста, материальная незаинтересованность в освоении новых сложных технологий, несвоевременность обращения населения, низкая онкологическая настороженность врачей, недостаточность выездных форм работы, недостаточность междисциплинарной интеграции врачей разных специальностей.

Позитивные тенденции в показателях маммологической службы были бы значительно выше, если бы более активно и повсеместно внедрялись высокоэффективные диагностические и лечебные технологии, базирующиеся на современном оборудовании.

Высокая дооперационная точность диагностики ранних форм заболеваний позволяет использовать высокоэффективный лечебный комплекс мероприятий, включающий органосохраняющие и функционально щадящие способы хирургического вмешательства в сочетании с современными оптимизированными программами лучевого- и химио- и гормонального лечения с учетом последних достижений молекулярной биологии, нанотехнологий и биомоделирования. Лечение стало направлено на органосберегающие технологии и осуществляется, как правило, комплексно.

В частности, лучевая терапия шагнула далеко вперед. Методики лучевой терапии активно сочетаются с органосохраняющими операциями. В последнее десятилетие технические возможности лучевой терапии

заметно расширились. В настоящее время используются множество различных высокоэффективных технологий: до операции, после операции, меняются дозы облучения, разные виды излучения, высокая прецизионность (точность попадания пучка излучения, не нарушая окружающие ткани).

Появились современные медицинские ускорители электронов, снабженные автоматическими системами коллимации терапевтических пучков и синхронизации облучения с дыханием, созданы совершенные комплексы КТ-MPT топометрического и 3–4D дозиметрического планирования, внедрены в клинику системы верификации облучения, работающие в реальном масштабе времени.

Тем не менее лучевая терапия рака молочной железы и по сей день остается одной из наиболее сложных задач в радиационной онкологии как по причине подвижности самого органа, так и из-за необходимости высокодозного облучения больших объемов тканей сложной конфигурации, расположенных в непосредственной близости от жизненно важных органов. Во избежание снижения эффективности используемых технологий разработаны протоколы, дающие наибольший эффект, которые персонализированно подбираются для каждого пациента.

Химиотерапия и лекарственное лечение, как правило, включаются в терапевтический комплекс. Ранее нередко оно было безуспешным, что связано с незнанием биологических особенностей разных вариантов опухоли. К настоящему времени учет биологической разновидности рака позволяет использовать более адекватно лекарственные препараты и провести эффективное лечение.

Вакциноterapia и генная терапия в ближайшей перспективе будут обязательными составляющими как программ профилактики, так и комбинированных программ лечения. Это обеспечит отечественное высокотехнологичное производство для борьбы с социально значимыми болезнями. В настоящее время

основная стратегия развития онкологической службы должна быть направлена на доклиническое выявление заболевания и фокусирование на индивидуальном здоровье человека.

## Заключение

Таким образом, основываясь на реальных возможностях отечественных компаний и производств, обеспечивающих цифровизацию и информатизацию деятельности маммологической службы, позитивные тенденции организации маммологической службы, основанной на внедрении современных технологий диагностики и лечения, целесообразно при исполнении национальной программы развития онкологической службы сохранять приоритет охраны здоровья женщины — основы целостности, роста и процветания нашего государства.

## Выводы

Главные составляющие для решения проблемы:

- ревизия и пересмотр имеющейся нормативной документации в соответствии с новыми организационными формами работы цифрового оборудования, требованиями к его размещению, увеличившимся объемом и усложнившимися условиями работы врача, условиями профессиональной вредности);
- техническая оснащенность ЛПУ (цифровой формат оборудования, передвижные маммографические комплексы, информационные технологии, обеспечивающие качественно новый уровень организации труда, инструментарий и пр.) Для повышения эффективности диагностики необходимо активное развитие лучевых технологий: переход на цифровые информационные технологии, расширение спектра бездозовых лучевых технологий для выделения группы риска женщин репродуктивного периода, внедрение гибридных и fusion-технологий;
- междисциплинарная подготовка кадров в системе непрерывного образования, подготовка элек-

тронных образовательных контролируемых модулей, активное участие общественных организаций в аттестации специалистов;

- кадровые решения вопросов обеспеченности смотровых и первичных онкологических кабинетов;
- решение проблем с лекарственным обеспечением;
- информационно-просветительская работа, привлечение общественных организаций, движений, фондов, волонтерских клубов для работы с населением, пациентами, государственными структурами и СМИ.

#### Список литературы

1. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическая маммология. Практическая медицина. Москва, 2007.
2. Каприн А.Д., Рожкова Н.И., «Национальное руководство. Маммология» 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, М. 2016, 496.
3. Каприн А.Д., Рожкова Н.И., Соавторы: Бурдина И.И., С.Б. Запирова, Мазо М.А., Прокопенко С.П., Семикопенко В.А., Якобс О.Э. и др. «Доброкачественные заболевания молочной железы. Этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика», М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, 283.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). — М.: 2018. — 263 с.
5. Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Соавторы: Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Прокопенко С.П., Семикопенко В.А., Якобс О.Э. «Профилактика — приоритет клинической маммологии», М. СИМК, 2015, 1–165.
6. Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследование и практика в медицине, 2014, № 1, 35–45.
7. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Мазо М.А., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Руководство для врачей. Школа профессора Н.И. Рожковой. «Лучевая диагностика в маммологии». Москва. СИМК. 2014. 1–12.
8. В.А. Хайленко, Д.В. Комов. Онкомаммология, М., МЕДпресс-информ, 2015, 326.
9. Castells X, Domingo L, Corominas JM et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149 (1), 237–44.
10. Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, Radisky DC (2010) Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 15, 389–397.
11. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alosch B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res (Phila), 5 (12), 2012. 1375–1380.
12. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med, 353 (3), 2005. 229–237.
13. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C et al (2014) Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. BMC Cancer, 14, 286). 16. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 144, 2014. 205–212.

## Инновационные методы лечения рака предстательной железы

**21 сентября в рамках VII Московской урологической школы состоялось обсуждение новых методов лечения онкологических заболеваний, в том числе рака предстательной железы**

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) — злокачественная опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости у мужчин в России рак предстательной железы находится на втором месте после рака легкого и на третьем месте в структуре смертности.

В современном мире рак предстательной железы довольно эффективно поддается лечению, однако у некоторых мужчин болезнь прогрессирует и может угрожать жизни. До 20% от всех случаев рака простаты составляет кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) — запущенная форма опухоли, невосприимчивая к кастрационной терапии. Приблизительно у 90% больных КРРПЖ возникают костные метастазы, которые становятся одной из основных причин смертности.

В последние 15 лет достигнут значительный прогресс в лечении метастатического КРРПЖ. В настоящий момент пациентам доступен ряд препаратов для системной терапии, показавших свою эффективность в увеличении продолжительности жизни: гормональ-

ная терапия, цитотоксическая химиотерапия и радионуклидная терапия. Эти методы не являются взаимоисключающими, наоборот, последовательное применение как можно большего числа препаратов с различным механизмом действия позволяет добиться наибольшего суммарного выигрыша в выживаемости.

Одним из методов лечения онкологических заболеваний является радионуклидная терапия. Ее особенность состоит в том, что лучевое воздействие осуществляется не за счет внешнего облучения, как при традиционной дистанционной лучевой терапии, а путем введения непосредственно в организм пациента радиофармацевтического препарата, содержащего лечебный радионуклид. При этом очаги заболевания подвергаются целенаправленному воздействию изнутри, с минимальным повреждением здоровых тканей.

В современной отечественной клинической практике широко применяются радиофармпрепараты на основе изотопов стронция и самария, которые являются бета-излучателями. Однако из-за относительно длинного пробега

бета-частиц в тканях использование этих изотопов оказывает негативное влияние на костный мозг.

В настоящий момент как в России, так и за рубежом ведутся исследования по применению других радиофармацевтических препаратов для лечения больных с костными метастазами. Недавно в России для лечения больных раком простаты с метастазами в кости стали применяться альфа-излучатели на основе изотопа радия. Данный способ получил название таргетной альфа-терапии. Это метод радионуклидной терапии с использованием альфа-эмиттеров, которые вводятся в организм пациента путем обычной внутривенной инъекции.

Изотоп радия, благодаря химическому сходству с кальцием, активно встраивается в костные метастазы и, воздействуя на клетки опухоли и ее микроокружение, обеспечивает противоопухолевый эффект. Это позволяет не только снижать болевой синдром, но и подавлять рост опухоли. Сегодня эта технология доступна более чем в 50 странах мира и уже успела подтвердить увеличение выживаемости пациентов.

# Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: диагностика, лечение, прогноз

**М. Д. Тер-Ованесов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>, зам. гл. врача по онкологии<sup>2</sup>

**Е. П. Шаль**, к.м.н., специалист по клиническим исследованиям<sup>3</sup>

**М. Ю. Кукош**, к.м.н., доцент<sup>1</sup>, врач радиологического отделения<sup>2</sup>

**А. Н. Оганисян**, клинический ординатор<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup>ООО «Пи-Эс-Ай», г. Москва

## **Breast cancer during pregnancy: diagnosis, treatment, prognosis**

M. D. Ter-Ovanesov, E. P. Shal, M. Yu. Kukosh, A. N. Oganisyan

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

### Резюме

В настоящее время рак молочной железы занимает первое место в структуре злокачественных новообразований, связанных с беременностью. Практикующим акушерам-гинекологам следует помнить о возможности развития РМЖ во время беременности и в послеродовом периоде. При подозрении на РМЖ стандартный диагностический алгоритм, разработанный для беременных, должен реализовываться в полном объеме, недопустимо откладывание диагностических мероприятий на послеродовой период. Лечебная тактика строго индивидуальна и вырабатывается на междисциплинарном консилиуме, а курация больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, осуществляется мультидисциплинарной командой в составе онкохирурга-маммолога, химиотерапевта, радиотерапевта, анестезиолога и акушера-гинеколога с обязательным привлечением клинического психолога. Оптимальной опцией маршрутизации является аккумуляция данной категории онкопациентов в многопрофильной онкологической клинике, имеющей в своей структуре женскую консультацию и родильный дом. Согласно данным большинства клинических исследований выживаемость при РМЖ, ассоциированном с беременностью, хуже, чем у небеременных пациенток.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак и беременность, рак молочной железы, ассоциированный с беременностью.

### Summary

The breast cancer ranks first among all cancer types diagnosed during pregnancy or up to 1 year after delivery. Most notable practicing obstetricians should remember about possibility breast cancer during pregnancy and lactation. In case of suspicious lesion standard diagnostic algorithm for pregnant women should be fulfilled completely. The delay of diagnostic procedures until after delivery is unacceptable. The strategy of treatment is individual and should be worked out at a multidisciplinary consilium. The individual treatment planning is provided by breast unit team including oncosurgeon, clinic oncologist, radiation oncologist, anesthesiologist, obstetrician and certainly clinic psychologist. The optimal option is accumulation of pregnancy-associated breast cancer patients in a specialized oncologic clinic including obstetrics outpatient and inpatient units. A majority of studies report that survival is worse of pregnancy-associated breast cancer patients than of their non-pregnant counterparts.

**Key words:** breast cancer, cancer during pregnancy, breast cancer during pregnancy.

## Актуальность

В настоящее время отмечается рост интереса к проблеме рака молочной железы, ассоциированного с беременностью (РМЖАБ). Этому способствует ряд причин: на фоне общего роста заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) отмечается и увеличение доли РМЖАБ. Так, в США РМЖ занимает первое место среди всех видов рака у женщин и второе в структуре смертности от злокачественных новообразований. Рост заболеваемости приобретает черты эпидемии: ежегодно регистрируются около 2 миллионов новых случаев и более полумиллиона смертей от РМЖ [16, 42]. В Российской

Федерации данная нозология также является остроактуальной проблемой: так, в 2017 году заболеваемость РМЖ составила 456,6 случая на 100 тысяч человек [3].

Согласно определению ВОЗ, РМЖАБ предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности, в период лактации или в течение года после завершения беременности [15]. Однако предложение отдельных авторов [36] изменить подход к дефиниции данного патологического состояния представляется обременительным в связи со значительными различиями в терапевтических под-

ходах к лечению РМЖ на фоне беременности и в послеродовом периоде.

По данным мировой статистики, рак во время гестации и в течение 12 месяцев после родов встречается с частотой 1 : 3 500–10 000 и составляет от 0,2 до 3,8 % от всех случаев РМЖ [14, 29]. По некоторым оценкам, ежегодно возникают около 100 тысяч случаев РМЖАБ [36]. Если 10 лет назад РМЖ занимал второе место, уступая раку шейки матки, среди всех злокачественных опухолей, ассоциированных с беременностью, то в настоящее время данная онкопатология вышла на лидирующую позицию [29, 33].

## Факторы риска РМЖАБ

Факторы риска развития РМЖ у беременных те же, что и в общей популяции [31]. Определенный вклад в развитие РМЖ вносят раннее менархе, малое количество деторождений. Также к предрасполагающим факторам относят наследственный характер рака молочной железы в семье, действие неблагоприятных факторов окружающей среды, синдром хронической усталости, нарушения сна, отклонения от нормального индекса массы тела [24, 43]. В литературе приводятся данные о протективном эффекте продолжительного грудного вскармливания [24, 43]. Интересно, что протективный эффект от грудного вскармливания в наибольшей степени реализуется у носителей BRCA1-мутации, а также имеющих случаи РМЖ среди родственников первой линии родства [24, 43]. При этом средний материнский возраст при РМЖАБ — 33–35 лет [28, 29].

## Диагностика

Средний срок гестации на момент постановки диагноза РМЖ составляет 17–25 недель. Отличительной особенностью РМЖАБ является более поздняя его диагностика по сравнению с РМЖ в отсутствие беременности. Так, до постановки диагноза РМЖ у беременных проходит от 5 до 10 месяцев, тогда как при отсутствии беременности — от 1 до 4 месяцев [5, 41]. Несвоевременная диагностика имеет как субъективные, так и объективные причины. К первым относятся отсутствие онкологической настороженности у акушеров-гинекологов как первичного звена, так и стационаров, а также пренебрежение к обследованию молочных желез у беременных. В то же время имеются объективные трудности диагностики, обусловленные процессами, протекающими в ткани молочной железы на фоне гормонального воздействия при беременности и лактации: увеличение размеров органа, гиперплазия долек молочной железы. Этими физиологическими изменениями объясняется возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных

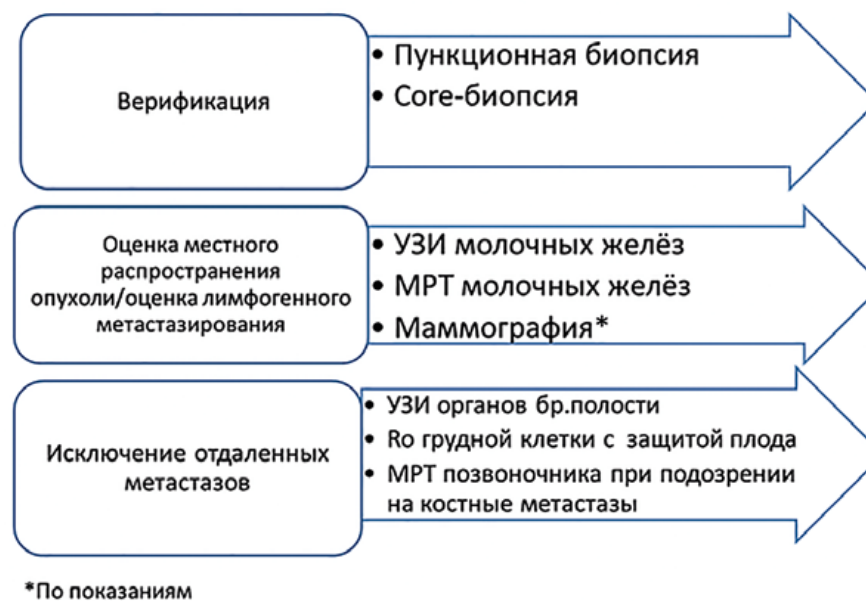


Рисунок. Диагностика РМЖ на фоне беременности.

результатов осмотра и пальпации молочных желез. Таким образом, рутинное физикальное обследование молочных желез в большинстве случаев не информативно, необходимо применение инструментальных методов диагностики.

Задачи диагностики у беременной с подозрением на РМЖ указаны на рис.

При составлении плана обследования в конкретной клинической ситуации необходимо взвешивать пользу от применения каждого диагностического метода и потенциальное негативное влияние данного исследования на плод. Наиболее безопасными для плода исследованиями являются УЗИ и морфологическое исследование (биопсия объемного образования в молочной железе).

Диагностическая ценность УЗИ молочных желез у беременных выше, чем маммографии: чувствительность соответственно 91,7 % и от 63 до 89,3 %. Маммография в 25 % случаев демонстрирует ложноотрицательный результат, так как опухолевое образование не дифференцируется от гипертрофированной ткани молочной железы [1, 22, 37]. УЗИ применяется также для оценки объективного эффекта после проведения неоадьювантной химиотерапии при местнораспространенном РМЖ [46].

В то же время маммография позволяет диагностировать микрокальцинаты, которые не визуализируются при УЗИ, помогает оценить распространенность опухолевого процесса, а также оценить состояние контрлатеральной молочной железы. Маммография с экранированием таза является безопасным методом визуализации при беременности (доза воздействия на плод не превышает 0,03 мГр) [1, 29].

Тонкоигольная биопсия из-за высокого риска ложноположительных результатов не выполняется. При подозрении на злокачественное новообразование молочной железы выполняется Core-биопсия с последующим гистологическим исследованием, это «золотой стандарт» в диагностике РМЖАБ [1, 29].

В целом морфологическая картина РМЖ во время гестации не имеет каких-либо особенностей. В подавляющем большинстве случаев злокачественные новообразования в молочной железе представлены инвазивной протоковой карциномой, в основном с негативным гормональным рецепторным статусом, а также недифференцированным раком. Реже встречается инвазивный дольковый рак, и еще реже — воспалительно-инфильтративная форма [8, 27].

Морфолог, выполняющий гистологическое исследование, должен

**Таблица**

**Методы диагностики, применяемые для оценки распространенности онкопроцесса при РМЖАБ [10, 32, 45, 46]**

| Метод                                 | Доза облучения, получаемая плодом (мГр) | Комментарии                                                                          |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| УЗИ                                   | –                                       | Безопасный метод                                                                     |
| Маммография                           | < 0,03                                  | Уступает в чувствительности УЗИ, рекомендуется при наличии микрокальцинатов          |
| Рентгенография органов грудной клетки | 0,0005–0,0020                           | Может выполняться с экранированием таза                                              |
| КТ грудной клетки                     | 0,01–0,66                               | Более чувствителен, чем рентгеновский метод, может выполняться с экранированием таза |
| ПЭТ-КТ                                | 1,1–21,8                                | Не рекомендовано                                                                     |
| Сцинтиграфия костей Тс-99m            | 1,8–4,7                                 | Не рекомендовано                                                                     |
| МРТ без контраста                     | –                                       | Может выполняться, особенно во II–III триместрах                                     |
| МРТ с контрастированием гадолинием    | –                                       | Не рекомендовано                                                                     |
| Определение мутаций BRCA 1, 2         | –                                       | По показаниям                                                                        |

быть информирован о наличии беременности у пациентки. При необходимости выполнения биопсии молочной железы в период лактации необходимо подавление лактации не позднее, чем за неделю до манипуляции. После выполнения биопсии назначаются местно холод и тугое бинтование молочных желез.

Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов часто ниже при РМЖАБ по сравнению с РМЖ в отсутствие такой ассоциации [9, 23, 38], а частота экспрессии рецептора HER-2 при РМЖАБ сопоставима с таковой при РМЖ у небеременных [2]. На сегодняшний день на сравнительно небольшом количестве образцов показано, что нет различий в мутационной нагрузке опухоли молочной железы у беременных и небеременных. В то же время имеются данные о большей частоте экспрессии гена IGF 1, активации рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), и сигнального пути активации серотониновых рецепторов [29]. Установлено, что при беременности активируется взаимодействие PD 1 и PDL1, позволяющее состояться иммунологической толерантности в системе «мать —

плод». Также недавние исследования выявили высокую экспрессию PD 1 у беременных [6, 7].

На сегодняшний день недостаточно данных о безопасности применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез у беременных. При этом доказано неблагоприятное воздействие контрастного вещества гадолиния на плод экспериментальных животных. В связи с этим применение МРТ-маммографии с контрастированием у беременных не рекомендуется [1]. В послеродовом периоде применение контраста при проведении МРТ-маммографии возможно, так как доза контрастного вещества, проникающего в грудное молоко, очень невелика. В случае применения гадолиния в период лактации рекомендуется воздержаться от вскармливания грудным молоком в течение 24 часов [41].

Для исключения отдаленных метастазов необходимо выполнение рентгенографии грудной клетки с экранированием таза, УЗИ органов брюшной полости. МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника без контрастирования выполняется при подозрении на костные метастазы.

На сегодняшний день консенсуса о возможности применения позитронно-эмиссионной томографии у беременных не достигнуто. Ряд авторов отмечают, что возможно выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в сочетании с бесконтрастным магнитно-резонансным исследованием [45, 44]. Другие, признавая, что фармпрепараты, используемые при ПЭТ, не приводят к подведению дозы, превышающей 50 мГр, все же не рекомендуют их использование во время беременности [12, 46].

Компьютерная томография и сцинтиграфия костей при беременности противопоказаны [1, 40].

Пациенткам с подозрением на наследственный характер заболевания, а также тем, у кого выявляется тройной негативный тип РМЖ, рекомендовано определение мутаций BRCA 1 и 2 [13, 35, 21, 39].

Таким образом, большинство из рутинных методов диагностики, используемых в онкомаммологии, включая лучевые, могут быть применены у беременных: большинство современных методов визуализации сопряжено с минимальной лучевой нагрузкой на плод: менее 0,10 Гр [10].

Известно, что риски для плода, обусловленные ионизирующим излучением, делятся на детерминированные и стохастические. Детерминированные риски — это повреждения множества клеток, они имеют пороговую детерминанту. Стохастические риски — клеточные мутации, потенциально служащие пусковым механизмом для канцерогенеза, пороговых значений для них не существует, а риск повреждений увеличивается пропорционально дозе ионизирующего излучения, полученной плодом. Так, доза облучения в 10 мГр увеличивает риск развития злокачественной опухоли в течение последующей жизни с 0,2–0,3 до 0,3–0,7 % [10, 29]. Принято считать, что если доза облучения, получаемая плодом, менее пороговой дозы в 100 мГр, то детерминированные риски равны нулю (даже в наиболее уязвимую фазу органогенеза), что нельзя сказать

о стохастических рисках развития так называемого радиоиндуцированного рака [10, 29].

### **Дифференциальная диагностика**

РМЖАБ дифференцируют с фиброаденомой, галактоцеле, гамартомой, липомой, лимфомой, листовидной опухолью молочной железы, саркомой, туберкулезом. Типичной маской РМЖ в лактационном периоде является мастит вследствие совпадения сроков возникновения и симптомов [2].

Безусловно, диагностика и курация больных РМЖАБ является сложной проблемой — как этической и лечебной, так и организационной. По нашему мнению, оптимальной опцией маршрутизации является аккумулярование данной категории онкопациентов в многопрофильной онкологической клинике, имеющей в своей структуре женскую консультацию и родильный дом. Как раз таким стационаром является ГКБ № 40 г. Москвы. Такой подход, применяемый с 2017 года, позволяет не только вырабатывать лечебную тактику на междисциплинарном консилиуме в составе онкохирурга-маммолога, химиотерапевта, радиотерапевта, анестезиолога и акушера-гинеколога, но и соблюдать преемственность в оказании специализированной онкологической и акушерской помощи. Так, пациентка находится под постоянным динамическим наблюдением профильными специалистами в антенатальный и постнатальный периоды. Неотъемлемым компонентом мультимодального, длительного и сложного противоопухолевого лечения является психологическая поддержка пациентки и ее близких столько, сколько это необходимо.

### **Лечение**

Лечение этой сложной как в онкологическом, так и психоэмоциональном плане когорты пациенток должно быть индивидуализировано с учетом целого ряда факторов: стадии заболевания, морфологической структуры опухоли, рецепторного статуса, срока гестации, состояния

плода, а также с учетом мнений пациентки и ее близких. Прогресс клинической онкологии, изменение взглядов на проблему сочетания рака и беременности позволяют в настоящее время проводить эффективное противоопухолевое лечение матери с сохранением беременности и минимальным тератогенным эффектом для плода. Безусловно, соблюдение этого баланса является сложной задачей. Остается неизменным постулат, что сам факт беременности не является причиной для откладывания лечения на послеродовой период, так как это ухудшает прогноз онкологического заболевания.

### **Хирургическое лечение**

Как радикальная мастэктомия, так и органосохраняющие операции могут быть выполнены в любом триместре без увеличения риска для плода при взвешенном подходе к методу анестезии. Важным преимуществом модифицированной радикальной мастэктомии является отсутствие необходимости в адъювантной лучевой терапии (ЛТ), которая противопоказана при беременности. В случае диагностики РМЖ во II–III триместрах беременности возможной опцией является органосохраняющая операция с ЛТ, отложенной на постнатальный период. При выявлении РМЖ в I триместре выполнение органосохраняющих операций не рекомендуется. В ситуации, когда пациентка в I триместре беременности настаивает на выполнении органосохраняющей операции, необходимо разъяснить потенциальное увеличение риска рецидива из-за длительной отсрочки лучевой терапии [44].

В настоящее время недостаточно данных, касающихся возможности реализации концепции «сторожевого лимфоузла» при РМЖАБ. Так, согласно рекомендациям ASCO 2014 года, биопсия сторожевого узла при РМЖ, связанном с беременностью, не выполняется [18]. В то же время имеются отдельные публикации, свидетельствующие о безопасности этой манипуляции у беременных с использованием

Tc-99m. Доза Tc-99m, вводимого локорегионарно, относительно невелика и быстро выводится при значительной и стабильной абсорбции радиофармпрепарата в тканях в месте введения, при том, что эти ткани быстро удаляются хирургически [18]. Лучевая нагрузка на плод при данной процедуре не превышает 20 мкГр [20, 29]. При этом использование метиленовой сини у беременных не рекомендуется из-за низкого (в 1 % случаев), но потенциального риска анафилактической реакции [18].

### **Лучевая терапия**

ЛТ противопоказана во время беременности из-за высокого риска развития аномалий плода, таким образом, интервал между операцией и началом ЛТ, перенесенной на послеродовой период, составляет в среднем от 8 до 12 недель. Отсрочка с началом облучения может приводить к увеличению риска рецидива [30, 44]. Так, каждый месяц такой отсрочки увеличивает риск развития рецидива заболевания на 1 % [11]. Воздействие лучевой терапии в период грудного вскармливания изучено недостаточно, поэтому лактацию в процессе проведения ЛТ необходимо подавлять [41].

### **Лекарственное лечение**

Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности как вследствие высокого риска развития аномалий плода (их вероятность в I триместре оценивается в 14 %, а при проведении химиотерапии в последующие триместры она снижается до 3 %, т. е. до средних показателей развития аномалий плода в общей популяции такой страны, как США), так и из-за риска прерывания беременности [25, 26, 34]. Промедление с началом химиотерапии сопряжено с неблагоприятным прогнозом — увеличением вероятности рецидива. В связи с этим при выявлении РМЖ в I триместре беременности, особенно при III–IV стадиях заболевания, тактика прерывания беременности представляется оправданной. При том, что само прерывание беременно-

сти не оказывает терапевтического воздействия в отношении РМЖ, оно позволяет проводить оправданно агрессивную терапию с включением всех возможных модальностей для достижения наилучших возможных результатов [2]. Если заболевание выявлено в III триместре, то химиотерапия проводится до 34–35-й недели с последующим родоразрешением, которое рекомендовано спустя не менее двух недель от проведения последнего курса полихимиотерапии (ПХТ). Это определяется необходимостью восстановления функции костного мозга беременной с целью минимизации возможных проблем, связанных с гематологической токсичностью: анемией и нейтропенией [29].

Выбор схем ПХТ во II триместре беременности должен быть приближен к выбору терапии РМЖ в отсутствие ассоциации с беременностью. В настоящее время для лечения РМЖАБ применяются антрациклины и таксаны. Широкое распространение получила схема FAC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> на 1-й и 4-й дни внутривенно, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> — внутривенная 72-часовая инфузия через помпу и циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день. Другим эффективным режимом является ЕС-Rw: эпирубицин / циклофосфамид с последующим еженедельным введением паклитаксела либо обратная последовательность [15, 19, 22, 25, 26].

Производные платины играют определенную роль в лечении трипл негативного РМЖ. Так, добавление карбоплатина в неoadъювантную схему продемонстрировало значительное увеличение вероятности получения полного ответа опухоли в двух рандомизированных клинических исследованиях II фазы [29]. Пока неясно, насколько карбоплатин эффективнее цисплатина у этой когорты больных, однако неоспоримым фактом является его меньшая токсичность.

Вопрос об оптимизации дозного режима при лечении больных РМЖАБ на сегодняшний день остается открытым. Актуальность рас-

смотрения данной проблемы диктуется физиологическими аспектами беременности, изменением фармакокинетики некоторых препаратов. Так, общепринятым является назначение противоопухолевых агентов с учетом площади поверхности тела, однако расчет доз химиопрепаратов у беременных приводит к значительным вариациям доз от цикла к циклу из-за физиологического изменения массы тела пациентки с увеличением срока гестации. Другой причиной изменения фармакокинетики на фоне гестации является повышение активности большинства ферментов, участвующих в метаболизме таксанов и антрациклинов, включая изоформы цитохрома CYP3A4 и CYP2C8, на поздних сроках гестации. Это может приводить к снижению эффективности ПХТ. И, наконец, альбумин сыворотки крови является переменным показателем у беременных, что также влияет на фармакокинетику таксанов [30]. Сравнительный анализ фармакокинетики таксанов и антрациклинов у беременных и небеременных пациенток показал, что концентрация в крови препаратов группы таксанов значительно снижается на фоне гестации, особенно это относится к паклитакселу. При этом гестация не оказывает существенного влияния на фармакокинетику антрациклинов. Однако небольшое количество наблюдений, а также потенциальный риск увеличения тяжести нежелательных явлений у матери не позволяют делать однозначных выводов относительно возможной необходимости эскалации доз химиопрепаратов [15].

Поскольку принято считать, что РМЖАБ отличается более агрессивным течением, то предметом отдельного обсуждения являются возможность и целесообразность проведения интенсивных программ ПХТ (стандартные дозы химиопрепаратов с укорочением интервала между циклами; более высокие дозы химиопрепаратов с укорочением интервала между циклами) при РМЖАБ. Данные агрессивные режимы продемонстрировали преимущество перед конвенциональ-

ной химиотерапией, особенно у пациенток высокого риска, то есть с четырьмя и более позитивными аксиллярными лимфоузлами [33]. V. Moebus с соавт. в исследовании III фазы на основании анализа результатов лекарственного лечения по схеме эпирубицин / циклофосфамид / паклитаксел 1284 небеременных пациенток, рандомизированных на основную группу (с укороченными интервалами между циклами ПХТ — две недели вместо трех), наблюдаемых в течение 62 месяцев, показали выигрыш в пятилетней бессобытийной выживаемости (70 % при укороченных интервалах между курсами химиотерапии против 62 % при стандартных режимах) и в пятилетней общей выживаемости (82 против 77 % в основной и контрольной группах соответственно) [30]. Безусловно, интенсивные программы химиотерапии были сопряжены со значительным увеличением гематологической и негематологической токсичности, но авторы не регистрировали летальных исходов, ассоциированных с нежелательными явлениями при проведении ПХТ.

При оценке эффекта, оказываемого ПХТ на плод, установлено, что новорожденные, подвергшиеся воздействию химиотерапии в антенатальный период, имеют меньшую массу тела, чем в контрольной группе [17, 27]. Возможным механизмом токсического воздействия противоопухолевых агентов на плод является развитие плацентарной недостаточности из-за неполной инвазии трофобласта в матке и, как следствие, снижение поступления макро- и микронутриентов к плоду [27]. Другой акушерской особенностью курации больных РМЖАБ, которым проводилась антенатальная ПХТ, как показано в клиническом исследовании S. Loibl, является угроза преждевременного излития околоплодных вод (3 против 0 % в контрольной группе) и преждевременных родов (6 против 2 % в контрольной группе) [24]. Так, у большинства пациенток с РМЖАБ, проходивших ПХТ, роды наступали в 36–37 недель беременности [4, 17].

Долгосрочное наблюдение за детьми, рожденными от матерей, проходивших ПХТ в антенатальный период, не показало каких-либо отличий в их общем развитии, когнитивных функциях, состоянии сердечно-сосудистой системы [4]. В то же время преждевременные роды, безусловно, негативно сказываются на зрелости ЦНС.

Другие виды системной терапии — гормонотерапия (LHRH, антиэстрогены), анти-HER-2-терапия — противопоказаны до родоразрешения из-за высокого риска осложнений со стороны плода. В литературе имеются несколько сообщений о внутриутробной гибели плода и развитии маловодия на фоне терапии трастузумабом [26]. Проведение данных видов системного лечения после родов возможно только при условии подавления лактации.

### Прогноз

Определенно, РМЖАБ является агрессивным типом РМЖ, характеризующимся весьма плохим индивидуальным прогнозом [23, 25, 26, 33, 38, 40]. Большинство исследований демонстрируют худшую общую выживаемость у беременных пациенток по сравнению с небеременными. Так, в мета-анализе Azima с соавт., объединившим 30 ретроспективных исследований, опубликованных с 1969 по 2012 год, РМЖАБ был ассоциирован с худшим прогнозом для пациенток даже с учетом таких факторов, как возраст и стадия заболевания [5]. Исследование, проведенное в Южной Корее в 2017 году, также показало статистически достоверное различие в общей выживаемости в группе РМЖАБ — 76,4 % по сравнению с группой РМЖ — 85,1 % ( $p = 0,011$ ) [20]. В то же время многофакторные анализы демонстрируют значительную гетерогенность среди клинических исследований, оценивающих общую выживаемость у больных РМЖАБ. Обращает внимание также небольшое количество наблюдений в каждом исследовании. Возможно, худший прогноз, обусловлен более поздней диагностикой и неоптимальной системной терапией. Однако ре-

зультаты исследования L. Madaras с соавт. (31 пациентка с РМЖАБ) демонстрируют худший прогноз для этой когорты пациенток по сравнению с контрольной группой. Авторы объясняют это большим количеством случаев трипл-негативных раков и люминального типа В [25]. С. Sánchez с соавт. на еще меньшем количестве пациенток с РМЖАБ ( $n = 17$ ) показал, что в этой группе было больше пациенток с местнораспространенными стадиями, неблагоприятными молекулярными подтипами (трипл-негативными и Her2-позитивными формами РМЖ), однако разница между основной и контрольной группами не была статистически значимой. Прослеженная 10-летняя общая выживаемость была выше в контрольной группе, чем в группе РМЖАБ: 80,5 против 75,5 % соответственно ( $p = 0,043$ ), но 10-летняя рак-специфичная выживаемость статистически не различалась в двух группах: при РМЖАБ — 83,9 и 75,5 % при отсутствии ассоциации с беременностью ( $p = 0,37$ ) [37].

В то же время J. R. Litton с соавт. провели исследование «случай — контроль», сравнив результаты ПХТ по схеме FAC у беременных во II–III триместрах и в контрольной группе с учетом стадии заболевания и возраста пациенток. Авторы сделали вывод о сопоставимой безрецидивной, рак-специфичной и общей выживаемости у беременных и небеременных [23]. Определенным ограничением в принятии результатов данных исследований является разница в режимах ПХТ и сроках ее начала.

### Заключение

Проблема рака молочной железы, ассоциированного с беременностью, становится все более актуальной для онкологов и акушеров-гинекологов. Важно, чтобы практикующие акушеры-гинекологи имели достаточно знаний для того, чтобы заподозрить данную онкопатологию во время гестации и в послеродовом периоде. Женщины также должны быть информированы о возможности возникновения злокачественной опухоли в ходе беременности.

При подозрении на РМЖ стандартный диагностический алгоритм, разработанный для беременных, должен реализовываться в полном объеме, недопустимо откладывание диагностических мероприятий на послеродовой период. Лечебная тактика в столь сложной клинической ситуации сугубо индивидуальна и вырабатывается на междисциплинарном консилиуме, а курация пациенток с РМЖАБ осуществляется мультидисциплинарной командой в составе онкохирурга-маммолога, химиотерапевта, радиотерапевта, анестезиолога и акушера-гинеколога с обязательным привлечением клинического психолога. Оптимальной опцией маршрутизации является аккумуляция данной категории онкопациенток в многопрофильной онкологической клинике, имеющей в своей структуре женскую консультацию и родильный дом. Успехи клинической онкологии последних лет позволяют говорить о смене парадигм. То есть отхода от однозначного предписания прерывания беременности при диагностике злокачественного заболевания к поиску оптимальных путей достижения цели: рождения здорового ребенка не в ущерб эффективности противоопухолевого лечения.

### Список литературы

1. Дашян Г. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю. Рак молочной железы и беременность. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов, 2015. М., 13 с.
2. Пароконная А. А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2009.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. — 236 с.
4. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (IINCIPI). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during pregnancy. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (19): 1824–34.
5. Azim Jr HA, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. Cancer Treat Rev. 2012; 38 (7): 834–842.

6. Azim Jr HA, Botteri E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol.* 2012; 51: 653–61.
7. Azim HA Jr, Brohée S, Peccatori FA, et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Aug; 21 (4): 545–54. doi: 10.1530/ERC-14-0111. Epub 2014, May 13.
8. Aziz S, Pervez S, Khan S, et al. Case control study of novel prognostic markers and disease outcome in pregnancy/lactation-associated breast carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2003; 199 (1): 15–21.
9. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer.* 1997; 72 (5): 720–7.
10. Brent RL. Carcinogenic risks of prenatal ionizing radiation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2014; 19: 203–213.
11. Chen Z, King W, Pearcey R, et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and outcome: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2008; 87: 3–16.
12. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200 (3): 515–521.
13. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 304–11.
14. Dieci M.V., Orvieto E., Dominici M., et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist.* 2014; 19: 805–13.
15. Framarino-Dei-Malatesta M., Sammartino P., Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer.* 2017; 17: P. 777.
16. Golubnitschaja O, Debal M, Yeghiazaryan K, et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumour Biol.* 2016; 37 (10): 12941–57.
17. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N., et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006; 107: 1219–26.
18. Han SN, Amant F, Sangalli C, et al. sentinel lymph node biopsy for breast cancer treatment pregnancy- on behalf of the International Network of cancer, Infertility and pregnancy (INCIPI) and the German Breast Group (GBG). *Ann. Oncol.* 2014; 25 (Suppl 4): P. 266 PD.
19. Jones AL. Management of pregnancy-associated breast cancer. *Breast.* 2008; 17: 213.
20. Kim YG, Jeon YW, Ko BK, et al. Clinicopathologic characteristics of pregnancy-associated breast cancer: results of analysis of a nationwide breast cancer registry database. *J Breast Cancer.* 2017; 20 (3): 264–9.
21. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group: Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2012; 14: R42.
22. Langer A, Mohallem M, Stevens D, et al. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging.* 2014; 95 (4): 435–41.
23. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist.* 2013; 18 (4): 369–76.
24. Loibl S., Seleny N Han, Gunter von Minckwitz, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 887–96.
25. Madaras L, Kovacs KA, Szasz AM, et al. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer — a matched case-control study. *Pathol. Oncol. Res.* 2014; 20 (3): 581–590.
26. Managing cancer during pregnancy/ Ed. Azim Jr HA. Springer, 2016. P. 191.
27. Martinez M.T., Bermejo B., Hernando C., et al. Breast cancer in pregnant patients: a review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2018.
28. Mathews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD. NCHS Data Brief No. 152.* 2014: 1–8.
29. McCollough, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *RadioGraphics.* 2007; 27 (4): P. 917–918.
30. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense-dose sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (17): 2874–80.
31. National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. *NTP Monogr.* 2013; (2): 1–214.
32. Paluch-Shimon S, Paganl O, Partridge AH, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast.* 2016; 26: 87–99.
33. Polivka J. Jr., Irem Altun, Olga Golubnitschaja, Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine, *EPMA J.* 2018 Feb 8; 9 (1): 1–13.
34. Rimawl BH, Green V, Lindsay M. Fetal Implications of Diagnostic Radiation Exposure During Pregnancy: Evidence-based Recommendations. *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59: 412–8.
35. Rodriguez AO, Chew H, Cress R, et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (1): 71–8.
36. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamiml RM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 730–6.
37. Sánchez C, Acevedo F, Medina L, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort. *E-cancer medica science.* 2014; 8: 434.
38. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist.* 2017 Mar; 22 (3): 324–334.
39. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7–30.
40. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, et al. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009; 169 (15): 1364–1571.
41. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg.* 2014; 11: 279–84.
42. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetics analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol.* 2014; 25 (10): 2059–65.
43. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* 2006; 239: 52–60.
44. Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, et al. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5. Suppl. 1. S. 62–7.
45. Zanotti-Fregonara P, Laforest R, Wallis JW. Fetal Radiation Dose from 18F-FDG in Pregnant Patients Imaged with PET, PET/CT, and PET/MR. *J Nucl Med.* 2015 Aug; 56 (8): 1218–22. doi: 10.2967/jnumed.115.157032. Epub 2015 Jun 18.
46. Zanotti-Fregonara P, Chastan M, Edet-Sanson A, et al. New Fetal Dose Estimates from 18F-FDG Administered During Pregnancy: Standardization of Dose Calculations and Estimations with Voxel-Based Anthropomorphic Phantoms. *J Nucl Med.* 2016 Nov; 57 (11): 1760–1763. Epub 2016 Jun 3.



# Первичная иммунная тромбоцитопения у беременных (обзор литературы)

А. Б. Макешова, д.м.н., доцент<sup>1</sup>

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент<sup>1</sup>

А. Н. Бейшенкулова, студент<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

## Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy (literature review)

A. B. Makeshova, M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, A. N. Beyshenkulova

People's Friendship University, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

### Резюме

Ведение беременных с ИТП актуально для гематологов и акушеров-гинекологов. В статье представлен обзор литературы о методах диагностики и стратегии лечения беременных с иммунной тромбоцитопенией. Подробно описаны причины, ограничивающие использование основных патогенетических препаратов в когорте у беременных. Приведены работы эффективного и безопасного использования RhTPО у беременных.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, беременность, человеческий рекомбинантный тромбопоэтин.

### Summary

Management of pregnant women with ITP is important for hematologists and obstetrician-gynecologists. The article presents a review of the literature on diagnostic methods and strategies for treating pregnant women with immune thrombocytopenia. The reasons for limiting the use of the main pathogenetic drugs in a cohort in pregnant women are described in detail. The author described study with a novel approach to immune thrombocytopenia (ITP) in pregnancy (RhTPO).

Key words: thrombocytopenia, pregnancy, RhTPO.

Первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ИТП, болезнь Верльгофа) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией, при отсутствии других нарушений, которые могут сопровождаться снижением количества тромбоцитов. Тромбоцитопению диагностируют при количестве тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Однако клиника геморрагического синдрома, характерного для ИТП, в виде петехий, экхимозов на коже и слизистых оболочках, десневых и носовых кровотечений возникает при количестве тромбоцитов менее  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$  [3].

Патогенез ИТП заключается в образовании антител к (гликопротеинам) Gr IIIa/IIIb, находящимся на поверхности тромбоцитов, что приводит к их интенсивной деструкции в периферической крови на фоне компенсаторного увеличения продукции мегакариоцитов в костном мозге. Таким образом,

обнаружение антитромбоцитарных антител, тромбоцитопении в периферической крови наряду с нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге, нормальные размеры селезенки являются диагностическими критериями ИТП.

ИТП — хроническое заболевание, целью терапии которого является достижение состояния клинической компенсации, т. е. безопасного количества тромбоцитов, купирующего геморрагический синдром.

ИТП — наиболее распространенная причина снижения количества тромбоцитов до  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$  в случаях, регистрируемых в I и II триместрах беременности. Наличие ИТП не является противопоказанием для планирования беременности, однако это заболевание представляет угрозу для матери и плода. Материнские IgG могут проникать через плаценту и вызывать тромбоцитопению у плода. У 8,9–14,7% новорожденных от матерей с ИТП выявляется тромбоцитопения. Внутричерепное

кровоизлияние у новорожденных встречается примерно в 1,5% случаев [23].

ИТП является диагнозом исключения. Следует дифференцировать и исключать другие заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией. Помимо ИТП, причиной тромбоцитопении у беременных являются гестационная тромбоцитопения (ГТ), HELLP-синдром, инфицирование ВИЧ, антифосфолипидный синдром, системные заболевания, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром, гемолитико-уремический синдром, наследственная тромбоцитопения, дефицит фолатов, первичная дисфункция костного мозга [4, 29].

ГТ составляет 70–80% всех случаев тромбоцитопений при беременности. Нет никаких достоверных лабораторных исследований, позволяющих отличить ГТ от ИТП. ГТ характеризуется бессимптомным течением, умеренной тромбоцитопенией (более  $70 \times 10^9/\text{л}$ ), отсутствием тромбоцито-

пении в анамнезе, появлением ее, как правило, на поздних сроках гестации и восстановлением количества тромбоцитов до нормальных значений через 2–12 недель после родов [7]. Поэтому в пользу ИТП указывает наличие клиники геморрагического синдрома в анамнезе и тромбоцитопении, диагностируемой до беременности. При отсутствии прегестационной истории на ИТП может указать снижение количества тромбоцитов ниже  $70 \times 10^9/\text{л}$  в первые два триместра беременности, что нехарактерно для ГТ. В некоторых случаях диагноз ИТП может быть поставлен ретроспективно на основе ответа на терапию глюкокортикостероидами (ГКС).

За беременными с ИТП должны наблюдать гематолог, акушер-гинеколог, а перед родоразрешением также анестезиолог и неонатолог. ИТП не является показанием к кесареву сечению. Выбор метода родоразрешения должен основываться на акушерской ситуации с ограничением процедур, увеличивающих риски геморрагических осложнений для новорожденного (использование щипцов, вакуум-экстракция). Для минимизации рисков развития геморрагических осложнений в родах необходима концентрация тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

ИТП при беременности не является противопоказанием для проведения кесарева сечения. Эпидуральная анестезия возможна при концентрации тромбоцитов выше  $80 \times 10^9/\text{л}$  [2, 11, 18].

Не всегда при ИТП у беременных необходимо проводить лечение. Американское сообщество гематологов рекомендует назначать лечение беременным женщинам в случае планирования естественных родов при тромбоцитопении до  $20 \times 10^9/\text{л}$ , а при кесаревом сечении — при менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . [11]. В остальных случаях за пациентками ведется динамическое наблюдение. Лечение ИТП, диагностированной во время беременности и при выявленной ранее, проводится по одинаковым программам.

Американские гематологи ведут подсчет количества тромбоцитов еженедельно, начиная с 32–34-й

недели гестации [11]. А шведское сообщество акушеров-гинекологов вместе с гематологами разработали следующие рекомендации по ведению беременных женщин с ИТП [31]. Частота мониторинга количества тромбоцитов:

- 1) если тромбоцитов больше 150 — каждые два месяца;
- 2) если 100–150 тыс. — каждый месяц;
- 3) 50–100 тыс. — каждые две недели;
- 4) менее 50 — каждую неделю;
- 5) менее 20 — назначение лечения.

### Терапия первой линии

Специфическая патогенетическая терапия ИТП оказывает в основном иммуносупрессивное действие и направлена на угнетение синтеза антитромбоцитарных антител и снижение фагоцитоза в органах РЭС. К терапии первой линии относится назначение глюкокортикостероидов (ГКС) и внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Последний назначают при неэффективности терапии ГКС или наличии противопоказаний у матери к их назначению (сахарный диабет, артериальная гипертензия, аритмии, активные инфекции и психические расстройства). ВВИГ относится к терапии скорой помощи, он обеспечивает более быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС, поэтому его использование рекомендовано при необходимости быстро увеличить число тромбоцитов, например, при хирургических вмешательствах у беременных с ИТП. Возможно сочетание применения глюкокортикоидов и ВВИГ, глюкокортикоидов и anti-D иммуноглобулина (Ig), а также комбинации ВВИГ, глюкокортикоидов и anti-D IgG [3, 5].

ВВИГ ассоциирована с неблагоприятными реакциями, включающими головные боли и гемолитическую анемию у беременных и небеременных лиц. [21]. Использование ГКС во время I триместра беременности может привести к развитию гестационного диабета [34] и врожденным мальформациям (часто орофациальным) [4, 15].

Курс лечения препаратами ГКС составляет 2–4 недели. Преднизолон

вводят внутрь в дозе 1 мг на 1 кг массы тела. Допустимы колебания дозы от 0,5 до 2 мг/кг в зависимости от возраста, состояния больного и сопутствующих заболеваний. Удлинение времени лечения ГКС не только не приведет к желательному терапевтическому результату при его отсутствии после стандартного курса лечения, но и увеличит риски побочных явлений. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  необходимо начать постепенное снижение дозы препарата по схеме: 1 таблетка в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг; по 1/2 таблетки в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг в сутки; по 1/4 таблетки в 3 дня (2,5 мг в неделю) при дозе от 40 до 20 мг в сутки под контролем уровня тромбоцитов и степени геморрагического синдрома [29].

Курсовая доза ВВИГ составляет 2 г на 1 кг массы тела. Препарат вводят внутривенно капельно: скорость введения 40–60 капель в минуту. Лечение иммуноглобулином можно проводить амбулаторно. Курсовую дозу можно разделить на несколько внутривенных введений. Разовая доза на двухдневный курс: 1 г на 1 кг массы тела. Разовая доза на пятидневный курс: 400 мг на 1 кг массы тела [3, 29].

В недавнем ретроспективном исследовании Sun et al. было проведено лечение 98 беременных женщин с ИТП (51 женщине вводили ГКС, 47 — ВВИГ), в ходе которого было выяснено, что частота ответов беременных пациенток с ИТП на терапию первой линии составляет менее 40%, тогда как эффективность курса терапии ГКС и ВВИГ у небеременных пациентов составляет 70–80 и 80% соответственно. Следует отметить, что такой результат наблюдался, несмотря на высокую дозу вводимого преднизолона (0,5–1,0 мг/кг в сутки) при средней продолжительности лечения 10 дней. ВВИГ вводили в средней дозе 1 г/кг.

Введение ГКС у 13% пациенток привело к развитию гипергликемии, гипергликемии с неонатальной гипогликемией и бессоннице. Побочные явления в виде гемолитической анемии (один случай), головной

боли (у трех пациенток), тошноты и лихорадки были отмечены у 13 % пациентов, получавших ВВИГ. Не отмечалось случаев неонатальной смертности и преждевременных родов. Тяжелая тромбоцитопения наблюдалась у 9 % всех новорожденных, независимо от количества тромбоцитов у матери, и у двух новорожденных случилось внутричерепное кровотечение.

Основным методом **терапии второй линии** при ИТП является спленэктомия (СЭ). СЭ позволяет удалить источник разрушения тромбоцитов и образования клеток с иммунным потенциалом, которые синтезируют антитела к тромбоцитам. СЭ предпочтительнее проводить во время II триместра беременности или вместе с кесаревым сечением (симультанная СЭ). Опубликованы работы отечественных исследователей с результатами успешных проведенных лапароскопической спленэктомии во время II триместра беременности [1]. А также с успешным опытом лечения ИТП у беременных симультанной лапароскопической спленэктомией [29].

Первоначальная ремиссия ИТП достигается примерно у 75 % беременных женщин, которые подвергаются СЭ [25]. Однако с появлением и внедрением в практику препаратов нового поколения — агонистов рецепторов тромбопоэтина частота проведения спленэктомии в ряде европейских стран снижается. Более того, следует помнить о рисках возможных осложнений после СЭ, включающих кровотечение, инфекции и тромбозы, о которых сообщалось ранее в 9,6 % случаев в когорте небеременных пациенток [23].

*Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов или миметики тромбопоэтина* — препараты неиммуносупрессивного действия. Они активируют рецептор к тромбопоэтину и действуют аналогично ему, стимулируя выработку тромбоцитов. К этой группе препаратов относятся Ромиплостим и Элтромбопаг, рекомендуемые в качестве второй линии терапии у взрослых. [3]

Вопросы о возможности перехода данных препаратов через трансплацентарный барьер и, следовательно, о рисках тератогенного воздействия изучены недостаточно. Порог размера плацентарного прохода лекарственного вещества составляет 5000 дальтон (единица измерения массы молекулы). Элтромбопаг имеет молекулярную массу менее 1000 дальтон. Есть данные, утверждающие, что Элтромбопаг может проникать через трансплацентарный барьер [16]. Другой миметик тромбопоэтина, Ромиплостим, имеет молекулярную массу 60000 дальтон. Молекула Ромиплостима состоит из Fc-фрагмента человеческого IgG, в которой каждая одноцепочечная субъединица соединена ковалентной связью в С-конце с пептидной цепью, содержащей два ТПО-рецептор-связывающих фрагмента. Именно такая структура и позволяет проходить через трансплацентарный барьер [13, 27, 8].

Подтверждением данной гипотезы служит исследование с грызунами, у которых через 12 дней после введения Ромиплостима был обнаружен препарат как в фетальной сыворотке, так и амниотической жидкости [33].

Описаны случаи применения Ромиплостима в терапии у беременных с ИТП [10]. Так, в 2013 году опубликована работа Patil A. et al. о последствиях использования ромиплостима до и во время беременности. Монотерапия Ромиплостимом оказалась неэффективной. Отмечена нестабильность количества тромбоцитов (тромбоцитоз и тромбоцитопения) у беременной. Кроме того, у новорожденного количество тромбоцитов было  $70 \times 10^9/\text{л}$ , а через восемь часов после рождения их уровень снизился до  $33 \times 10^9/\text{л}$ . У ребенка было констатировано внутрижелудочковое кровоизлияние III степени, которое привело к умеренной задержке развития моторных навыков и доброкачественной внешней гидроцефалии. У младенца также были обнаружены надпочечниковая недостаточность и фимоз. Связь между проведенной терапией и выявленной патологией у новорожденного до сих пор не доказана [20].

Таким образом, следует избегать назначения Элтромбопага и Ромиплостима беременным женщинам с ИТП из-за возможного риска отрицательного воздействия препаратов на плод.

*Рекомбинантный тромбопоэтин человека (RhTPO — recombinant human thrombopoietin)* представляет собой полноразмерную гликозилированную ТПО с молекулярной массой 90000 дальтон, выделенную в культуре клеток яичника китайского хомячка и очищенную с использованием методов биоинженерии. RhTPO представляет собой рекомбинантную форму лиганда c-Mpl [35]. Он поддерживает аминокислотную последовательность, идентичную эндогенной ТПО (препарат не зарегистрирован в РФ). RhTPO имеет теоретическое преимущество по сравнению Элтромбопагом непептидной структуры и теоретически не проникает через плацентарный барьер.

В 2017 году было опубликовано исследование, проведенное доктором Zhangyuan Kong в Китае, демонстрирующее, что введение RhTPO является потенциально безопасным, эффективным и быстродействующим методом лечения беременных пациенток с ИТП при наличии резистентности к терапии первой линии. Было проведено лечение 31 беременной женщины с рефрактерной формой ИТП. Терапевтический эффект после 14-дневного курса лечения был получен у 74,2 % (23 из 31) пациенток. У 10 пациенток количество тромбоцитов выросло до значения более  $100 \times 10^9/\text{л}$ . У 13 пациенток количество тромбоцитов выросло до диапазона  $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ . Даже при отсутствии ответа на лечение (если пиковое количество тромбоцитов не превышало  $30 \times 10^9/\text{л}$ ) геморрагический синдром у всех испытуемых стал менее выражен. Каждой пациентке, опираясь на исходное количество тромбоцитов, была тщательно подобрана дозировка препарата для поддержания их количества в диапазоне  $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ , что уменьшило риск развития тромбоцитозов и тромбоэмболий. Побочные эффекты наблюдались только у одной пациентки в виде головокружения и усталости.

К препаратам **третьей линии** относятся Ритуксимаб (синтетические [генно-инженерные] химерные моноклональные антитела мыши или человека, обладающие специфичностью к CD20-антигену) и иные препараты с иммуносупрессивным действием.

Ритуксимаб ассоциирован с длительной В-клеточной лимфоцитопенией и необходимостью задержки вакцинирования у новорожденных, подвергшихся его воздействию в утробе матери. Ритуксимаб не следует использовать, по крайней мере, за шесть месяцев до беременности и в I триместр. В проведенном ранее исследовании 153 беременным женщинам вводили ритуксимаб по различным показаниям. Среди нежелательных результатов отмечались 22 случая преждевременных родов, 11 гематологических патологий, 4 случая неонатальных инфекций, 2 врожденных порока развития и 1 неонатальная смерть в течение шести недель.

Винкристин и Циклофосфамид в связи с их известным тератогенным эффектом противопоказаны к назначению беременным женщинам. Циклоспорин А использовался для лечения других аутоиммунных заболеваний беременных и не имел значимой токсичности для матери и плода во время беременности. [24, 26] Азатиоприн тоже оказался безопасным для беременных с системной красной волчанкой и трансплантацией почки. [22, 6]. Однако применение Циклоспорина А и Азатиоприна имеет отсроченное начало действия и низкий коэффициент ответа, что ограничивает возможность их применения во время у беременных с ИТП [9].

### Предикторы неонатальной тромбоцитопении

Нет никакой последовательной корреляции между тромбоцитопенией у плода и степенью тромбоцитопении у матери [14, 28, 30].

Наличие спленэктомии у матери в анамнезе является фактором риска неонатальной тромбоцитопении [17]. Более детальные исследования показали, что неонатальная тромбоцитопения диагностирована у 40 %

новорожденных, от матерей у которых была спленэктомия в анамнезе, нуждающихся в лечении в сравнении с 23 % новорожденных от матерей со спленэктомией, не нуждающихся в терапии [29]. Поэтому мониторинг неонатальных показателей тромбоцитов оправдан у новорожденных всех женщин с историей ИТП, независимо от количества тромбоцитов у матери, проводимой ей терапии, включая спленэктомию. Диагностика и лечение тромбоцитопении новорожденных или плода подробно рассматриваются в других работах [31].

### Заключение

Ведение беременных женщин с ИТП и особенно с рефрактертерным течением заболевания актуально для гематологов и акушер-гинекологов. ИТП у женщины не является противопоказанием для планирования беременности. При качественном наблюдении за беременной, мониторинге показателей гемограммы, своевременном назначении специфической терапии можно достичь безопасного количества тромбоцитов, исключая риски осложнений у матери и плода.

Беременность усложняет подход к выбору терапии из-за необходимости исключения эффективных препаратов второй линии (агонистов тромбопоэтиновых рецепторов или миметиков тромбопоэтина), а также ограничивает использование препаратов с иммуносупрессивным действием из-за возможных рисков тератогенного воздействия на плод. Возможно, в перспективе, кроме общепринятых методов лечения ИТП у беременных (ГКС + ВВИГ), назначение препаратов рекомбинантного человеческого тромбопоэтина (RhTPO) займет свое безопасное место.

### Список литературы

1. Данишян К. И., Соболева О. А., Галстян Г. М., Зверева А. В., Соркина О. М. Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у беременных. // Терапевтический архив. 2016; 88 (7): с 109–113.
2. Ковалева Л. Г., Пустовая Е. И., Сафонова Т. И. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. // М.: Нью Мун; 2014.

3. Мелихан А. А., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. // Гематология и трансфузиология. 2015. № 1: с 1501–1544.
4. Петрухин В. А., Мареева М. Ю., Ковалева Л. Г., Мравян С. Р. Тромбоцитопении у беременных // Рос. вестн. акуш. гин. 2011. Т. 11, № 2. С. 20–26.
5. Тютюнник В. А., Кан Н. Е., Чупрынин В. Д., Михайлова О. И., Виноградова М. А. Опыт ведения беременных с рефрактерной тромбоцитопенией. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. № 2. 2017.
6. Alstead E. M., Ritchie J. K., Lennard-Jones J. E. et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. // Gastroenterology. 1990. 99 (2): P 443–446.
7. Bergmann F., Rath W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy: An interdisciplinary challenge. // Medicine. 2015. doi:10.3238/arztebl.0795.
8. Challa D. K., Velmurugan R., Ober R. J., Sally Ward E. FcRn: from molecular interactions to regulation of IgG pharmacokinetics and functions. // Curr Top Microbiol Immunol. 2014.
9. Chakravarty E. F., Murray E. R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. // Blood 2011; 117: P. 1499–506.
10. Decroocq J., Marcellin L., Le Ray C., Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. // Obstet Gynecol. 2014; 124 (2 Pt 2 Suppl 1): P. 481–483.
11. Douglas B., Cines, Lisa D., Levine. Thrombocytopenia in pregnancy. American Society of Hematology. Blood 2017. 130: P 2271–2277.
12. Gernsheimer T., McCrae K. R. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. // Curr. Opin. Hematol. 2007. 14 (5): P. 574–80.
13. Gheffie V., Ward E. S. Transcytosis and catabolism of antibody. // Immunol Res. 2002; 25 (2): P. 97–113.
14. Hachisuga K., Hidaka N., Fujita Y., Fukushima K., Kato K. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? // Blood Res 2014. 49 (4): P. 259–264.
15. Hviid A., Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. // CMAJ 2011. 183 (7): P 796–804.
16. Imbach P., Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. // N Engl J Med. 2011. 365 (8): P. 734–741.
17. Loustau V., Debouverie O., Canoui-Poitine F., et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. // Br J Haematol 2014. 166 (6): P. 929–935.
18. Neuner C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L. Jr., Crowther M. A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. // Blood. 2011. 117 (16): P. 4190–207.
19. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A., et al. Birth defects after maternal exposure to

- corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. // *Teratology* 2000. 62 (6): P. 385–392.
20. Patil A. S., Doffers-Katz S. K., Metjian A. D., James A. H., Swamy G. K. Use of a thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. // *Obstet Gynecol.* 2013. 122 (2 Pt 2): P. 483–485.
  21. Pintova S., Bhardwaj A. S., Aledort L. M. IVIG — a hemolytic culprit. // *N Engl J Med* 2012; 367 (10): P. 974–976.
  22. Price H. V., Salaman J. R., Laurence K. M., Langmaid H. Immunosuppressive drugs and the foetus. // *Transplantation.* 1976. 21 (4): P. 294–298.
  23. Provan D., Stasi R., Newland A. C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. // *Blood.* 2010. 115 (2): P. 168–186.
  24. Reddy D., Murphy S. J., Kane S. V., Present D. H., Kornbluth A. A. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. // *Am J Gastroenterol.* 2008. 103(5): P. 1203–1209.
  25. Reeta Mahey, Simran Deep Kaur, Sunil Chumber, Alka Kriplani, and Neerja Bhatla. Splenectomy during pregnancy: treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. // Published online 2013. Dec 20. doi: 10.1136/bcr-2013-201778.
  26. Reindl W., Schmid R. M., Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. // *Gut.* 2007. 56 (7): P. 1019.
  27. Roopenian D. C., Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. // *Nat Rev Immunol.* 2007. 7 (9): P. 715–725.
  28. Subbaiah M., Kumar S., Roy K. K., Sharma J. B., Singh N. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Gynecol Obstet* 2014. 289 (2): P. 269–273.
  29. Sun D., Shehata N., Ye X. Y., et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. // *Blood.* 2016. 128 (10): P. 1329–1335.
  30. van der Lugt N. M., van Kampen A., Walther F. J., Brand A., Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. // *Vox Sang* 2013. 105 (3): P. 236–243.
  31. Wegnелиs Gisela, Bremme Katarina, Lindqvist Pelle G. Efficacy of treatment immune thrombocytopenic purpura in pregnancy with corticosteroids and intravenous immunoglobulin: a prospective follow-up of suggested practice. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* March 2018. — Volume 29. — Issue 2. P. 141–147.
  32. Winkelhorst D., Murphy M. F., Greinacher A., et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. // *Blood.* 2017. 129 (11): P. 1538–1547.
  33. Yang B. B., Doshi S., Arkam K., Franklin J., Chow A. T. Development of romiplostim for treatment of primary immune thrombocytopenia from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. // *Clin Pharmacokinet.* 2016. 55 (9): P. 1045–1058.
  34. Yildirim Y., Tinar S., Oner R. S., Kaya B., Toz E. Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. // *J Perinat Med* 2006. 34 (4): P. 280–284.
  35. Zhangyuan Kong, Ping Qin, Shan Xiao. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. // *Blood* 2017. 130: P1097–1103.



## Старт социальной кампании «Поднимите руки!»

10 октября 2018 года в России состоялся старт социальной кампании «Поднимите руки!». Ее цель — распространение в доступной форме информации о значимости ранней диагностики рака молочной железы, а также оказание комплексной поддержки пациенткам, у которых заболевание выявлено на более поздних стадиях. Организаторы проекта планируют провести информационную кампанию, направленную на повышение мотивации женщин пройти маммографическое обследование и получить, при необходимости, консультацию специалиста.

**Р**ак молочной железы — наиболее частая из всех форм злокачественных новообразований у женщин и одна из главных причин женской смертности. В России в 2017 году этот диагноз был поставлен более 70 000 пациенткам, причем почти у 30 % из них заболевание было выявлено на 3-й и 4-й стадиях, когда прогноз выживаемости гораздо менее оптимистичен.

«При раке молочной железы, равно как и при любом другом злокачественном новообразовании, стадия, на которой он выявлен, играет важное значение для пациента с точки зрения его выживаемости. Сегодня в арсенале врачей есть такие подходы, которые позволяют провести радикальное лечение, если оно диагностировано своевременно. — говорит Снеговой А. В., д. м. н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава

России, — В случае обнаружения множественных метастазов в других органах, мы не можем говорить о возможности радикального лечения, но при этом шанс на определенные позитивные результаты есть всегда. Благодаря многочисленным вариантам лечения и препаратам, которые способны снизить агрессивность распространения заболевания, сегодня метастатический рак молочной железы — это вовсе не повод опускать руки».

Специалисты уверены, что женщины, у которых злокачественная опухоль выявлена на поздних стадиях, нуждаются в корректной информации о своем заболевании, а также во всесторонней поддержке. Так, например, в США уже в течение многих лет 13 октября отмечается день повышения осведомленности о метастатическом раке молочной железы.

Проинформировать женщин о том, что регулярная маммография

повышает шансы на их счастливое будущее, а также рассказать о том, что выявленный даже на поздней стадии рак молочной железы не является приговором и пациенткам нужно верить в себя, призвана программа «Поднимите руки!».

Ядро программы — сайт поднимитеруки.рф, содержащий всю необходимую информацию для женщин, которые хотят узнать больше о раке молочной железы и о том, где и когда они могут пройти бесплатное обследование и получить консультацию специалиста. На нем же есть еще один раздел для тех, у кого это злокачественное новообразование было обнаружено. В нем рассказывается о современных методах лечения и реабилитации, также же есть возможность получить психологическую помощь и узнать истории пациенток, которые не опустили руки, успешно борются или уже победили болезнь.



# Система pd-1/pd-l1 при иммунотерапии рака почки.

## Часть 1. Сигнальный путь pd-1/pd-l1, его роль в иммунной системе и иммунотерапии

### Часть 1

Д. С. Набережнов, м.н.с.<sup>1</sup>

А. А. Морозов, врач-уролог<sup>2</sup>

М. В. Фридман, к.б.н., с.н.с.<sup>3</sup>

А. А. Алферов, аспирант<sup>1</sup>

В. В. Базаев, д.м.н., профессор, заведующий клиникой урологии<sup>2</sup>

Н. Е. Кушлинский, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова» Российской академии наук, г. Москва

### ***Pd-1/pd-l1 pathway at immunotherapy of renal cell carcinoma. Part 1: functions of signal way pd-1/pd-l1 for immune system and immunotherapy. Part I***

D.S. Naberezhnov, A. A. Morozov, M.F. Fridman, A. A. Alferov, V. V. Bazaev, N. E. Kushlinsky

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a.

M.F. Vladimirov, Institute for General Genetics n.a. N.I. Vavilov; Moscow, Russia

#### Резюме

Рак почки — злокачественная опухоль, трудно поддающаяся традиционным методам химиотерапии. Во многих случаях выживанию опухолевых клеток способствует гиперэкспрессия белков — контрольных точек иммунной системы (таких как PD-L1), которые позволяют избежать опухолевым клеткам иммунной системы. Одним из направлений современной иммунотерапии является блокирование контрольных точек иммунитета при помощи антител. В данной части обзора нами описаны сигнальный путь PD-1, опухолевые маркеры сигнального пути PD-1, лекарственные препараты на основе ингибиторов PD-1/PD-L1, а также клинические перспективы иммунотерапии рака почки. Дана характеристика белков PD-1, PD-L1 и кодирующих их генов. Представлен анализ известных на сегодняшний день данных о механизме действия сигнального пути PD-1, его взаимодействии с другими митогенными путями и роли в регуляции иммунного ответа. Описана биологическая значимость растворимых форм PD-1/PD-L1 при различных опухолях человека и возможность их использования в диагностике, терапии опухолей.

Ключевые слова: PD-1, PD-L1, контрольные точки иммунитета, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммунотерапия опухолей, рак почки.

#### Summary

Renal cell carcinoma is highly refractory to conventional chemotherapy. The survival of tumor cell in several cases is assisted by overexpression of immune checkpoint molecules such as PD-L1 to avoid being attacked by the immune system. One of directions of contemporary immunotherapy is the blocking of checkpoint of immunity by antibodies. This part of review describes the recent data on PD-1 pathway, tumor biomarker of PD-1 pathway, medications are PD-1/PD-L1 inhibitors and clinical perspectives of immunotherapy of renal cell carcinoma. We provide a description of proteins and genes of PD-1 and PD-L1. The analysis of literature data on mechanism of action of PD-1 signaling pathway, its interaction with other pathways, and the role in regulation of the immune response is presented. The biological significance of soluble PD-1/PD-L1 in human cancers and evaluate whether they are potential diagnostic, therapeutic and prognostic biomarkers is described.

Key words: PD-1, PD-L1, checkpoint of immunity, immune checkpoint inhibitors cancer immunotherapy, renal cell carcinoma.

#### Введение

Рак почки (почечно-клеточный рак, гипернефроидный рак, гипернефрома, почечно-клеточная карцинома, опухоль Гравитца, renal cell carcinoma) — гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки (паренхимы почки) [1, 2].

В настоящее время классификация опухолей уrogenитальной

системы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), принятая в 2016 году на замену старой классификации 2004 года, учитывающая последние эпидемиологические, клинико-морфологические и молекулярно-генетические исследования [3, 4], насчитывает 13 типов почечно-клеточного рака (ПКР), каждый из которых характеризуется своими определенными молекулярно-генети-

ческие нарушениями, определяющими потенциал злокачественности, метастазирования и чувствительности к лекарственному лечению. Наиболее распространенным типом является светлоклеточный ПКР, который характеризуется мутацией гена VHL и составляет 60–85 % всех опухолей почки [1, 2, 5]. Меньше распространены несветлоклеточные варианты почечно-клеточной аденокарцино-

мы: хромофильный (папиллярный) (7–14 %), хромофобный (4–10 %) рак и рак собирательных протоков (1–2 %) [4]. Ежегодно в мире регистрируются приблизительно 210–250 тысяч новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2–3 % в структуре злокачественных новообразований у взрослых [6]. ПКР занимает седьмое место среди наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин и 12-е — у женщин; соотношение мужчин и женщин составляет 1,6 : 1. В России среди опухолей мочевого пузыря ПКР находится на втором месте после опухолей простаты [7] и по темпам прироста занимает 1–3-е место [8–10]. Средний возраст пациентов на этапе постановки клинического диагноза — около 64 лет. К моменту постановки диагноза у 1/3 больных выявляются запущенные формы заболевания с отдаленными метастазами, локализуемыми чаще всего в легких (50 %) или костях (30–40 %) [11, 12]. При выявлении отдаленных метастазов терапия не всегда эффективна, а общая продолжительность жизни пациентов составляет 12–15 месяцев, пятилетняя выживаемость — 10 % [10].

Для ПКР отмечены высокая резистентность к химиотерапии и слабый ответ на лечение гормональными препаратами [13]. Эффективность терапии цитокинами (IL-2, IFN- $\alpha$ ) не превышает 18–20 % [14]. Лучевая терапия практически не эффективна и используется для снятия болевого синдрома при наличии костных метастазов. Поэтому основным методом лечения почечно-клеточного рака является радикальная нефрэктомия [1].

В последнее время внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов позволило изменить прогноз заболевания для многих больных различными злокачественными новообразованиями, в том числе и ПКР [15–18]. Механизм действия ряда иммунотерапевтических препаратов (таких как ипилимумаб, ниволумаб, алектумаб, ритуксимаб) основан на противодействии свойству опухолевых клеток избегать иммунного ответа, используя механизмы, необходимые для предотвращения

развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей [19–21]. Регуляция этого процесса осуществляется клеточными и молекулярными факторами, значительное место среди которых занимают ингибиторные рецепторы Т-клеток, так называемые контрольные точки иммунитета [17, 22]. Наиболее изученными ингибиторными рецепторами Т-клеток являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — CD 152) [23–26] и PD-1 (programmed cell death pathway 1) [27–29]. Настоящий обзор посвящен рецептору PD-1, его лигандам PD-L1, PD-L2, и использованию их ингибиторов при ПКР. Особое внимание уделено растворимым формам PD-1 и PD-L1 (соответственно sPD-1 и sPD-L1).

В первой части обзора будут рассмотрены молекулярно-биологические свойства PD-1 и PD-L1, механизм действия сигнального пути PD-1 и его ингибиторов. Приведены известные данные о функциях растворимых форм PD-1 и PD-L1 и их значении для химиотерапии.

### Белок PD-1

Впервые PD-1 описан в 1992 году [30], а кодирующий его ген *PDCD 1* (CD 279, PD-1, PD 1, SLEB 2, hSLE 1) — в 1994-м [31]. Основная форма PD-1 — мембранный белок I типа длиной 268 аминокислот, принадлежащий к семейству CD 28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток [30].

Из мононуклеарных клеток периферической крови клонированы пять типов мРНК, порождаемых разными вариантами сплайсинга: flPD-1 (основная форма), PD-1 Deltaex2, PD-1 Deltaex3, PD-1 Deltaex2,3 и PD-1 Deltaex2,3,4 [32]. flPD-1 дает основную связанную с мембраной форму; в PD-1 Deltaex2 отсутствует второй экзон, соответствующий IgV-подобному домену; в PD-1 Deltaex3 отсутствует третий экзон, соответствующий трансмембранному домену; в PD-1 Deltaex2,3 отсутствуют оба экзона. В Deltaex2,3,4 нет также внутриклеточного домена, а в пятом экзоне появляется преждевременный стоп-кодон. Известно, что PD-1 Deltaex2, PD-1 Deltaex2,3, и PD-1 Deltaex2,3,4

неспособны связываться с лигандами [33]. Вариант, кодируемый PD-1 Deltaex3, — растворимая форма (sPD-1), она обнаруживается в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом, но не здоровых, что, видимо, свидетельствует в пользу его роли в стимуляции аутоиммунных реакций [33, 34]. PD-1 содержит внеклеточный одиночный иммуноглобулиновый домен IgV, отвечающий за связывание с PD-L1/PD-L2; трансмембранный домен (TM), «заякоряющий» белок в мембране клетки; и внутриклеточный домен с иммунорецепторным тирозиновым ингибирующим мотивом (ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) и иммунорецепторным тирозиновым мотивом-переключателем (ITSM, tyrosine-based switch motif), оба мотива посредством фосфорилирования передают сигнал, ингибирующий активацию Т-лимфоцитов (рис. 1) [34].

Известны два лиганда PD-1: PD-L1 (B 7-H1, CD 274) [42] и PD-L2 (B 7DC, CD 273) [35].

### Белок PD-L1

PD-L1 известен также как кластер дифференцировки 274 (CD 274) или гомолог B 7 I типа (B 7-H1). Название PD-L1 этот маркер получил в связи с тем, что был идентифицирован как лиганд PD-1 [36]. PD-L1 кодируется геном *CD 274*, его основная форма — трансмембранный белок I типа 290 а.о., содержащий IgC- и IgV-подобные домены, сигнальную последовательность, трансмембранный домен (TM) и внутриклеточный домен (рис. 1). PD-L1 обладает также афинностью к CD 80 — белку, находящемуся на поверхности дендритных клеток, активированных В-клеток и моноцитов и необходимому для активации и выживания Т-лимфоцитов [37, 32]. Кроме основной формы белка PD-L1, существует еще сывороточная форма PD-L1 (sPD-L1). sPD-L1 присутствует в норме у здоровых людей. С возрастом отмечено увеличение ее концентрации. Наименьшее количество sPD-L1 обнаруживалось в возрасте 3–10 лет ( $0,725 \pm 0,181$  нг/мл), наибольшее — в возрасте 51–70 лет ( $1,040 \pm 0,681$  нг/мл). По-видимому,

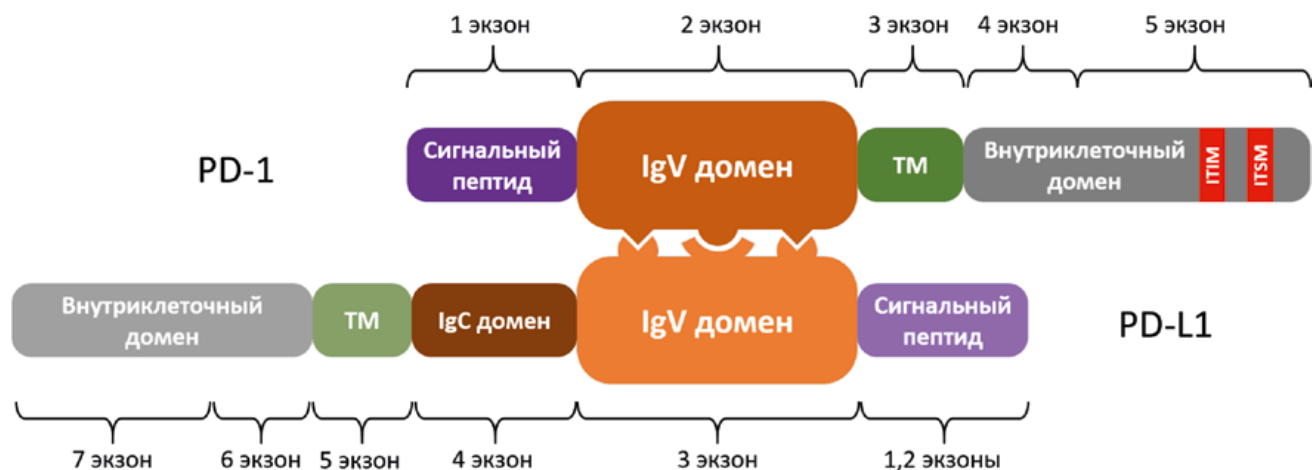


Рисунок 1. Экзон-доменная структура белков PD-1 (вверху) и PD-L1 (внизу). Показано взаимодействие между IgV-доменами обоих белков (адаптировано из [40] и [41] с использованием ресурсов [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org) и [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).

основным источником сывороточной формы PD-L1 является мембранная форма белка. Это косвенно подтверждается тем, что она обнаруживается в супернатантах mPD-L1+, но не mPD-L1-клеточных линий [38]. Для PD-L1 известна укороченная изоформа, возникающая в результате альтернативного сплайсинга, лишенная IgV-подобного домена, не может связываться с PD-1 и является внутриклеточной [39].

Основные данные по молекулярно-биологическим свойствам PD-1 и его лигандов приведены в табл. 1.

### Сигнальный путь PD-1, его роль в иммунной системе и иммунотерапии

Сигнальный путь PD-1 играет важную роль в поддержании нормального тканевого гомеостаза организма. Основная его функция заключается в регуляции клеточного иммунитета посредством подавления пролиферации активированных Т-лимфоцитов. Отсутствие PD-1 повлекло бы за собой аутоиммунную реакцию и как следствие повреждение тканей организма собственной иммунной системы. Тем не менее, не-

смотря на то, что основная функция PD-1 состоит в регуляции активированных Т-клеток, PD-1 экспрессируется также недифференцированными CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, зрелыми тимоцитами, В-клетками, NKT-клетками, естественными киллерами (NK-клетки), активированными моноцитами и частью дендритных клеток и также играет важную роль для гуморального иммунитета, а именно PD-1 может ингибировать пролиферацию В-клеток (табл. 1) [48].

Функционирование сигнального пути PD-1 опосредовано взаимодей-

Таблица 1  
Молекулярно-биологические свойства PD-1, PD-L1 и PD-L2 [60]

| Белок<br>(кодирующий его ген)             | PD-1 (PDCD1)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | PD-L1 (CD274)                                                                                                                                                                                     | PD-L2 (PDCD1L2)                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клетки, экспрессирующие белок             | Активированные и нативные Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры, NKT-клетки, некоторые миелиодные и антигенпрезентирующие клетки, Лимфоидные клетки врожденного иммунного ответа, некоторые раковые клетки                                                                                     | Антиген-презентирующие клетки (APC), Т-клетки, В-клетки, клетки коркового слоя тимуса, клетки эндотелия, островки Лангерганса, непаренхимальные клетки печени, кератиноциты, клетки ряда опухолей | Дендритные клетки, макрофаги, некоторые В-клетки, некоторые тучные клетки, клетки тимуса, некоторые раковые клетки (клетки рака пищевода, легких и почек) |
| Структура гена<br>(расположение гена)     | 5 экзонов (2-я хромосома)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 7 экзонов (9-я хромосома)                                                                                                                                                                         | 7 экзонов (9-я хромосома)                                                                                                                                 |
| Сплайс-варианты                           | 4 варианта альтернативного сплайсинга: отсутствие IgV-домена, отсутствие трансмембранного домена, отсутствие IgV и трансмембранного доменов, отсутствие IgV, трансмембранного и части внутриклеточного доменов. Отсутствие трансмембранного домена приводит к образованию растворимой формы белка | 1 вариант альтернативного сплайсинга — отсутствие IgV домена                                                                                                                                      | 3 варианта альтернативного сплайсинга — отсутствие IgV домена, отсутствие IgC домена, отсутствие IgC и трансмембранного домена                            |
| Факторы, увеличивающие транскрипцию белка | Т-клетки: Т-клеточный рецептор, рецепторы цитокинов с $\gamma$ -цепью, транскрипционные факторы FOXO1 и NFAT. В-клетки: В-клеточный рецептор                                                                                                                                                      | Цитокины IFN1, IFN2, IL-10, IL-27, фактор некроза опухолей транскрипционные фактор FOXA1                                                                                                          | IFN $\gamma$ , GM-CSF и IL-4                                                                                                                              |
| Факторы, уменьшающие транскрипцию белка   | Т-клетки: транскрипционные факторы TBET и BLIMP1                                                                                                                                                                                                                                                  | МикроРНК miR-513 и miR-200                                                                                                                                                                        | Неизвестны                                                                                                                                                |
| Ссылки                                    | [42, 43, 60, 44, 45]                                                                                                                                                                                                                                                                              | [42, 43, 46, 47]                                                                                                                                                                                  | [42, 43]                                                                                                                                                  |

ствием Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) и комплекса антигена с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), а также взаимодействием костимулирующих факторов CD80 (CD86) и CD28. Регуляторный механизм активации Т-клеток начинается с презентации на поверхности антигенпрезентирующей клетки (antigen-presenting cell, APC) антигена в виде короткого пептида, связанного с белком MHC (рис. 2). В качестве APC может выступать практически любая клетка. Комплекс антиген / MHC взаимодействует с варибельным (уникальным) участком TCR (а также белком CD8) Т-клетки и в случае если TCR образует комплекс с комплексом антиген / MHC, Т-клетка активируется, и начинается ее пролиферация (весь этот процесс носит название «прайминг»). В случае если TCR не образует комплекса с комплексом антиген/MHC, никаких других взаимодействий между клетками не происходит, и Т-клетка может взаимодействовать с другим подходящим антигеном.

В молекулярном механизме активации Т-клетки участвуют несколько сигнальных путей, главными среди которых являются сигнальные пути TCR, PI3K, PD-1, АКТ, CD28 и др. Как уже было отмечено ранее, процесс прайминга начинается с сигнального пути TCR. Белок TCR представляет собой гетеродимерный мембранный комплекс и в нормальном состоянии агрегирован с другим мембранным белком CD3. Образование комплекса TCR с антиген / MHC приводит к фосфорилированию его (TCR)  $\zeta$ -цепи, что, в свою очередь, активирует киназу ZAP-70, которая далее активирует ГТФазу RAS и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K). RAS и PI3K активируют соответственно ERK и АКТ, которые активируют транскрипционные факторы, запуская пролиферацию клеток. Сигнал от TCR, запускающий деление Т-клеток, усиливается посредством костимуляции от рецептора CD28 после его взаимодействия с CD80 и CD86 (поверхностными белками антигенпрезентирующих клеток), передача сигнала также проходит через сигнальные пути PI3K и АКТ (рис. 2) [49].

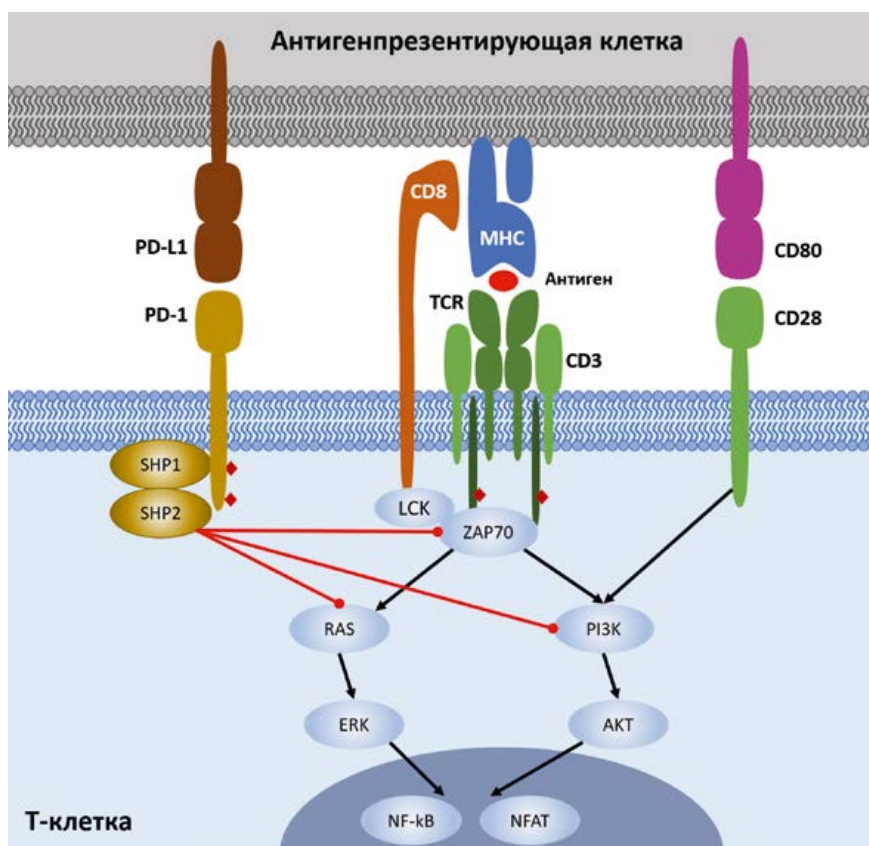


Рисунок 2. Упрощенная схема активации и супрессии Т-клеток сигнальными путями TCR и PD-1 [адаптировано из 54].

Описанный механизм регуляции активации Т-клеток является позитивным, то есть вызывает иммунную реакцию со стороны Т-клеток на антигенпрезентирующие клетки, тем самым способствуя их уничтожению. В свою очередь сигнальный путь PD-1 нивелирует иммунный ответ. Так, если антигенпрезентирующая клетка имеет на своей поверхности лиганд белка PD-1 — PD-L1 (или PD-L2), запускается активация PD-1 пути. Взаимодействие PD-1 / PD-L1 приводит к фосфорилированию тирозинового остатка на тирозиновом мотиве-переключателе ITSM PD-1. Результатом чего, по-видимому, является его связывание с тирозин-фосфатазой SHP-2 с цитоплазматическим доменом PD-1 [50]. Точный молекулярный механизм действия PD-1 неизвестен, некоторые исследования предполагают, что PD-1 димеризуется после связывания с PD-L1 [51, 52]. В таком состоянии данные тирозин-фосфатазы могут ингибировать ключевые пути передачи сигнала от TCR,

а именно PI3K, ZAP70 и RAS, что приводит к меньшей активации АКТ и ERK и, как следствие, подавлению пролиферации Т-клеток. Точный механизм антагонизма PD-1 и PI3K, ZAP70 и RAS-путей неясен [53, 54].

Регуляция экспрессии белков PD-1 и PD-L1 осуществляется несколькими способами (табл. 1). Белок PD-1 экспрессируется в Т-клетках только при их активации, и уровень его экспрессии зависит от взаимодействия TCR/MHC, если антиген исчезает — экспрессия белка также уменьшается [55, 56]. Тем не менее экспрессия PD-1 может регулироваться несколькими другими способами, такими как ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT), фактор транскрипции FOXO1, фактор транскрипции TBX21 [57, 58]. Кроме того, промоторная область гена, кодирующего PD-1, подвержена метилированию, что тоже оказывает влияние на экспрессию белка [59–61]. Существуют данные, что усиление метаболической актив-

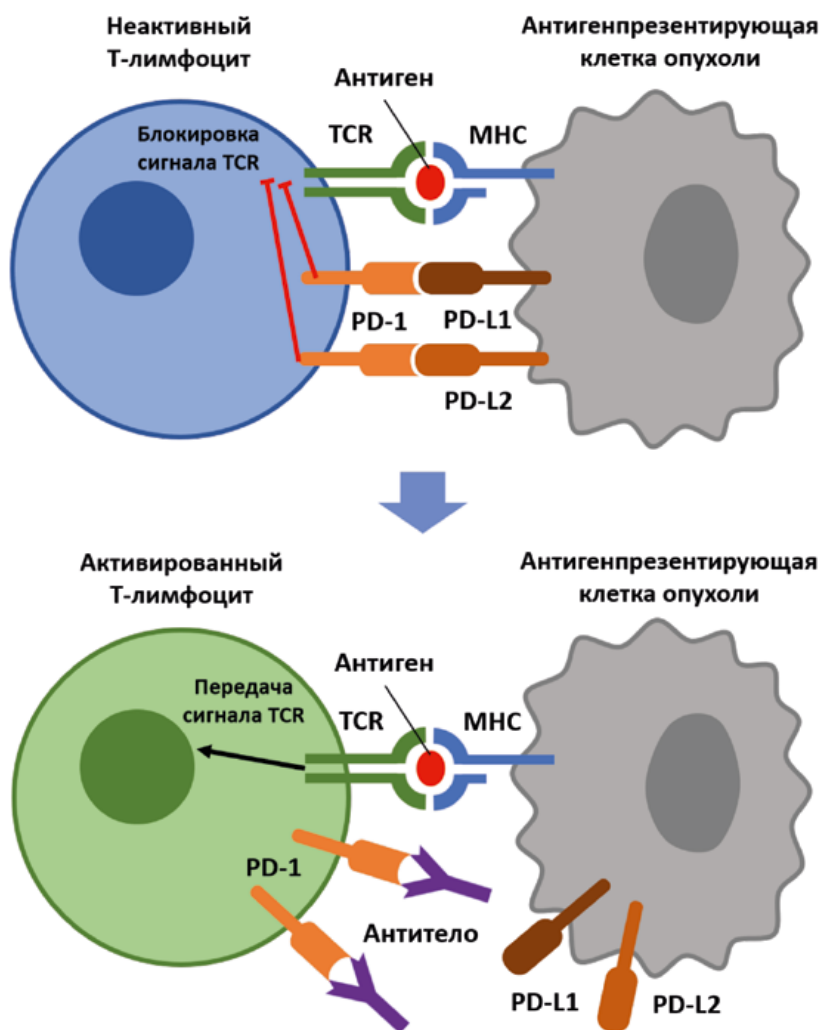


Рисунок 3. Механизм противоопухолевого действия специфичных к PD-1 антител. TCR — рецептор Т-лимфоцитов; MHC — главный комплекс гистосовместимости [77].

ности также сопровождается усилением экспрессии белка PD-1 [62–67]. По-видимому, основным внешним фактором, влияющим на экспрессию PD-1, является взаимодействие TCR / MHC [54, 68–70].

Регуляция экспрессии PD-L1 осуществляется транскрипционным фактором FOXA1, однако внешними факторами регуляции экспрессии PD-L1 являются интерфероны (IFN 1, IFN 2) [71, 72], что особенно важно, так как имеет значение в терапии опухолей.

Кроме основной функции сигнального пути PD-1 — подавления пролиферации Т-клеток, известно, что PD-1 выполняет аналогичную функцию в В-клетках. Механизм его функционирования также аналогичен механизму функционирования в Т-клетках и опосредован взаимодействием В-клеточного рецептора с антигеном [73], однако ингибирующий

эффект, оказываемый сигнальным путем PD-1, в В-клетках значительно ниже чем в Т-клетках.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что PD-1 является важнейшей контрольной точкой иммунитета. Взаимодействие PD-1 / PD-L1 подавляет эффекторную фазу Т-клеточного ответа (регулируя порог активации, ингибируя пролиферацию и стимулируя апоптоз активированных Т-клеток). Очевидно, что если антигенпрезентирующая клетка экспрессирует PD-L1 в большом количестве, то иммунная реакция для такой клетки будет подавлена. Такой способ используется опухолевыми клетками, для ускользания опухоли от иммунологического надзора [74, 75, 76]. Исходя из этого, при разрушении этого взаимодействия при помощи специфичного к PD-L1 антитела иммунная

система должна восстанавливать способность к распознаванию опухолевых клеток (рис. 3) и, соответственно, уничтожать их.

В настоящий время способ ингибирования пути PD-1 при помощи антител реализован в ряде противоопухолевых препаратов на основе антител как к рецептору PD-1 (препараты ниволумаб, пембролизумаб, AMP-514), так и к лиганду PD-L1 (препараты авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб) и с успехом применяется в терапии ПКР, меланомы, рака легкого.

Однако если опухолевые клетки не экспрессируют PD-L1, иммунотерапия с применением ингибиторов его сигнального пути не может быть реализована. Поэтому наличие в опухоли повышенной экспрессии PD-L1 является необходимым условием иммунотерапии с использованием ингибиторов сигнального пути PD-1. В то же время возникает вопрос, на сколько возрастает общий уровень белков PD-1 и PD-L1 (их растворимых форм — sPD-1 и sPD-L1) в крови. Использование sPD-1 и sPD-L1 как маркеров позволило бы не только использовать неинвазивные методы диагностики, но и обойти ограничения пункционной биопсии, связанные с гетерогенностью популяции клеток опухоли.

### Использование растворимых форм PD-1 и PD-L1 как маркеров неинвазивной диагностики для выбора терапии, оценки прогноза выживаемости при онкологических заболеваниях

Как уже было отмечено, источником sPD-1 являются варианты сплайсинга, лишенные третьего экзона соответствующего трансмембранному домену, а sPD-L1 — его мембранная форма mPD-L1. Там не менее, по-видимому, для sPD-L1 существуют альтернативные механизмы ее появления; так, активированные Т-клетки и миелоидные клетки имеют повышенный уровень mPD-L1, но не sPD-L1 [78]. Это косвенно подтверждает, что sPD-L1 происходит не от mPD-L1. В другом исследовании у пациентов с диффузными крупными В-клеточными лимфомами и почечно-клеточными карциномами не было обнаружено корреляции

между экспрессией опухолевого PD-L1 (ИГХ) и уровнем sPD-L1 (ИФА) [79, 80]. В целом неизвестно, являются sPD-1 и sPD-L1 побочным продуктом экспрессии мембранных форм или выполняют свою функцию. Результаты, посвященные исследованиям sPD-1 и sPD-L1, опубликованные к настоящему времени, суммированы в табл. 2. Интерес к sPD-1 и sPD-L1 представляет возможность их использования для прогноза исхода и назначения лечения при разных видах злокачественных новообразований.

Данные по значению sPD-1 при различных патологиях пока немногочисленны, и в большинстве из них не найдено значимых корреляций уровня данного маркера с клинико-морфологическими факторами или прогнозом заболевания. Что касается sPD-L1, то согласно публикациям, посвященным этому лиганду (14 публикаций), его предиктивное значение и характер влияния на опухолевый рост зависят от вида новообразования. В настоящее время только для НМРЛ несколькими не-

зависимыми авторами подтверждено, что для этих больных характерен более высокий уровень sPD-L1, чем в норме, и что высокий уровень sPD-L1 является неблагоприятным предиктором общей выживаемости. В целом sPD-1 и sPD-L1 пока не могут быть использованы в качестве маркеров для иммунотерапии ингибиторами сигнального пути PD-1 и основным маркером для показания к назначению ингибиторов PD-1 и PD-L1 являются их мембранные формы.

**Таблица 2**  
**Исследования клинического значения определения sPD-1 и sPD-L1 при различных онкологических заболеваниях [32]**

| Вид рака                               | Число наблюдений | Цель исследования                                                                                                                                    | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Авторы |
|----------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>sPD-1</b>                           |                  |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)    | 38               | Сравнить концентрацию sPD-1 у больных НМРЛ с мутацией EGFR до и после лечения эрлотинибом, а также ее корреляцию с исходом болезни                   | Концентрация возрастала в процессе лечения. Повышенный уровень sPD-1 во время лечения коррелировал с увеличением выживаемости без прогрессирования (PFS) (HR = 0,32; p = 0,013) и общей выживаемости (OS) (HR = 0,33; p = 0,006)                                                                                                     | [81]   |
| Плоскоклеточный рак полости рта (ПРПР) | 107              | Определить уровень sPD-1 у больных ПРПР и сравнить его с нормой                                                                                      | Различий с контрольной группой не найдено (p > 0,05)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [82]   |
| Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)            | 2903             | Определить связь sPD-1 с долговременной динамикой вирусной нагрузки гепатита С (HBV) и риском развития ГЦР                                           | Уровень sPD-1 положительно коррелировал с риском развития ГЦР. Повышенный уровень sPD-1 поддерживал высокую вирусную нагрузку в течение 4 и более лет. Высокий уровень sPD-1 и вирусной нагрузки повышает риск ГЦР в 6,29 раза                                                                                                       | [83]   |
| Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)            | 285              | У пациентов с хронической HBV инфекцией определить связь sPD-1 с переходом в иммуно-толерантную фазу и развитием ГЦР. Провести многофакторный анализ | Низкий уровень sPD-1 (с менее 1,535 нг/мл) позволяет выделить больных, находящихся в иммуно-толерантной фазе (AUC, 0,984; p < 0,001). Высокий уровень sPD-1 (более 6,058 нг/мл) позволяет выделить больных с ГЦР (AUC, 0,962; p < 0,001) и достоверно ассоциирован с их OS. Резекция ГЦР ведет к существенному снижению уровня sPD-1 | [84]   |
| Рак поджелудочной железы (РПЖ)         | 41               | Определить значение sPD-1 в качестве маркера распространенного с РПЖ и оценить корреляцию его уровня с другими показателями                          | sPD-1 не является маркером распространенного РПЖ и его неблагоприятного исхода, но может говорить о системном воспалении. У больных наблюдается положительная корреляция между уровнем sPD-1 и sPD-L1                                                                                                                                | [85]   |
| Рак шейки матки (РШМ)                  | 66               | Определить клиническую значимость sPD-1 при РШМ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии                                                          | Не было найдено различий по уровню sPD-1 между здоровыми обследуемыми, больными РШМ и больными с цервикальной неоплазией, в то время как уровень экспрессии PD-1, CD4+ и CD8+ на Т-лимфоцитах значимо возрастал при этих заболеваниях и был значимо выше для опухолей на поздних стадиях                                             | [86]   |
| Опухоли головы и шеи                   | 40               | Иммунофлуоресцентным методом оценить количество PD-1 в экзосомах и оценить корреляцию этого показателя с клиническими характеристиками больных       | Экзосомальный уровень PD-1 не коррелировал ни с какими клиническими характеристиками                                                                                                                                                                                                                                                 | [87]   |
| <b>sPD-L1</b>                          |                  |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |
| Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)    | 174              | Оценить связь между уровнем sPD-L1 и клиническими характеристиками распространенной стадии НМРЛ                                                      | Уровень sPD-L1 на распространенных стадиях НМРЛ существенно увеличен по сравнению с нормой (p < 0,001). Уровень sPD-L1 значимо коррелирует с метастазами в абдоминальной области (p = 0,004). Пациенты с более высоким уровнем sPD-L1 имеют худший прогноз, чем пациенты с низким уровнем sPD-L1 (p < 0,001)                         | [88]   |

|                                        |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |
|----------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)    | 288 | Изучить полиморфизм гена <i>PD-L1</i> 8923A/C и уровень sPD-L1 при НМРЛ                                                                                                                                                                                                                                             | У больных НМРЛ уровень sPD-L1 повышен по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ )<br>У пациентов с аденокарциномой легкого уровень sPD-L1 выше, чем у пациентов с плоскоклеточным раком ( $p < 0,01$ )<br>Ассоциаций между полиморфными вариантами гена <i>PD-L1</i> и концентрацией sPD-L1 в плазме крови не обнаружено                                                                                                               | [89] |
| Рак легкого                            | 96  | Исследовать взаимосвязь уровня sPD-L1 с клинико-морфологическим статусом, лабораторными показателями и общей выживаемостью больных                                                                                                                                                                                  | OS значительно ниже у больных с высоким уровнем sPD-L1, чем у больных с низким уровнем маркера ( $p = 0,037$ )<br>Многофакторный анализ выявил достоверную связь высокого уровня sPD-L1 с плохим прогнозом ( $HR = 1,99$ ; $p = 0,041$ )                                                                                                                                                                                            | [79] |
| Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)    | 126 | Исследовать ассоциацию между уровнем sPD-L1 в плазме и общей выживаемостью при лучевой терапии распространенного или неоперабельного НМРЛ                                                                                                                                                                           | При пороговом уровне 96,5 пг/мл выживаемость больных с низким sPD-L1 была лучше, чем у пациентов с высоким уровнем маркера (медиана 27,8 vs. 15,5 мес.; $p = 0,005$ )                                                                                                                                                                                                                                                               | [90] |
| Плоскоклеточный рак полости рта (ПРПР) | 107 | Определить уровень экспрессии sPD-L1 у больных ПРПР и сравнить его с нормой                                                                                                                                                                                                                                         | Средний уровень sPD-L1 достоверно выше у больных ПРПР чем в норме ( $p < 0,05$ )<br>Уровень sPD-L1 коррелирует с клинической стадией, степенью дифференцировки и наличием метастазов в лимфоузлах ( $p < 0,05$ )                                                                                                                                                                                                                    | [91] |
| Рак поджелудочной железы (РПЖ)         | 41  | Оценить потенциальное значение sPD-L1 в качестве маркера распространенного РПЖ и корреляцию его уровня с другими показателями                                                                                                                                                                                       | sPD-L1 не является маркером неблагоприятного исхода распространенного РПЖ, но может указывать на наличие системного воспаления: высокий уровень sPD-L1 наблюдается у пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка или значительной инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами<br>У больных наблюдается положительная корреляция между уровнем sPD-L1 и sPD-L1. Корреляции между уровнем sPD-L1 и экспрессией PD-L1 в опухоли не найдено | [85] |
| Рак шейки матки (РШМ)                  | 66  | Определить клиническую значимость sPD-L1 РШМ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии                                                                                                                                                                                                                            | Не было найдено различий по уровню sPD-L1 между здоровыми обследуемыми, больными РШМ и больными с цервикальной неоплазией                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [86] |
| Назальная NKТ-клеточная лимфома        | 40  | Проанализировать уровень sPD-L1 при этом заболевании                                                                                                                                                                                                                                                                | Уровень sPD-L1 у больных достоверно повышен по сравнению с нормой ( $p = 0,0074$ )<br>В группе с высоким уровнем sPD-L1 5-летняя выживаемость была значительно ниже, чем в группе с низким уровнем маркера ( $p = 0,0332$ )                                                                                                                                                                                                         | [92] |
| Светлоклеточный рак почки              | 172 | Проанализировать ассоциацию sPD-L1 с особенностями патологии и исходом заболевания                                                                                                                                                                                                                                  | Более высокий предоперационный уровень sPD-L1 ассоциирован с большим размером опухоли ( $p < 0,001$ ), распространенной стадией ( $p = 0,017$ ), степенью дифференцировки ( $p = 0,044$ ) и наличием некроза ( $p = 0,003$ )<br>Удвоение концентрации sPD-L1 приводит к увеличению риска смерти на 41 % ( $p = 0,010$ )                                                                                                             | [93] |
| Диффузная крупноклеточная В-лимфома    | 348 | Оценить возможную роль sPD-L1 в диагностике и прогнозе течения заболевания у вновь диагностированных и проходящих [R]-CHOP или R-high-dose терапии пациентов (рандомизированный выбор)                                                                                                                              | Пациенты с более высоким уровнем sPD-L1 имели худший прогноз 3-летней общей выживаемости (76 vs. 89%; пороговый уровень — 1,52 нг/мл; $p < 0,001$ )<br>Уровень sPD-L1 повышен в плазме (но не в сыворотке) больных по сравнению со здоровыми, и нормализуется в процессе терапии                                                                                                                                                    | [94] |
| Множественная миелома                  | 89  | Анализ уровня sPD-L1 в костномозговой жидкости пациентов через 100 дней после аутологичной трансплантации                                                                                                                                                                                                           | Группа с высоким уровнем sPD-L1 имела более короткий период хорошего ответа ( $p = 0,002$ ) и более короткую OS, чем группа с низким и нормальным уровнем маркера ( $p = 0,043$ )                                                                                                                                                                                                                                                   | [95] |
| Рак желудка                            | 80  | Оценить ассоциацию уровня sPD-L1 с клинико-морфологическими факторами и прогнозом                                                                                                                                                                                                                                   | Уровень sPD-L1 у больных значимо выше, чем у здоровых ( $p = 0,006$ ), значимо коррелирует со степенью дифференцировки опухоли ( $p = 0,026$ ) и наличием метастазов в лимфоузлах ( $p = 0,041$ )<br>У пациентов с аденокарциномой высокий уровень sPD-L1 коррелирует с лучшим прогнозом (5-летняя выживаемость 65,6 vs. 44,7%; $p = 0,028$ )                                                                                       | [96] |
| Опухоли головы и шеи                   | 40  | Определить уровень sPD-L1 в плазме крови, а также его количество в экзосомах и проанализировать корреляцию этих параметров с клиническими характеристиками больных. Сравнить влияние коинкубации с PD-L1 — богатыми и PD-L1 — бедными экзосомами на экспрессию CD 69 (раннего антигена активации) CD8+ Т-лимфоцитов | Уровень sPD-L1 в плазме не коррелирует с клиническими характеристиками больных<br>Количество PD-L1 в экзосомах коррелирует с активностью заболевания, UICC статусом и наличием метастазов в лимфоузлах ( $p = 0,0008-0,013$ )<br>Ингибирование экспрессии CD 69 происходит при коинкубации с PD-L1-богатыми, но не с PD-L1-бедными экзосомами                                                                                       | [97] |

|          |     |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |
|----------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Меланома | 100 | Идентифицировать секретируемые варианты PD-L1, сравнить их содержание в плазме больных и здоровых, определить наличие ассоциации с клиническими показателями | Содержание sPD-L1 в плазме пациентов с IV стадией меланомы, не проходивших лечение, повышено по сравнению с нормой ( $p = 0,04$ )<br>Высокий уровень sPD-L1 до лечения препаратами, блокирующими CTLA-4 или PD-1, ассоциирован с большей вероятностью прогрессирования болезни | [98] |
|----------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

## Список литературы

- Матвеев В. Б., Волкова М. И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. *Онкоурология*. 2013; 1: 28–33. DOI:10.17650/1726-9776-2013-9-1-28-33.
- Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67 (5): 913–924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710.
- Moch H. WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer: What is important for the practice? *Pathologie*. 2016; 37 (2): 127–133.
- Бежанова С. Д. Опухоли почек. Новая классификация опухолей урогенитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. *Архив патологии*. 2017; 79 (2): 48–52.
- Михайленко Д. С., Колпаков А. В., Кушлинский Н. Е. Соматические мутации — основные события канцерогенеза при светлоклеточном раке почки. *Молекулярная медицина*. 2016; 14 (4): 3–9.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
- Алексеев Б. Я., Калпинский А. С. Рак почки. Глава 18.2. *Онкология. Национальное руководство. Краткое издание* (Под рук. В. И. Чиссова и М. И. Давыдова). М.: Издательская группа «ЭОТАР-Медиа». 2017; 421–436.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. (Под ред. М. И. Давыдова и Е. М. Аксель). М.: Издательская группа РОНЦ. 2014. 226 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) (Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В.). М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. 2017. 250 с.
- Чиссов В. И., Давыдов М. И. (под ред.). *Онкология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: Издательская группа «ЭОТАР-Медиа». 2017. 624 с.
- Семков А. С., Махсон А. Н., Петерсон С. Б., Широкопад В. И. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки. *Онкоурология*. 2010; 4: 10–15. DOI:10.17650/1726-9776-2010-6-4-10-15.
- Кострицкий С. В., Широкопад В. И., Семенов Д. В., Пташников Д. А., Шупак М. Ю., Махсон А. Н., Манихас Г. М., Шестаев А. Ю., Костюк И. П., Карлов П. А., Митрофанов П. П. Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в позвоночник. *Онкоурология*. 2014; 3: 40–42. DOI:10.17650/1726-9776-2014-10-3-40-42.
- Дьяков И. Н., Зырянов С. К. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака. *Онкоурология*. 2016; 12 (4): 43–51. DOI:10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51.
- Носов Д. А., Ворошилова Е. А., Саяпина М. С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология*. 2014; 3: 12–21. DOI:10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21.
- Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., George S., Hammers H. J., Srinivas S., Tykodi S. S., Sosman J. A., Procopio G., Plimack E. R., Castellano D., Choueiri T. K., Gurney H., Donkov F., Bono P., Wagstaff J., Gaudel T. C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F. A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J. S., Xu L. A., Waxman I. M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (19): 1803–1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
- Tomita Y., Fukasawa S., Shinohara N., Kitamura H., Oya M., Eto M., Tanabe K., Kimura G., Yonese J., Yao M., Motzer R. J., Uemura H., McHenry M. B., Berghorn E., Ozono S. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol.* 2017; 47 (7): 639–646. doi: 10.1093/jcco/hyx049.
- Koshkin V. S., Rini B. I. Emerging therapeutics in refractory renal cell carcinoma. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17 (9): 1225–1232. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182987. PMID: 27112171.
- McDermott D. F., Sosman J. A., Sznol M., Masrard C., Gordon M. S., Hamid O., Powderly J. D., Infante J. R., Fassò M., Wang Y. V., Zou W., Hegde P. S., Fine G. D., Powles T. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (8): 833–842. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7421. PMID: 26755520.
- Grünwald V. Checkpoint Blockade — a New Treatment Paradigm in Renal Cell Carcinoma. *Oncol. Res. Treat.* 2016; 39 (6): 353–358. DOI: 10.1159/000446718. PMID: 27259695.
- Schmidinger M. Clinical decision-making for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr. Opin. Urol.* 2018; 28 (1): 29–34. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000456. PMID: 29045250.
- Lee J. Y., Lee H. T., Shin W., Chae J., Choi J., Kim S. H., Lim H., Won Heo T., Park K. Y., Lee Y. J., Ryu S. E., Son J. Y., Lee J. U., Heo Y. S. Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Nat Commun.* 2016; 7: 13354. doi: 10.1038/ncomms13354.
- Mataraza J. M., Gotwals P. Recent advances in immuno-oncology and its application to urological cancers. *BJU Int.* 2016; 118 (4): 506–514. DOI: 10.1111/bju.13518. PMID: 27123757.
- Callahan M. K., Wolchok J. D. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J. Leukoc. Biol.* 2013; 94 (1): 41–53. DOI: 10.1189/jlb.1212631. PMID: 23667165.
- Poprach A., Lakomy R., Büchler T. Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma. *Klin. Onkol.* 2017; 30 (Suppl. 3): 55–61. DOI: 10.14735/amko20173555. PMID: 29239194.
- Sakamuri D., Glitza I. C., Betancourt Cuelar S. L., Subbiah V., Fu S., Tsimberidou A. M., Wheeler J. J., Hong D. S., Naing A., Falchook G. S., Fanale M. A., Cabanillas M. E., Janku F. Phase 1 dose-escalation study of anti CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol. Cancer Ther.* 2017; 17 (3): 671–676. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0673. PMID: 29237802.
- Simmons D., Lang E. The Most Recent Oncologic Emergency: What Emergency Physicians Need to Know About the Potential Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cureus.* 2017; 9 (10): e1774. DOI: 10.7759/cureus.1774. PMID: 29250474.
- Румянцев А. Г., Тюляндин С. А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология*. 2016; 17 (2): 74–89.
- Ott P. A., Hodi F. S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5300–5309. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143. PMID: 24089443.
- Ross K., Jones R. J. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin. Sci. (Lond.)* 2017; 131 (21): 2627–2642. DOI: 10.1042/CS20160894. PMID: 29079639.
- Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11 (11): 3887–3895. PMID: 1396582.
- Shinohara T., Taniwaki M., Ishida Y., Kawauchi M., Honjo T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics.* 1994; 23 (3): 704–706. DOI: 10.1006/geno.1994.1562. PMID: 7851902.
- Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (57): 97671–97682. DOI: 10.18632/oncotarget.18311. [Epub ahead of print]. DOI: 10.18632/oncotarget.18311. PMID: 29228642.
- Nielsen C., Ohm-Laursen L., Barington T., Husby S., Lillevang S. T. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol.* 2005; 235 (2): 109–116.
- Bardhan K., Weaver J., Strauss L., Patsoukis N., Boussiotis V. Phosphorylation of Y248 in the ITSM of PD-1 is indicative of PD-1-mediated inhibitory function. *J. Immunol.* 2017; 198 (1 Suppl.): 154.9.
- Latchman Y., Wood C. R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A. J., Brown J. A., Nunes R., Greenfield E. A., Bourque K., Boussiotis V. A., Carter L. L., Carreno B. M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A. H., Freeman G. J. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T-cell activation. *Nat. Immunol.* 2001; 2 (3): 261–268. DOI: 10.1038/85330. PMID: 11224527.
- Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat. Med.* 1999; 5 (12): 1365–1369. DOI: 10.1038/70932. PMID: 10581077.
- Yao S., Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. *Cancer J.* 2014; 20 (4): 262–264.
- Chen Y., Wang Q., Shi B., Xu P., Hu Z., Bai L., Zhang X. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. *Cytokine.* 2011; 56 (2): 231–238.

39. He X.H., Xu L.H., Liu Y. Identification of a novel splice variant of human PD-L1 mRNA encoding an isoform-lacking IgV-like domain. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005; 26 (4): 462–468.
40. Chen J., Jiang C.C., Jin L., Zhang X.D. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (3): 409–416.
41. Du J., Qin Y., Wu Y., Zhao W., Zhai W., Qi Y., Wang C., Gao Y. The design of high affinity human PD-1 mutants by using molecular dynamics simulations (MD). *Cell. Commun. Signal.* 2018; 16 (1): 25. DOI: 10.1186/s12964-018-0239-9.
42. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 677–704.
43. Schildberg F.A., Klein S.R., Freeman G.J., Sharpe A.H. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity.* 2016; 44: 955–972.
44. Kleffel S., Posch C., Barthel S.R., Mueller H., Schlapbach C., Guenova E., Elco C.P., Lee N., Juneja V.R., Zhan Q., Lian C.G., Thomi R., Hoetzenecker W., Cozzio A., Dummer R., Mihm M.C. Jr., Flaherty K.T., Frank M.H., Murphy G.F., Sharpe A.H., Kupper T.S., Schatton T. Melanoma cell-intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth. *Cell.* 2015; 162 (6): 1242–1256.
45. Yu Y., Tsang J.C., Wang C., Clare S., Wang J., Chen X., Brandt C., Kane L., Campos L.S., Lu L., Belz G.T., McKenzie A.N., Teichmann S.A., Dougan G., Liu P. Single-cell RNA-seq identifies a PD-1hi ILC progenitor and defines its development pathway. *Nature.* 2016 Nov 3; 539 (7627): 102–106. doi: 10.1038/nature20105.
46. Karakhanova S., Bedke T., Enk A.H., Mahnke K. IL-27 renders DC immunosuppressive by induction of B7-H1. *J. Leukocyte Biol.* 2011; 89 (6): 837–845.
47. Hirahara K., Ghoreschi K., Yang X.P., Takahashi H., Laurence A., Vahedi G., Sciumè G., Hall A., Dupont C.D., Francisco L.M., Chen Q., Tanaka M., Kanno Y., Sun H.W., Sharpe A.H., Hunter C.A., O'Shea J.J. Interleukin-27 priming of T-Cells controls IL-17 production in trans via induction of the ligand PD-L1. *Immunity.* 2012 Jun 29; 36 (6): 1017–30. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.024.
48. Thibault M.L., Mamessier E., Gertner-Dardenne J., Pastor S., Just-Landi S., Xerri L., Chetaille B., Olive D. PD-1 is a novel regulator of human B-cell activation. *Int Immunol.* 2013; 25 (2): 129–137.
49. Lin J., Weiss A. T-Cell receptor signaling. *J. Cell. Sci.* 2001; 114 (Pt2): 243–244.
50. Yokosuka T., Takamatsu M., Kobayashi-Imanishi W., Hashimoto-Tane A., Azuma M., Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T-Cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (6): 1201–1217.
51. Peled M., Tocheva A.S., Sandigursky S., Nayak S., Philips E.A., Nichols K.E., Strazza M., Azoulay-Alfaguter I., Askenazi M., Neel B.G., Pelzek A.J., Ueberheide B., Mor A. Affinity purification mass spectrometry analysis of PD-1 uncovers SAP as a new checkpoint inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jan 16; 115 (3): E468–E477.
52. Horita S., Nomura Y., Sato Y., Shimamura T., Iwata S., Nomura N. High-resolution crystal structure of the therapeutic antibody pembrolizumab bound to the human PD-1. *Sci. Rep.* 2016; 13: 6: 35297. doi: 10.1038/srep35297.
53. Riella L.V., Paterson A.M., Sharpe A.H., Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (10): 2575–2587. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x. PMID: 22900886.
54. Sharpe A.H., Pauken K.E. The diverse functions of the PD-1 inhibitory pathway. *Nat. Rev. Immunol.* 2018; 18 (3): 153–167.
55. Barber D.L., Wherry E.J., Masopust D., Zhu B., Allison J.P., Sharpe A.H., Freeman G.J., Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T-Cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006; 439 (7077): 682–687.
56. Crawford A., Angelosanto J.M., Kao C., Doherty T.A., Odorizzi P.M., Barnett B.E., Wherry E.J. Molecular and transcriptional basis of CD4 T-cell dysfunction during chronic infection. *Immunity.* 2014 Feb 20; 40 (2): 289–302. doi: 10.1016/j.immuni.2014.01.005.
57. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 677–704.
58. Schildberg F.A., Klein S.R., Freeman G.J., Sharpe A.H. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity.* 2016; 44 (5): 955–972. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.002.
59. Youngblood B., Oestreich K.J., Ha S.J., Duraiswamy J., Akondy R.S., West E.E., Wei Z., Lu P., Austin J.W., Riley J.L., Boss J.M., Ahmed R. Chronic virus infection enforces demethylation of the locus that encodes PD-1 in antigen-specific CD8 (+) T-cells. *Immunity.* 2011; 35 (3): 400–12. doi: 10.1016/j.immuni.2011.06.015.
60. Pauken K.E., Sammons M.A., Odorizzi P.M., Manne S., Godec J., Khan O., Drake A.M., Chen Z., Sen D.R., Kurachi M., Barnitz R.A., Bartman C., Bengsch B., Huang A.C., Schenkel J.M., Vahedi G., Haining W.N., Berger S.L., Wherry E.J. Epigenetic stability of exhausted T-Cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science.* 2016; 354 (6316): 1160–1165.
61. Sen D.R., Kaminski J., Barnitz R.A., Kurachi M., Gerdemann U., Yates K.B., Tsao H.W., Godec J., LaFleur M.W., Brown F.D., Tonnerre P., Chung R.T., Tully D.C., Allen T.M., Frahm N., Lauer G.M., Wherry E.J., Yosef N., Haining W.N. The epigenetic landscape of T-Cell exhaustion. *Science.* 2016; 354 (6316): 1165–1169.
62. Staron M.M., Gray S.M., Marshall H.D., Parish I.A., Chen J.H., Perry C.J., Cui G., Li M., Kaech S.M. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8 (+) T-Cells during chronic infection. *Immunity.* 2014; 41 (5): 802–814. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.013.
63. Chang C.H., Curtis J.D., Maggi L.B. Jr., Faubert B., Villarino A.V., O'Sullivan D., Huang S.C., Van der Windt G.J., Blagih J., Qiu J., Weber J.D., Pearce E.J., Jones R.G., Pearce E.L. Posttranscriptional control of T-Cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell.* 2013; 153 (6): 1239–51. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.016.
64. Bengsch B., Johnson A.L., Kurachi M., Odorizzi P.M., Pauken K.E., Atanasiu J., Stelekati E., McLane L.M., Paley M.A., Delgoffe G.M., Wherry E.J. Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of CD8 (+) T-Cell Exhaustion. *Immunity.* 2016; 45 (2): 358–73. doi: 10.1016/j.immuni.2016.07.008.
65. Scharping N.E., Menk A.V., Moreci R.S., Whetstone R.D., Dadey R.E., Watkins S.C., Ferris R.L., Delgoffe G.M. The Tumor Microenvironment Represses T-Cell Mitochondrial Biogenesis to Drive Intratumoral T-Cell Metabolic Insufficiency and Dysfunction. *Immunity.* 2016; 45 (3): 701–703. doi: 10.1016/j.immuni.2016.08.009.
66. Parry R.V., Chemnitz J.M., Frauwirth K.A., Lanfranco A.R., Braunstein I., Kobayashi S.V., Linsley P.S., Thompson C.B., Riley J.L. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005; 25 (21): 9543–9553.
67. Patsoukis N., Bardhan K., Chatterjee P., Sari D., Liu B., Bell L.N., Karoly E.D., Freeman G.J., Pefkova V., Seth P., Li L., Boussiotis V.A. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat. Commun.* 2015; 6: 6692.
68. Simona S., Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T-Cells: Friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology.* 2018; 7 (1): e1364828. doi: 10.1080/2162402X.2017.1364828.
69. Rekik R., Belhadj Hmida N., Ben Hmid A., Zamali I., Kammoun N., Ben Ahmed M. PD-1 induction through TCR activation is partially regulated by endogenous TGF- $\beta$ . *Cell Mol. Immunol.* 2015; 12 (5): 648–649. doi: 10.1038/cmi.2014.104.
70. Arasanz H., Gato-Cañás M., Zuazo M., Ibañez-Vea M., Breckpot K., Kochan G., Escors D. PD-1 signal transduction pathways in T-Cells. *Oncotarget.* 2017; 8 (31): 51936–51945. 10.18632/oncotarget.17232.
71. Garcia-Diaz A., Shin D.S., Moreno B.H., Saco J., Escuin-Ordinas H., Rodriguez G.A., Zaritsky J.M., Sun L., Hugo W., Wang X., Parisi G., Saus C.P., Torrejon D.Y., Graeber T.G., Comin-Anduix B., Hu-Lieskovan S., Damiaseaux R., Lo R.S., Ribas A. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep.* 2017; 19 (6): 1189–1201. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.031.
72. Mimura K., Teh J.L., Okayama H., Shiraishi K., Kua L.F., Koh V., Smoot D.T., Ashktorab H., Oike T., Suzuki Y., Fazreen Z., Asuncion B.R., Shabbir A., Yong W.P., So J., Soong R., Kono K. PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer. *Cancer Sci.* 2018; 109 (1): 43–53. doi: 10.1111/cas.13424.
73. Okazaki T., Maeda A., Nishimura H., Kurosaki T., Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001; 98 (24): 13866–13871.
74. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышников М.А. Роль рецептора PD-1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопатология.* 2017; 4 (1): 49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684.42.
75. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12 (4): 252–264. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
76. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (4): 847–856. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983. PMID: 25695955.
77. Матвеев В.Б. Ниволумаб — новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология.* 2017; 13 (3): 18–26.
78. Frigola X., Inman B.A., Krco C.J., Liu X., Harrington S.M., Bulur P.A., Dietz A.B., Dong H., Kwon E.D. Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T-Cells. *Immunol. Lett.* 2012; 142 (1–2): 78–82. doi: 10.1016/j.imlet.2011.11.001.
79. Okuma Y., Hosomi Y., Nakahara Y., Watanabe K., Sagawa Y., Homma S. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer.* 2017; 104: 1–6.
80. Takeuchi M., Doi T., Obayashi K., Hirai A., Yoneda K., Tanaka F., Iwai Y. Soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity exists in the plasma of patients with non-small cell lung cancer. *Immunol. Lett.* 2018; 196: 155–160. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.007.
81. Sorensen S.F., Demuth C., Weber B., Sorensen B.S., Meldgaard P. Increase in soluble PD-1 is associated with prolonged survival in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer.* 2016; 100: 77–84.
82. Zhang J., Gao J., Li Y., Nie J., Dai L., Hu W., Chen X., Han J., Ma X., Tian G., Wu D., Shen L., Fang J. Circulating PD-L1 in NSCLC patients

- and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac. Cancer*. 2015; 6 (4): 534–538. DOI: 10.1111/1759-7714.12247.
83. Cheng H. Y., Kang P. J., Chuang Y. H., Wang Y. H., Jan M. C., Wu C. F., Lin C. L., Liu C. J., Liaw Y. F., Lin S. M., Chen P. J., Lee S. D., Yu M. W. Circulating programmed death-1 as a marker for sustained high hepatitis B viral load and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e95870. DOI: 10.1371/journal.pone.0095870.
  84. Li N., Zhou Z., Li F., Sang J., Han Q., Lv Y., Zhao W., Li C., Liu Z. Circulating soluble programmed death-1 levels may differentiate immune-tolerant phase from other phases and hepatocellular carcinoma from other clinical diseases in chronic hepatitis B virus infection. *Oncotarget*. 2017; 8 (28): 46020–46033. DOI: 10.18632/oncotarget.17546.
  85. Kruger S., Legenstein M. L., Rösken V., Haas M., Modest D. P., Westphalen C. B., Ormanns S., Kirchner T., Heinemann V., Holdenrieder S., Boeck S. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology*. 2017; 6 (5): e1310358. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1310358.
  86. Zhang Y., Zhu W., Zhang X., Qu Q., Zhang L. Expression and clinical significance of programmed death-1 on lymphocytes and programmed death ligand-1 on monocytes in the peripheral blood of patients with cervical cancer. *Oncol. Lett*. 2017; 14(6):7225–7231. doi: 10.3892/ol.2017.7105.
  87. Theodoraki M. N., Yemini S. S., Hoffmann T. K., Gooding W. E., Whiteside T. L. Clinical Significance of PD-L1+ Exosomes in Plasma of Head and Neck Cancer Patients. *Clin. Cancer Res*. 2018; 24 (4): 896–905. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
  88. Zhang J., Gao J., Li Y., Nie J., Dai L., Hu W., Chen X., Han J., Ma X., Tian G., Wu D., Shen L., Fang J. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac. Cancer*. 2015; 6(4):534–538. doi: 10.1111/1759-7714.12247.
  89. Cheng H. Y., Kang P. J., Chuang Y. H., Wang Y. H., Jan M. C., Wu C. F., Lin C. L., Liu C. J., Liaw Y. F., Lin S. M., Chen P. J., Lee S. D., Yu M. W. Circulating programmed death-1 as a marker for sustained high hepatitis B viral load and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e95870. DOI: 10.1371/journal.pone.0095870.
  90. Zhao J., Zhang P., Wang J., Xi Q., Zhao X., Ji M., Hu G. Plasma levels of soluble programmed death ligand-1 may be associated with overall survival in nonsmall cell lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (7): e6102. DOI: 10.1097/MD.00000000000006102.
  91. Zhang P., Ouyang S., Wang J., Huang Z., Wang J., Liao L. Levels of programmed death-1 and programmed death ligand-1 in the peripheral blood of patients with oral squamous cell carcinoma and its clinical implications. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2015; 33 (5): 529–533.
  92. Nagato T., Ohkuri T., Ohara K., Hirata Y., Kishibe K., Komabayashi Y., Ueda S., Takahara M., Kumai T., Ishibashi K., Kosaka A., Aoki N., Oikawa K., Uno Y., Akiyama N., Sado M., Takei H., Celis E., Harabuchi Y., Kobayashi H. Programmed death-ligand 1 and its soluble form are highly expressed in nasal natural killer/T-cell lymphoma: a potential rationale for immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2017; 66 (7): 877–890.
  93. Frigola X., Inman B. A., Lohse C. M., Krco C. J., Chevillat J. C., Thompson R. H., Leibovich B., Blute M. L., Dong H., Kwon E. D. Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2011; 17 (7): 1915–1923.
  94. Rossille D., Gressier M., Damotte D., Mautcourt-Boulch D., Pangault C., Semana G., Le Gouill S., Haïoun C., Tarte K., Lamy T., Milpied N., Fest T., Damaj G. and Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang, and Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-Cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia*. 2014; 28 (12): 2367–2375.
  95. Huang S. Y., Lin H. H., Lin C. W., Li C. C., Yao M., Tang J. L., Hou H. A., Tsay W., Chou S. J., Cheng C. L., Tien H. F. Soluble PD-L1: A biomarker to predict progression of autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016; 7 (38): 62490–62502. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11519>.
  96. Zheng Z., Bu Z., Liu X., Zhang L., Li Z., Wu A., Wu X., Cheng X., Xing X., Du H., Wang X., Hu Y., Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin. J. Cancer. Res*. 2014; 26 (1): 104–111.
  97. Theodoraki M. N., Yemini S. S., Hoffmann T. K., Gooding W. E., Whiteside T. L. Clinical Significance of PD-L1+ Exosomes in Plasma of Head and Neck Cancer Patients. *Clin. Cancer Res*. 2018; 24 (4): 896–905. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
  98. Zhou J., Mahoney K. M., Giobbie-Hurder A., Zhao F., Lee S., Liao X., Rodig S., Li J., Wu X., Butterfield L. H., Plesche M., Manos M. P., Eastman L. M., Dranoff G., Freeman G. J., Hodi F. S. Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol. Res*. 2017; 5 (6): 480–492. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0329.

Продолжение читайте в следующем номере «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия»





# 14–16 ноября 2018

(3532) 67-11-02  
45-31-31



III Специализированная выставка

## Медицина

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

- ♦ Медицинская техника и оборудование,
- ♦ Инструмент,
- ♦ Медицинские и оздоровительные центры,
- ♦ Специализированная литература,
- ♦ IT-технологии в области медицины
- ♦ Одежда,
- ♦ и др.



7 галерея  
зал «Неплюев»  
Шарлыкское шоссе, 1/2

## ООО «УралЭкспо»

uralexpo@yandex.ru, www.uralexpo.ru

# Результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка

Е. В. Ястребова, аспирантка<sup>2</sup>

А. Г. Котельников, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы<sup>1</sup>

Ю. И. Патютко, д.м.н., проф., г.н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы<sup>1</sup>

С. Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии лечебного факультета<sup>2</sup>

Е. А. Мороз, к.м.н., с.н.с. отделения патологической анатомии опухолей человека<sup>1</sup>

И. С. Базин, д.м.н., в.н.с. отделения клинической онкологии и химиотерапии<sup>1</sup>

Н. Е. Кудашкин, к.м.н., н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

## Results of surgical treatment of patients with Papilla Vateri cancer

E. V. Yastrebova, A. G. Kotel'nikov, Yu. I. Patyutko, S. B. Polikarpova, E. A. Moroz, I. S. Bazin, N. E. Kudashkin

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

### Резюме

**Цель.** Улучшение результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка. **Материалы и методы.** Проанализированы 253 больных раком Фатерова сосочка. У 6 пациентов опухоль была нейроэндокринной, в связи с чем они были исключены из исследования. Хирургическое лечение проведено 206 (81 %) пациентам, комбинированное — 47 (19 %). 142 пациентам выполнен пересмотр биопсийного материала и проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, по результатам которого в 50 % случаев опухоль имела интестинальный тип (ИТ), в 45,8 % — панкреато-билиарный тип (ПБТ) и в 4,2 % опухоль была нейроэндокринной. Проведены однофакторный и многофакторный анализы выживаемости в зависимости от демографических, патоморфологических и клинических характеристик. **Результаты.** Независимую роль показали семь факторов: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах, продолжительность операции, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вид соустья с культи поджелудочной железой (с желудком или кишкой), метод лечения (хирургическое, комбинированное). Причем отдаленная выживаемость достоверно ухудшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза. При ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (трехлетняя —  $65 \pm 15\%$ , медиана 37 месяцев), достоверно превышающие таковые ( $49 \pm 8\%$  и 35 месяцев) после хирургического лечения, в то время как при ИТ различий в выживаемости не было. **Выводы.** ПБТ рака БДС характеризуется худшей выживаемостью по сравнению с ИТ. Адъювантная химиотерапия у больных ПБТ рака БДС улучшает выживаемость.

**Ключевые слова:** большой дуоденальный сосочек, интестинальный тип, панкреато-билиарный тип, патоморфологический тип опухоли, гастропанкреатодуоденальная резекция, комбинированное лечение, адъювантная химиотерапия, выживаемость, факторы прогноза.

### Summary

**Goal.** To improve results of surgical treatment of patients with Papilla Vateri cancer. **Materials and methods.** 253 patients with Papilla Vateri cancer were identified between years 1976 and 2017 at the Surgical Department of Pancreas and Liver Cancer of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin in Moscow, Russia. **Results.** Multivariate analysis with Cox regression model revealed that 7 factors were independently associated to a longer overall survival, which included intestinal pathomorphological type of the tumor, tumor size  $\leq 2$  cm, no lymph node involvement, time of operation  $\leq 270$  min., no pancreatic stump complications, pancreaticogastrostomy vs. pancreatocjejuno-stomy, method of treatment (combined treatment vs. surgery alone). The increase of amount of prognostic factors leads to a shorter overall survival. The combined treatment of patients with pancreato-biliary type of Papilla Vateri cancer results in better survival comparing to surgery alone (3-year survival  $65 \pm 15\%$  vs.  $49 \pm 8\%$ , median 37 vs. 35 months respectively;  $p = 0.006$ ), while patients with intestinal type of cancer showed no difference in these groups. **Conclusions.** Pancreato-biliary type of cancer is associated with poorer survival comparing to intestinal type. The combined treatment with adjuvant chemotherapy in patient with pancreato-biliary type of cancer improves overall survival.

**Key words:** major duodenal papilla, intestinal type, pancreato-biliary type, pathological type of tumor, gastropancreatoduodenal resection, combined treatment, adjuvant chemotherapy, survival, prognostic factors.

## Введение

Рак фатерова или большого дуоденального сосочка (БДС) является относительно редкой опухолью, составляя лишь 0,2–2,0 % больных раком органов желудочно-кишечного тракта и примерно 6–20 % больных всеми так называемыми периампуллярными злокачественными опухо-

лями. В России ежегодно выявляются 5–6 заболевших на 1 млн человек [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Место происхождения аденокарцином большого дуоденального сосочка (БДС) — в эпителии слизистой двенадцатиперстной кишки, покрывающей сосочек, или в эпи-

телии слизистой оболочки общего желчного и главного панкреатического протока на уровне стенки кишки или их внутрикишечной части — определяет два гистоморфологических типа аденокарцином: интестинальный (кишечный) и панкреатобилиарный (поджелудочно-

желчный) тип. Каждый из гистоморфологических типов рака БДС имеет характерные иммунофенотипические проявления: для интестинального типа (ИТ) характерна экспрессия CK20, MUC 2, CDX2, V-catenin; для панкреатобилиарного типа (ПБТ) характерна экспрессия CK7, MUC 1 и нехарактерна экспрессия CK20 и MUC 2 [3, 8, 9].

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БДС является панкреатодуоденальная резекция [10, 11].

К настоящему времени нет убедительных данных, свидетельствующих о достаточной эффективности адъювантной химиолучевой терапии при раке БДС. Преобладание в структуре рецидива заболевания отдаленных метастазов в печени, легких и канцероматоза брюшины заставило отказаться от лучевой терапии в составе адъювантного лечения. Результаты исследований адъювантной химиотерапии противоречивы. Так, T. S. Schiergens et al. (2015) показан достоверный прирост выживаемости в группе адъювантной химиотерапии гемцитабином среди больных ПБТ рака БДС и ухудшение показателей выживаемости среди больных ИТ рака БДС. Неоднозначные данные по этому вопросу получены в рандомизированных исследованиях ESPAC-3 и в Японии [3, 12]. В исследовании O. Colussi et al. (2015) адъювантная монокимиотерапия гемцитабином, а также комбинированная химиотерапия на основе гемцитабина или оксалиплатина сопровождалась более низкими показателями общей и безрецидивной пятилетней выживаемости (59,2 и 44,7%) по сравнению с группой только хирургического лечения — 75,1 и 50,8%. Примечательно, что в рандомизированных исследованиях по оценке эффективности адъювантного лечения исследуемая группа — это больные так называемым периапулярным раком, то есть разнородная группа, включающая больных раком различных локализаций, в том числе головки поджелудочной железы, что, конечно, снижает ценность этих исследований [3, 12, 13].

Таким образом, на настоящий момент очевидно, что рак БДС — это гетерогенная по своим патоморфологическим, включая иммунофенотипические, проявлениям опухоль. Можно выделить как минимум два типа рака: интестинальный и панкреатобилиарный. Тем не менее иммунофенотипирование этих опухолей пока не доказало своего прогностического значения. Большинство патоморфологических и клинических факторов прогноза оцениваются неоднозначно, а в ряде случаев противоречиво. Таким образом, особую остроту сейчас приобретает вопрос о целесообразности адъювантного лечения.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка.

#### Материалы и методы

Материалом для исследования послужил анализ клинико-патологического материала 253 больных резектабельным раком большого дуоденального сосочка, находившихся на лечении в хирургическом отделении № 7 опухолей печени и поджелудочной железы НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с 1976 по 2017 год в возрасте от 20 до 79 лет (медиана — 58 лет). Количество мужчин и женщин было примерно одинаковым: 51 и 49% соответственно. Аденокарцинома встречалась у 244 больных (96,4%), у 1 (0,4%) была муцинозная аденокарцинома, у 2 (0,8%) — смешанная опухоль и у 6 пациентов (2,4%) опухоль имела строение нейроэндокринной. Наиболее часто в нашем исследовании встречались больные со II стадией — 36,8%, на втором месте — больные с I (33,2%) стадией, больных с III и IV стадиями заболевания было 23,3 и 6,7% соответственно. В течение пяти лет удалось проследить 185 (75%) пациентов, трех лет — 204 (83%), одного года — 222 (90%).

Хирургическое лечение было проведено 206 (81%) пациентам, комбинированное — 47 (19%).

Для пересмотра и проведения ИГХ-исследования был доступен биопсийный материал 142 боль-

ных. Изначально тип опухоли БДС был определен с использованием световой микроскопии. В сомнительных случаях было выполнено ИГХ-исследование с использованием следующих маркеров: CK7, CK20, V-catenin, CDX2, MUC 1 и MUC 2. Опухоль была отнесена к интестинальному типу, если наблюдалась более или менее выраженная экспрессия CK20, V-catenin, CDX2, MUC 2, в меньшей степени MUC 1. Для панкреато-билиарного — CK7, MUC 1. Для ПБТ экспрессия CK20 и MUC 2 не характерна. При проведении ИГХ-исследования в сомнительных случаях у 9 пациентов, у которых при световой микроскопии был определен интестинальный тип опухоли, 5 пациентам был выставлен панкреато-билиарный тип, в то время как у всех 15 пациентов с панкреато-билиарным типом после ИГХ-исследования панкреато-билиарный тип опухоли был подтвержден. Больных с интестинальным типом опухоли было несколько больше, чем с панкреато-билиарным: 50% (71 наблюдение) и 45,8% (65 наблюдений) соответственно. В 4,2% (6 наблюдений) опухоли имели нейроэндокринную природу, которые в данный анализ не были включены. 9 из 136 больных умерли в раннем послеоперационном периоде и были исключены из анализа. Оставшиеся 127 больных были разделены на два типа: интестинальный (65 человек) и панкреато-билиарный (62 человека). Внутри каждого типа пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с хирургическим и комбинированным методами лечения.

В табл. 1 представлены схемы химиотерапии у 44 из 47 пациентов с интестинальным и панкреато-билиарными типами рака БДС. У одного пациента не был определен тип рака БДС в связи с отсутствием гистобиопсийного материала, у одного опухоль была нейроэндокринной и у одного — смешанной адено-нейроэндокринной. В последние пять лет адъювантная химиотерапия назначалась всем пациентам раком БДС независимо от стадии опухолевого процесса.

**Таблица 1**  
Распределение больных по схемам химиотерапии в зависимости от гистологического типа опухоли

| Схема химиотерапии | Гистологический тип опухоли |                             |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                    | Кишечный, n = 23            | Панкреато-билиарный, n = 21 |
| Гемзар             | 0                           | 1 (4,8%)                    |
| XELOX              | 10 (43,5%)                  | 6 (28,6%)                   |
| GemOx              | 4 (17,4%)                   | 6 (28,6%)                   |
| Кселода            | 8 (34,8%)                   | 5 (23,8%)                   |
| GemCap             | 1 (4,3%)                    | 3 (14,3%)                   |

**Таблица 2**  
Общая выживаемость больных раком БДС (n = 247)

| 1-летняя | 2-летняя | 3-летняя | 4-летняя | 5-летняя | Медиана |
|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 82 ± 3%  | 64 ± 3%  | 54 ± 3%  | 50 ± 4%  | 44 ± 4%  | 44 мес. |

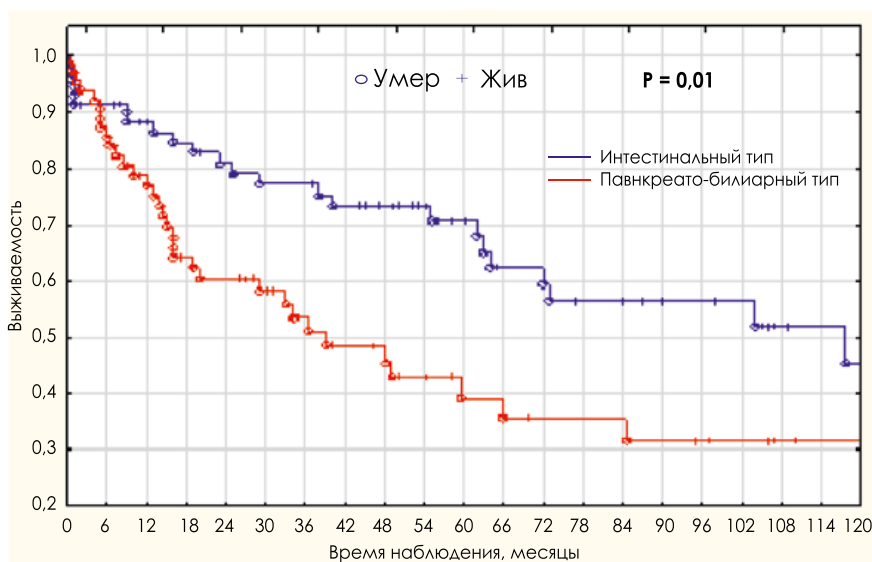


Рисунок 1. Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от патоморфологического типа опухоли.

В группе больных кишечным типом рака БДС в качестве адъювантной химиотерапии чаще использовалась схема химиотерапии с Капецитабином и Оксалиплатином. В группе панкреато-билиарного типа — гемзарсодержащие и капецитабинсодержащие схемы использовались одинаково часто. Обращает внимание, что комбинированная химиотерапия преобладала как при кишечном (65%), так и при ПБТ (71%). Всем больным были проведены шесть циклов химиотерапии.

Рассмотрены отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка в зависимости от демографических, патоморфологических и клинических характеристик. Проведены однофакторный и многофакторный анализы.

## Результаты

В табл. 2 представлены данные об общей выживаемости 247 больных экзокринным раком большого дуоденального сосочка, перенесших хирургическое лечение.

Как видно из таблицы, пятилетняя выживаемость больных, перенесших хирургическое лечение, составила 44 ± 4%. Медиана — 44 месяца. Максимальная продолжительность жизни составила 299 месяцев (24 года и 11 месяцев).

Из демографических характеристик лишь мужской пол статистически значимо улучшал показатели выживаемости у больных раком БДС, перенесших хирургическое лечение. Показатели выживаемости у мужчин статистически достоверно

выше, чем у женщин, с пятилетней выживаемостью — 50 ± 5 и 36 ± 5% и медианой 60 месяцев и 30 месяцев соответственно (p = 0,022). Возраст больного на момент операции не оказал статистически значимого влияния на отдаленную выживаемость.

Из 10 патоморфологических характеристик статистически достоверно влияли на отдаленную выживаемость патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, критерии Т, N, М и стадия заболевания.

Общая выживаемость 136 больных разными типами экзокринного рака БДС, как наиболее значимого патоморфологического критерия, представлена на рис. 1. При анализе общей выживаемости была получена статистически достоверная разница в выживаемости больных кишечным и панкреато-билиарным типами рака БДС, составив соответственно: однолетняя — 88 ± 4 и 77 ± 5%, трехлетняя — 76 ± 6 и 51 ± 7% и пятилетняя — 69 ± 7 и 39 ± 8%. Медиана — 110 месяцев и 37 месяцев. Таким образом, выживаемость больных кишечным типом рака БДС статистически достоверно выше по сравнению с больными панкреато-билиарным типом рака БДС на всем сроке наблюдения.

Степень дифференцировки опухоли, ретроперитонеальная и периневральная инвазия не показали статистически значимого влияния на показатели общей выживаемости в данном исследовании.

При однофакторном анализе клинических данных статистически достоверно улучшают общую выживаемость: интраоперационная кровопотеря меньше или равная 1200 мл, время операции меньше или равное 270 минутам, отсутствие осложнений в раннем послеоперационном периоде, особенно со стороны культи поджелудочной железы, наличие адъювантной химиотерапии у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС. Желтуха в предоперационном периоде, вариант билиарной декомпрессии, а также характер операции не оказали влияния на отдаленную выживаемость.

Проведение адъювантной химиотерапии у пациентов интестинальным типом рака БДС также не демонстрирует достоверного прироста выживаемости.

На рис. 2 представлены данные о продолжительности жизни больных раком БДС, которым было проведено хирургическое и комбинированное лечение (хирургическое + химиотерапия).

Как видно из представленных данных, при проведении комбинированного лечения показатели общей выживаемости статистически достоверно выше по сравнению с хирургическим методом лечения, составив: однолетняя —  $97 \pm 3\%$  и  $88 \pm 3\%$ , пятилетняя —  $51 \pm 14\%$  и  $46 \pm 4\%$ , медиана — 60 и 52 месяца соответственно.

Данные об общей выживаемости после хирургического и комбинированного лечения в зависимости от типа опухоли представлены в табл. 3 и 4.

Несмотря на то что показатели общей выживаемости, за исключением показателя пятилетней выживаемости, среди больных интестинальным типом рака БДС в группе с комбинированным лечением несколько выше по сравнению с таковым после хирургического лечения, статистически достоверной разницы достигнуто не было ( $p = 0,081$ ).

При анализе общей выживаемости у пациентов панкреато-билиарным типом рака БДС была достигнута статистически значимая разница в выживаемости ( $p = 0,006$ ) между группой комбинированного и хирургического лечения: однолетняя —  $100$  и  $73 \pm 7\%$ , трехлетняя —  $65 \pm 15$  и  $49 \pm 8\%$ , медиана — 37 и 35 месяцев. В связи с тем, что проведение комбинированного лечения было начато в последние годы, показателей четырех- и пятилетней выживаемости в группе комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией пока нет.

В табл. 5 представлены данные о демографических, патоморфологических и клинических факторах, влияющих на отдаленную выживаемость как в однофакторном, так и в многофакторном анализе.

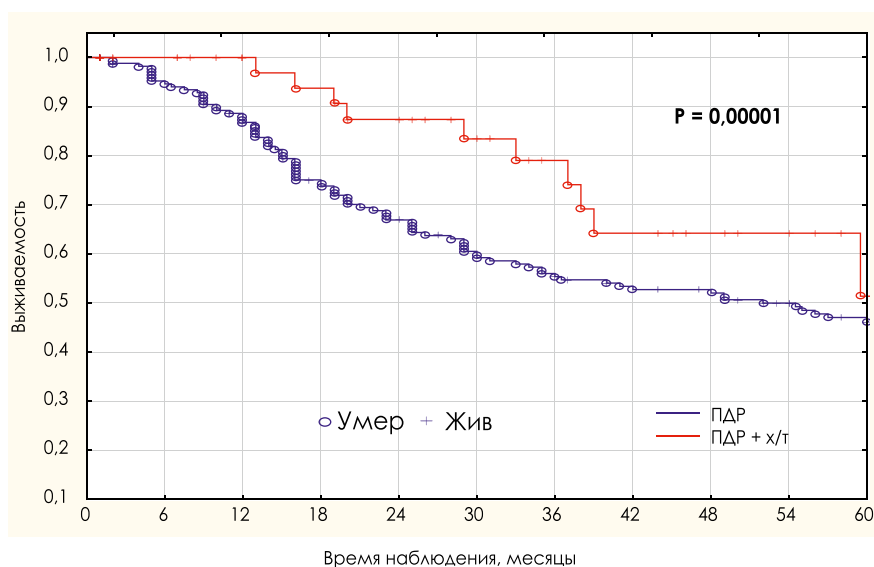


Рисунок 2. Общая выживаемость больных раком БДС в зависимости от метода лечения.

**Таблица 3**  
Общая выживаемость больных интестинальным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

| Метод лечения     | Общая выживаемость, % |          |          |          |          |               | P     |
|-------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|---------------|-------|
|                   | 1-летняя              | 2-летняя | 3-летняя | 4-летняя | 5-летняя | Медиана       |       |
| ПДР, n = 43       | 92 ± 5%               | 83 ± 6%  | 78 ± 7%  | 74 ± 7%  | 71 ± 8%  | Не достигнута | 0,081 |
| ПДР + х/т, n = 22 | 100%                  | 100%     | 85 ± 10% | 85 ± 10% | 63 ± 20% | 69 мес.       |       |

**Таблица 4**  
Общая выживаемость больных панкреато-билиарным типом рака БДС в зависимости от метода лечения

| Метод лечения     | Общая выживаемость, % |          |          |          |          |         | P     |
|-------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|---------|-------|
|                   | 1-летняя              | 2-летняя | 3-летняя | 4-летняя | 5-летняя | Медиана |       |
| ПДР, n = 41       | 73 ± 7%               | 57 ± 8%  | 49 ± 8%  | 46 ± 8%  | 37 ± 8%  | 35 мес. | 0,006 |
| ПДР + х/т, n = 21 | 100%                  | 79 ± 11% | 65 ± 15% | —        | —        | 37 мес. |       |

При многофакторном анализе семь факторов показали свою независимую роль: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах, продолжительность операции, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вид соустья с культи поджелудочной железой (с желудком или кишкой), метод лечения (хирургическое или комбинированное). Причем отдаленная выживаемость достоверно ухудшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза. Выявлена статистически достоверная разница между пациентами с 1, 2–3 и 4–5 факторами. В то время как статистически достоверной разницы между пациентами

с 2 и 3 факторами и с 4 и 5 факторами выявлено не было (табл. 6). В зависимости от количества негативных независимых факторов (от 1 до 5) пятилетняя выживаемость составила  $78 \pm 10\%$ ,  $50 \pm 6\%$ ,  $46 \pm 6\%$ ,  $24 \pm 7\%$ ,  $10 \pm 8\%$  соответственно.

### Обсуждение

По данным литературы, показатели общей пятилетней выживаемости больных после хирургического лечения колеблются в очень широких пределах — 24–68%, медиана общей продолжительности жизни — 22–55 месяцев. Среди факторов, определяющих отдаленный прогноз оперированных больных, рассматриваются следующие: возраст, общее состояние больного,

**Таблица 5**  
**Факторы отдаленного прогноза больных раком БДС**

| Факторы                                                                  | Однофакторный анализ (p) | Многофакторный анализ (p) |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Демографические                                                          |                          |                           |
| Пол                                                                      | 0,022                    | 0,154                     |
| Возраст (до 70 лет : более 70 лет)                                       | 0,181                    | -                         |
| Патоморфологические                                                      |                          |                           |
| Патоморфологический тип опухоли (интестинальный или панкреато-билиарный) | 0,011                    | 0,005                     |
| Размер опухоли менее 2 / 2–4 см                                          | 0,021                    | 0,031                     |
| T-категория опухоли                                                      | 0,052                    | 0,623                     |
| Метастазы в регионарных лимфоузлах                                       | 0,007                    | 0,009                     |
| Отдаленные метастазы (M)                                                 | 0,024                    | 0,622                     |
| Степень дифференцировки (G1/G2 : G3/G разная)                            | 0,563                    | -                         |
| Стадия заболевания                                                       |                          |                           |
| IA/IB : IIA/IIB/III                                                      | 0,022                    | 0,884                     |
| IA/IB : IV                                                               | 0,021                    | 0,911                     |
| IIA/IIB/III : IV                                                         | 0,231                    | -                         |
| Ретроперитонеальная инвазия                                              | 0,452                    | -                         |
| Перинеуральная инвазия                                                   | 0,052                    | 0,211                     |
| R0 : R1/R2                                                               | > 0,05                   | -                         |
| Клинические                                                              |                          |                           |
| Синдром механической желтухи                                             | 0,131                    | -                         |
| Характер операции (ст. ГПДР : расш. ГПДР)                                | 0,172                    | -                         |
| Объем кровопотери ( $\leq 1200$ / $> 1200$ )                             | 0,041                    | 0,832                     |
| Продолжительность операции ( $\leq 270$ мин. / $> 270$ мин.)             | 0,00003                  | 0,031                     |
| Осложнения в раннем послеоперационном периоде                            | 0,021                    | 0,783                     |
| Осложнения со стороны культи поджелудочной железы                        | 0,022                    | 0,041                     |
| Метод лечения (хирургическое : комбинированное)                          | 0,00001                  | 0,031                     |
| Вид соустья с культи поджелудочной железы (с желудком : с кишкой)        | 0,0002                   | 0,0009                    |

размеры первичной опухоли, градации T3/4 первичной опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, стадия заболевания, сосудистая инвазия, включая инвазию лимфатических сосудов, степень дифференцировки опухоли, гистоморфологический тип рака, экспрессия PTEN (ген-супрессор опухоли) и других иммуногистохимических маркеров, характер операции (ПДР или папилэктоми), наличие резидуальной опухоли (R), дооперационный уровень СА-19.9 в крови, наличие тяжелых

послеоперационных осложнений, послеоперационные панкреатические свищи, интраоперационная гемотранфузия, периоперационное противоопухолевое лечение [1, 2, 3, 4, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

В нашем исследовании пятилетняя выживаемость составила при кишечном типе  $69 \pm 7\%$ , а при панкреато-билиарном —  $39 \pm 8\%$ , с медианами 110 и 37 месяцев соответственно. Такое агрессивное течение при панкреато-билиарном типе рака БДС заставило искать дополнительные возможности лечения,

в частности, применение адъювантной химиотерапии. Было доказано, что применение адъювантной химиотерапии достоверно улучшает показатели отдаленной выживаемости как в однофакторном, так и многофакторном анализе. При комбинированном методе лечения пятилетняя выживаемость составила  $51 \pm 14\%$  с медианой 60 месяцев против  $46 \pm 4\%$  с медианой 52 месяца при хирургическом лечении. При сравнении выживаемости отдельно для ИТ и ПБТ рака БДС было показано, что при ИТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей пятилетней выживаемости и медианы, достоверно не отличающиеся от таковых после хирургического лечения ( $63 \pm 20\%$ , 69 месяцев против  $71 \pm 8\%$ , медиана не достигнута). В то время как при ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (трехлетняя —  $65 \pm 15\%$ , медиана — 37 месяцев), достоверно превышающие таковые ( $49 \pm 8\%$  и 35 месяцев) после хирургического лечения.

Были осуществлены однофакторный и многофакторный анализы демографических, патоморфологических и клинических факторов, могущих потенциально повлиять на отдаленную выживаемость. При многофакторном анализе отрицательную прогностическую роль продемонстрировали следующие факторы: панкреато-билиарный тип опухоли, размер опухоли более 2 см по сравнению с размером менее 2 см, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, время операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, вариант соустья ПЖ с кишкой и отсутствие адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС.

**Таблица 6**  
**Показатели критерия P в сравниваемых группах в зависимости от количества независимых неблагоприятных факторов прогноза**

| Группы в зависимости от количества неблагоприятных факторов | 1 : 2 | 1 : 3 | 1 : 4   | 1 : 5   | 2 : 3 | 2 : 4 | 2 : 5 | 3 : 4 | 3 : 5 | 4 : 5 |
|-------------------------------------------------------------|-------|-------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| P                                                           | 0,03  | 0,01  | 0,00004 | 0,00005 | 0,44  | 0,003 | 0,004 | 0,009 | 0,006 | 0,20  |

Общая пятилетняя выживаемость была статистически достоверно выше при наличии одного фактора неблагоприятного прогноза по сравнению с 2–3 факторами, составив  $78 \pm 10\%$  против  $50 \pm 6$  и  $46 \pm 6\%$  соответственно, и при 2–3 факторах по сравнению с 4–5 факторами, при которых пятилетняя выживаемость была еще ниже и составила  $24 \pm 7$  и  $10 \pm 8\%$  соответственно.

## Заключение

Хирургическое лечение больных ПБТ рака БДС вне зависимости от адъювантной химиотерапии характеризуется достоверно худшими показателями общей пятилетней выживаемости и медианой общей выживаемости по сравнению с аналогичными показателями при ИТ рака БДС. При ИТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей пятилетней выживаемости и медианы, достоверно не отличающиеся от таковых после хирургического лечения. При ПБТ рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (трехлетняя —  $65 \pm 15\%$ , медиана — 37 месяцев), достоверно превышающие таковые ( $49 \pm 8\%$  и 35 месяцев) после хирургического лечения. Независимое значение подтверждено для следующих факторов отдаленного прогноза при раке БДС: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, продолжительность операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культи поджелудочной железы, наличие адъювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС, тип панкреатического соустья. Отдаленная выживаемость достоверно уменьшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза.

## Список литературы

1. Schiorgens T. S., Reu S., Neumann J., Renz B. W., Niess H., Boeck S., Heinemann V., Bruns C. J., Jauch K. W., Kleespies A. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla

- of Vater. *Surgery*. 2015; 158 (1): 151–161. DOI: 10.1016/j.surg.2015.02.001. PMID: 25819575.
2. Westgaard A., Pomianowska E., Clausen O. P. F., Gladhang I. P. Intestinal-type and Pancreatobiliary-type adenocarcinomas: How does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (2): 430–439. DOI: 10.1245/s10434-012-2603-0. PMID: 22956064.
3. Neoptolemos J. P., Malcom J. M., Cox T. F., Valle J. W., Palmer D. H., McDonald A. C., Carter R., Tebbutt N. C., Dervenis C., Smith D., Glimelius B., Charnley R. M., Lacaine F. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or Gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary Cancer Randomized trial. *JAMA*. 2012; 308 (2): 147–156. DOI: 10.1001/jama.2012.7352. PMID: 22782416.
4. Bahtia S., Miller R. C., Haddock M. G., Donohue J. H., Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo clinic experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66 (2): 514–519. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018. PMID: 16863684.
5. Lindell G., Borch K., Tingstend B., Enell E. L., Ihse I. Management of Cancer of the ampulla of Vater: Does local resection play a role? *Digest. Surg.* 2007; 20 (6): 511–515. DOI: 10.1159/000073647. PMID: 14506332.
6. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2018. — илл. — 250 с. ISBN 978-5-85502-234-6.
7. Базин И. С., Бредер В. В., Долгушин Б. И., Кукушкин А. В., Макаров Е. С., Мороз Е. А., Нечушкин М. И., Патютко Ю. И., Поляков А. Н., Сарайдак И. В., Сепреева О. Н., Файнштейн И. А. Клинические рекомендации по лечению больных раком внепеченочных желчных протоков. Москва 2014 г. — 13 с.
8. Fisher H. P., Zhou H. Pathogenesis and histomorphology of ampullary carcinoma and their precursor lesions. Review and individual findings. *Pathologie*. 2003; 24 (3): 196–203. DOI: 10.1007/s00292-003-0617-x. PMID: 12739053.
9. Zhou H., Schaefer N., Wolff M., Fischer H. P. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *Am. J. Pathol.* 2004; 28 (7): 875–882. PMID: 15223956.
10. Патютко Ю. И., Котельников А. Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Издательство «Медицина», 2007. 448 с.
11. Атлас хирургии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и желчных путей. Под ред. П. А. Клавьева, М. Г. Сарра, Ю. Фонга; пер. с англ. М.: издательство Панфилова, БИНОМ, 2009. 980 с.
12. Takada T., Amano H., Yasuda H., Nimura Y., Matsushiro T., Kato H., Nagakawa T., Nakayama T. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicentre prospective randomized controlled trial in patients

- with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2012; 95 (8): 1685–1695. DOI: 10.1002/cncr.10831. PMID: 12365016.
13. Colussi O., Voron T., Pozet A., Hammel P., Sauvanet A., Bachet J. B., Vaillant J. C., Rougier Ph., Nordlinger B., Berger A., Coriat R., Dousset B. Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; results of an AGEO retrospective multicenter cohort. *EJSO*. 2015; 41 (4): 520–526. DOI: 10.1016/j.ejs.2015.01.010. PMID: 25680954.
14. Chang DK1, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, Pinese M, Humphris JL, Jones MD, Toon C, Nagrial AM, Chantrell LA, Chin VT, Pinho AV, Rooman I, Cowley MJ, Wu J, Mead RS, Colvin EK, Samra JS, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Lawlor RT, Crippa S, Sperandio N, Bersani S, Dickson EJ, Mohamed MA, Oien KA, Foulis AK, Musgrove EA, Sutherland RL, Kench JG, Carter CR, Gill AJ, Scarpa A, McKay CJ, Biankin AV. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (10): 1348–1356. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.8868. PMID: 23439753.
15. Klein F., Dietmar J., Bahra M., Pelzer U., Puhl G., Krannich A., Andreou A., Gul S., Guckelberger O. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg.* 2014;2014:970234. DOI: 10.1155/2014/970234 PMID: 24723741.
16. Narang A. K., Miller R. C., Hsu Ch. C., Bhatia S., Pawlik T. M., Laheru D., Hruban R. H., Zhou J., Winter J. M., Haddock M. G., Donohue J. H., Schulick R. D., Wolfgang C. L., Cameron J. L., Herman J. M. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital — Mayo Clinic collaboration study. *Radiat. Oncol.* 2011; 6: 126. DOI: 10.1186/1748-717X-6-126. PMID: 21951377.
17. Piorkowski RJ, Bliervnicht SW, Lawrence W Jr, Madariaga J, Horsley JS3rd, Neifeld JP, Terz JJ. Pancreatic and periampullary carcinoma. Experience with 200 patients over a 12-year period. *Am. J. Surg.* 1982; 143 (2): 189–193. DOI: 10.1016/0002-9610(82)90064-2. PMID: 6174049.
18. Feng J. F., Zhou X. M., Mao W. M. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection. *Hippokratia*. 2012; 16 (1): 23–28. PMID: 23930053.
19. Shroff S., Overman M. J., Rashid A., Shroff R. T., Wang H., Chatterjee D., Katz M. H., Lee J. E., Wolff R. A., Abbruzzese J. L., Fleming J. B., Wang H. The expression of PTEN is associated with improved prognosis in patients with ampullary adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137 (11): 1619–1626. DOI: 10.5858/arpa.2012-0418-OA. PMID: 24168499.
20. T. O. Vilz, J. Funke, D. Pantelis, P. Lingohr, M. Wolff, J. C. Kalff, N. Schäfer. Chirurgische Therapie und prognostische Faktoren des Papillenkarcinoms. *Zentralbl Chir* 2016; 141 (03): 263–269 DOI: 10.1055/s-0034-1383412.
21. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K et al. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol* 2009; 100: 598–605. PMID: 19697352. DOI:10.1002/jso.21374.

# Энтеральное питание на дому: международный опыт

**М. Ю. Кукош**, к.м.н., доцент<sup>1</sup>, врач радиологического отделения<sup>2</sup>

**М. Д. Тер-Ованесов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>, зам. гл. врача по онкологии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

## Home enteral nutrition: international experience

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

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

### Резюме

Трендом современного здравоохранения является развитие стационарзамещающих технологий, в том числе программы домашнего энтерального питания. Прогрессивно увеличивается как количество пациентов, в том числе онкологического профиля, уже вовлеченных в данную программу, так и в ней нуждающихся. Реализацией данной программы должна заниматься мультидисциплинарная команда специалистов, решающая весь комплекс медико-социальных проблем, связанных с питанием пациента вне стационара. Для Российской Федерации актуально создание единой программы домашнего энтерального питания для взрослых пациентов и детей.

Ключевые слова: онкология, стационарзамещающие технологии, домашнее энтеральное питание, нутритивная поддержка.

### Summary

The trend of modern healthcare is developing of home care strategy, including home enteral nutrition. The number of patients including oncological patients who have already be involved in this program and who need, it is progressively increasing. The multidisciplinary team, including a physician, a nutrition nurse and others should decide all medical and social issues in the feeding context after discharge. The urgent issue for Russian Federation is creation of unified program for home enteral nutrition for adult and pediatric patients.

Key words: oncology, home care strategy, home enteral nutrition, nutrition support.

## Актуальность проблемы

Домашнее энтеральное питание (ДЭП) — терапия, направленная на поддержание жизнедеятельности пациента, выписанного из стационара, путем введения энтерального питания с помощью специальных приспособлений (зондового питания) [7].

Основным показанием для назначения ДЭП является нутритивная недостаточность (НН), невозможность принимать пищу естественным путем. Непременными условиями являются функционирующий желудочно-кишечный тракт и стабильное состояние пациента, позволяющее ему находиться вне стационара (табл. 1).

Впервые практика ДЭП была применена в 1980 году в США. На сегодняшний день концепция ДЭП получила бурное развитие: в 2017 году масштабы его назначения составили 1385 пациентов на 1 млн человек, в то время как в 1995 году — только 463 на 1 млн [16, 28]. Европейское мультицентровое исследование, проведенное на статистических

данных 1397 пациентов, которым проводилось энтеральное питание на дому в 1993 году, показало, что назначение ДЭП крайне гетерогенно — от 62 до 457 пациентов на 1 млн человек в разных странах, и в среднем составляло 163 пациента на 1 млн человек [14]. В Великобритании в 2011 году обеспечение ДЭП составило 92 пациента на 1 млн человек [13]. Итальянские исследователи

установили, что масштаб ДЭП в педиатрии с 2005 по 2016 год увеличился в шесть раз. Также значительно (до шести лет) увеличились сроки проведения ДЭП [22]. В ближайшее время следует ожидать значительного расширения программы ДЭП среди взрослых и детей в европейских странах.

Ведущей причиной включения в программу ДЭП как взрослых, так

**Таблица 1**  
Клинические критерии назначения  
энтерального питания на дому [6, 13, 18]

- Невозможность приема пищи естественным путем
- Необходимость использования энтерального доступа для обеспечения потребностей в нутриентах
- Стабильное состояние пациента
- Предполагаемая продолжительность проведения терапии на дому не менее 4 недель
- Принятие пациентом и ухаживающими за ним факта необходимости энтерального питания
- Способность проявлять толерантность к ДЭП
- Безопасные домашние условия

и детей, является дисфагия (84,6%), вызванная неврологическими нарушениями, злокачественными опухолями головы, шеи и пищевода [14, 22].

Среди взрослых пациентов проведение ДЭП наиболее актуально в возрастной группе от 41 года до 65 лет [14].

### Организация ДЭП

Реализация программы ДЭП подразумевает координированную деятельность мультидисциплинарной команды, состоящей из лечащего врача (онколога, невролога, терапевта), нутрициолога, реабилитолога, квалифицированного среднего медицинского персонала, при необходимости других специалистов. Программа ДЭП предполагает постоянное сопровождение пациента и ухаживающих лиц, т.е. снабжение пациента специализированным питанием, эмоциональную и психологическую поддержку как пациента, так и ухаживающих за ним лиц, обратную связь и регулярные визиты членов команды на дом к пациенту и т.д. (табл. 2) [11, 13, 18]. Важно понимать, что реализация программы ДЭП подразумевает перенос всех пунктов ответственности и всех рисков из стационара в домашние условия [18].

### Особенности реализации ДЭП

Как известно, энтеральное питание может осуществляться назогастральным или назоинтестинальным путями. Назогастральное зондирование рекомендовано применять временно, не более четырех недель [3, 5]. В программе ДЭП возможно применение этого вида зондирования у больных раком пищевода, нуждающихся в нутритивной поддержке, когда реализация хирургических доступов для обеспечения зондового питания может негативно влиять на последующую операцию [13]. Для обеспечения длительного энтерального питания следует применять эндоскопические или интервенционные радиологические доступы к желудку или тощей кишке. В 1980 году Gauderer выполнил первую чрескожную эндоскопическую гастростомию (ЧЭГ),

что стало своего рода революцией в нутрициологии [13]. Выбор локализации зонда для энтерального питания проводится с учетом клинической ситуации: при наличии пареза, стеноза привратника, хиатальной грыжи гастростомия противопоказана. В таких случаях следует прибегнуть к еюностомии [13].

В течение долгих лет дискуссионным остается вопрос, что предпочесть, в том числе и для обеспечения домашнего энтерального питания: ЧЭГ или зондовый

**Таблица 2**  
**Ключевые пункты деятельности команды ДЭП**

| Ключевые пункты                | Способ реализации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пациент-ориентированная помощь | <ul style="list-style-type: none"> <li>Щадящая транспортировка из стационара на дом</li> <li>Сформулированные цели оказания помощи</li> <li>Вовлечение пациента и ухаживающими за ним лицами в процесс ДЭП</li> <li>Обучение пациента и ухаживающими за ним лицами (базовые знания и тренинги)</li> <li>Информационная поддержка</li> </ul>                            |
| Энтеральный доступ             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Выбор зонда (для кратковременного или долгосрочного энтерального питания)</li> <li>Установка или замена зонда (назогастрального или назоинтестинального)</li> <li>Уход за полостью рта, стомой</li> <li>Ранняя диагностика осложнений (инфицирование, нарушение проходимости, непреднамеренное удаление, дислокация)</li> </ul> |
| Специализированные смеси       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Оценка потребностей пациента в энергии и белке</li> <li>Выбор продукта для ДЭП</li> <li>Выбор способа введения (болюсное, непрерывное)</li> </ul>                                                                                                                                                                               |
| Оценка акта глотания           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Уход за полостью рта</li> <li>Перевод на сипинговое питание</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Мультидисциплинарная команда   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Лечащий врач, нутрициолог, реабилитолог, средний медперсонал и др.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Преемственность помощи         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Индивидуальный план нутритивной поддержки (НП) после выписки из стационара</li> <li>Мониторинг нутритивного статуса при необходимости коррекция НП</li> <li>Коммуникация, обратная связь с пациентом и ухаживающими за ним лицами</li> </ul>                                                                                    |
| Активная поддержка             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Сбор информации: электронная медицинская база данных</li> <li>Использование телемедицинских технологий</li> <li>Материальное обеспечение программы (фонды медицинского страхования, благотворительные фонды)</li> <li>Аудит и улучшение качества ДЭП</li> </ul>                                                                 |

путь (гастральный или назоинтестинальный). Недавний кохрейновский обзор показал, что энтеральное питание путем ЧЭГ сопряжено с более низким риском прерывания энтерального питания из-за нарушения проходимости зонда (отношение шансов: 0,18; 95-процентный доверительный интервал: от 0,05 до 0,59). Также не было отмечено статистически достоверной разницы в летальности (ОШ: 0,86; 95 % ДИ: от 0,58 до 1,28) и частоты развития пневмонии (ОШ: 0,70; 95 %

ДИ: от 0,46 до 1,06). Также ЧЭГ обеспечивало лучшее качество жизни пациентам, нуждающимся в энтеральном питании, оцениваемое по таким показателям, как «неудобство в повседневной жизни», «дискомфорт», «изменение восприятия образа собственного тела» [12]. Согласно результатам крупного европейского мультицентрового исследования в большинстве случаев для обеспечения энтерального питания выполняется ЧЭГ (58,2 %), назогастральный зонд использовался у 29,3 % пациентов [14].

В онкопедиатрии операцией выбора для длительного энтерального доступа является малоинвазивная пункционная гастростомия (МПГ). О первом опыте применения этой методики в Российской Федерации сообщили в 2015 году В. Е. Рачков с соавт. У 20 детей в возрасте от 9 месяцев до 16 лет были наложены МПГ. Показаниями для гастростомии являлись невозможность питания естественным путем из-за опухоли ротовой полости и глотки ( $n = 3$ ), мукозит на фоне химиотерапии ( $n = 6$ ), плановая стома перед предстоящей лучевой терапией ( $n = 3$ ), неврологическая дисфагия ( $n = 5$ ), другие показания ( $n = 3$ ). Авторы отмечают такие преимущества МПГ, как малую инвазивность, функциональность, удобство в повседневной жизни для маленького пациента и родителей. По сравнению с традиционной чрескожной пункционной гастростомией при данной методике выполняется гастропексия, что делает гастростому более герметичной и облегчает замену гастростомической трубки [2]. С 2013 года по февраль 2018-го в ФГБУ «ДГОИ имени Д. Рогачева» МПГ была выполнена 156 пациентам детского возраста преимущественно при солидных злокачественных опухолях различных локализаций. Безусловно, что при наложении МПГ единственным источником энергии и макро- и микронутриентов для пациентов было специализированное питание: полноценное, адекватно покрывающее потребности ребенка, удобное для применения [2].

Также в литературе имеются исследования, посвященные сравнительному анализу установки питательных энтеральных зондов при помощи эндоскопии и под контролем рентгеновских методов визуализации. Так, MacLean с соавт. [23] представили результаты клинического исследования, объединившего 378 пациентов (268 больных с эндоскопической методикой зондирования и 110 при помощи интервенционной радиологии). Различные осложнения имели место у 35 % в эндоскопической группе и у 70 % в рентгеновской группе. Дислокации возникали также чаще при рентгенологическом контроле [23]. Сходные результаты, демонстрирующие преимущества ЧЭГ, получены в другом исследовании: 23 % осложнений в группе интервенционной радиологии и 11 % в эндоскопической группе ( $p = 0,002$ ) [29]. Однако, по мнению других авторов, не получено достаточно оснований для предпочтения ЧЭГ перед рентгеновской методикой: риск развития аспирационной пневмонии не имел статистических различий [21]. В целом методика выполнения энтерального зондирования зависит от принятых в конкретной клинике протоколов.

Наиболее частым осложнением энтерального питания является нарушение проходимости зонда, возникающее из-за маленького диаметра отверстий, недостаточной скорости поступления специализированной питательной смеси, аккумуляции осадка в дистальной части зонда [5, 24]. Для профилактики этого осложнения предложено промывать зонд 30 мл стерильной водой или физраствором каждые четыре часа при непрерывном ритме зондового питания, а при болюсном введении — до и после начала энтерального питания [5, 19, 24]. S. P. Marcuard с соавт. рекомендуют применять панкреатические ферменты для очищения зонда от осаждаемых частиц [24]. Другим нередким осложнением является развитие инфекционных осложнений, ассоциированных с чрескожным зондированием, причем риск

этого осложнения возрастает от 5 до 30 % у пациентов с сахарным диабетом второго типа, при распространенных злокачественных опухолях, при колонизации метициллинрезистентным золотистым стафилококком, а также при тяжелой НН [19].

Поскольку ДЭП подразумевает необходимость длительного введения специализированных питательных смесей, то важно планировать смену зондов для энтерального питания: полихлорвиниловый — раз в 3–5 дней; силиконовый или полиуретановый — один раз в 8 недель [3].

При составлении индивидуального плана НП следует помнить, что многие пациенты являются кандидатами на перевод на сипинговое питание [13].

В рамках ДЭП рутинное динамическое наблюдение включает контроль за массой тела, толщиной кожно-жировой складки, контроль симптомов (тошнота, рвота, аспирация, перистальтика), переносимость энтерального пути введения питательных веществ и вопросы ухода за питательными зондами. В то же время оценка компонентного состава тела при помощи биоимпедансного анализа, денситометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии или ПЭТ-КТ у этой популяции не произведена [13]. На сегодняшний день ведущие международные организации ASPEN и ESPEN не имеют четких представлений о стандартах, критериях оценки при наблюдении за пациентами, включенными в программу ДЭП.

### **Выбор специализированной смеси для ДЭП**

Задача выбора специализированной смеси (СС) для ДЭП так же, как и доступ для реализации энтерального питания, представляет непростую задачу, так как на сегодняшний день на рынке имеется широкая линейка специализированного питания от разных производителей. В США СС для энтерального питания относятся к так называемому медицинскому питанию и применя-

ются по назначению и под контролем врача [5]. По данным крупного европейского мультицентрового исследования, в большинстве случаев (89,8 %) для НП в рамках ДЭП применяются искусственные смеси с известным заданным составом (стандартные, гиперкалорические или с пищевыми волокнами) [14].

Выбор СС начинается с оценки потребностей в белке и энергии конкретного пациента — кандидата на включение в программу ДЭП. Безусловно, определение суточной потребности в энергии может осуществляться с использованием формулы Харриса-Бенедикта или методом непрямой калориметрии в стационаре, но принято считать, что энергетические потребности определяются в пределах 25–30 ккал/кг в сутки, потребности в белке — 0,8–1,2 г/кг в сутки [20, 26]. Потребности в белке у онкологических пациентов находятся в пределах 1,2–2,0 г/кг в сутки в зависимости от нутритивного статуса, повседневной физической активности, коморбидности, наличия системной воспалительной реакции, нозологии заболевания и ее стадии, проводимого противоопухолевого лечения [4]. Для осуществления ДЭП используются стандартные полимерные энтеральные смеси [23].

В программах ДЭП зондовое питание может осуществляться в желудок болюсным путем (через шприц или самоспадающей мешок) или длительным (непрерывным круглосуточным, циклическим, периодическим) введением СС. Начальная доза введения СС составляет 125 мл, а затем титруется до необходимого объема энтерального питания. В качестве профилактики аспирации желудочного содержимого рекомендуется приподнимать головной конец кровати на 30 градусов [27].

На анализе большой когорты пациентов, включенных в программу ДЭП, показано, что в большинстве случаев предпочтение отдается циклическому варианту зондового питания (61,5 %), болюсному — 34,1 % [14].

В тощую и тонкую кишку СС вводится аппаратным способом (помпой), с начальной скоростью введения 10–20 мл/час. Как правило, пациенты адаптируются к ритму введения 100–120 мл/час в течение 12 ночных часов.

В литературе имеются работы о преимуществе аппаратного способа инфузии СС в домашних условиях. Так, китайскими исследователями показано, что в группе пациентов ( $n = 108$ ), перенесших эзофагэктомию по поводу рака пищевода, которым энтеральное питание осуществлялось при помощи энтеромата, наблюдалась меньшая потеря массы тела — 0,13 кг за 2 месяца против 3,90 кг в группе с традиционным путем введения СС ( $p = 0,000$ ) и меньшее число осложнений [8].

После периода адаптации пациента к энтеральному питанию необходимо убедиться в его переносимости. К симптомам непереносимости СС относят чувство переполнения, метеоризм, рефлюкс, нарушение моторики (диарею или запор). Безусловно, каждый такой случай должен рассматриваться индивидуально. К общим рекомендациям можно отнести более частое промывание зонда или выбор в пользу СС с пищевыми волокнами при запорах, или снижение скорости введения энтерального питания при диарее [13]. В тех случаях, когда эти меры не помогают, необходимо рассмотреть вопрос о переводе пациента на полужидкое питание или гомогенное блендеризованное питание [17]. В целом в последние годы наблюдается ренессанс применения блендеризованных смесей из натуральных продуктов в рамках ДЭП [25]. Однако распространение тенденции замены СС на блендеризованное питание нецелесообразно по нескольким ключевым моментам: из-за невозможности обеспечения сбалансированным составом макро- и микронутриентам; трудоемкости приготовления такого питания, а также удорожания общей стоимости ведения пациента в рамках программы ДЭП из-за необходимости в более частой замене энтеральных зондов вслед-

ствие нарушения их проходимости, большего осаждения на их поверхности крупных пищевых частиц.

Наш опыт ведения больных с нозогастральными зондами и гастростомами, находящихся на энтеральном питании в домашних условиях, проходящих химиолучевое лечение амбулаторно, свидетельствует о том, что именно стандартные полимерные энтеральные смеси позволяют полноценно обеспечивать пациентов нутриентами и поддерживать трофический гомеостаз в условиях гиперкатаболизма. Так, применение жидкого изокалорического питания Нутризон при проведении химиолучевой терапии позволяло улучшить переносимость агрессивного противоопухолевого лечения (сократить частоту перерывов, снизить выраженность токсических реакций, сохранить физическую активность и сберечь массу тела пациентов).

### Проблемы реализации ДЭП

Несмотря на то что НП на дому обеспечены большое число пациентов, отдельные вопросы социально-медицинской и экономической целесообразности остаются до конца не изученными. Авторы указывают на дефицит качественных медико-экономических исследований. В основе успеха оптимального применения ДЭП лежат два фактора: правильно сформулированные показания и снабжение пациентов специализированным питанием [13]. Исследование S. I. Cawsey с соавт. [7] продемонстрировало, что среди пациентов онкологического и неврологического профиля, выписанных из стационара, которым было начато ДЭП, процент летальных исходов превышал 50. При этом пациенты с неврологическими нарушениями находились на программе ДЭП значительно дольше, чем онкологические пациенты. К концу года наблюдения на ДЭП оставались около 25 % неврологических пациентов, в то время как среди онкологических пациентов их было лишь 15 %. В то же время онкологические пациенты чаще переходили на питание естественным путем. Пациенты, получающие

ДЭП, коморбидны, что необходимо принимать во внимание при учете экономической эффективности.

Известно, что общая стоимость ДЭП составляет от 10 до 20 тысяч долларов на пациента в год [9]. Показано, что назначение ДЭП имеет большую экономическую целесообразность при более длительной предполагаемой продолжительности жизни. А. Hisashige с соавт. выполнили небольшое рандомизированное контролируемое исследование, сравнив эффекты от приема высокобелкового и гиперкалорического зондового питания и стандартного питания у иммобилизованных пациентов с трофическими язвами. Было установлено, что в период наблюдения у пациентов, принимавших высокобелковое и гиперкалорическое зондовое питание, укорачивалась длительность госпитализации, увеличивалась продолжительность жизни с приемлемым ее качеством и удешевлялась стоимость лечения [15].

## Перспективы

Обобщение мирового опыта реализации программы ДЭП позволяет сделать выводы о непрерывном ее развитии, вовлечении все большего числа пациентов с различными хроническими заболеваниями, главным образом неврологическими и онкологическими, улучшении качества оказания медико-социальной помощи в рамках данной программы. Актуальными вопросами для развитых стран являются стандартизация всех параметров ДЭП, проведение фармако-экономических исследований, улучшение качества обратной связи и информационной поддержки пациента и ухаживающих за ним лиц [10, 13, 14, 18].

Важной проблемой, требующей скорейшего решения, по единодушному мнению авторов, является стандартизация программы ДЭП [10, 13, 22].

В то же время проблема расширения стационарзамещающих форм медицинской помощи актуальна для нашей страны. В Российской Федерации в 2014 году стартовала первая региональная целевая программа энтерального домашнего клиничес-

кого питания, предназначенная для онкологических пациентов. Данная программа успешно реализуется на базе городского клинического онкологического диспансера в Санкт-Петербурге [1].

В этой связи актуально создание в нашей стране единой программы ДЭП для взрослых пациентов и детей с четко прописанными правовыми аспектами, источниками финансирования, кадровым, лекарственным и техническим обеспечением, организацией психологической и информационной поддержки, в том числе с использованием возможностей телемедицины.

## Список литературы

1. Новейшее исследование: клиническое питание способствует успешному преодолению онкологических заболеваний. Онкогематология. 2016. — № 4. Том 11. С. 80–81.
2. Рачков В. Е., Захаров И. В., Прохорова Е. С. Новый метод малоинвазивной гастростомии: первый опыт у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015. Том V, № 1. С. 129–131.
3. Руководство по клиническому питанию. Под ред. В. М. Луфта, Санкт-Петербург, 2016, 484 с.
4. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin. Nutr. 2017; 36 (5): 1187–1196.
5. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, et al. Enteral nutrition practice recommendations. J. Parenter. Enter. Nutr. 2009; 33: 122–167.
6. Botsis T, Demeris G, Pedersen S, et al. Home telecare technologies for the elderly. J. Telemed Telecare. 2008; 14: 333–337.
7. Cawsey SI, Gramlich LM. Home enteral nutrition: outcomes relative to indications. Nutr. Clin. Pract. 2010; 25: 296–300.
8. Dai L, Fu H, Kang XZ, Yang YB, et al. A retrospective comparative study of continuous pumping for home enteral nutrition after esophagectomy. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2018; 56 (8): 607–610.
9. Elia M, Stratton RJ. A cost-utility analysis in patients receiving enteral tube feeding at home and in nursing homes. Clin. Nutr. 2008; 27: 416–423.
10. Faruque SS, Parker EK, Talbot P. Evaluation of patient quality of life and satisfaction with home enteral feeding and oral nutrition support services: a cross-sectional study. Aust Health Rev. 2016; 40 (6): 605–612.
11. Ford A. Delivering a home enteral feeding service to the residents of Trafford. Br. J. Community Nurs. 2018; 1; 23 (Sup 7): S13–S17.
12. Gomes Jr, C.A.P., Andriolo R.B., Bennett C, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallow disturbances. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 [online]. 5 (11): CD008096. November 2010.
13. Gramlich LM, Hurt RT, Jin J. Home enteral nutrition: towards a standard of care. Nutrients. 2018; 10 (8): 1020; doi: 10.3390/nu10081020.
14. Hebuterne X, Bozzetti F, Moreno Villares JM, et al. Home enteral nutrition in adults: a European multicentre survey. Clin Nutr. 2003; 22 (3): 261–6.
15. Hisashige A, Ohura T. Cost-effectiveness of nutritional on healing of pressure ulcers. Clin. Nutr. 2012; 31: 868–874.
16. Howard L, Ament M, Fleming C.R, et al. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United State. Gastroenterology. 1985; 109, 355–365.
17. Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J, Epp LM, et al. Blenderized tube feeding use in adult home enteral nutrition patients. Nutrition in Clinical Practice. 2015; 1; 30 (6): 824–829.
18. Jukic P N, Gagliardi C, Fagnani D, et al. Home Enteral Nutrition therapy: Difficulties, satisfactions and support needs of caregivers assisting older patients. Clin Nutr. 2017; 36 (4): 1062–1067.
19. Kohn-Keeth C. How to keep feeding tubes flowing freely. Nursing. 2000; 30, 58–59.
20. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2006; 25: 210–223.
21. Lewis S, Jackson S, Latchford A. Randomized study of radiologic vs endoscopic placement of gastrojejunostomies in patients at risk of aspiration pneumonia. Nutr. Clin. Pract. 2014; 29: 498–503.
22. Lezo A, Capriati T, Spagnuolo MI, et al. Paediatric Home Artificial Nutrition in Italy: Report from 2016 Survey on Behalf of Artificial Nutrition Network of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Nutrients. 2018; 10 (9). 1311.
23. MacLean AA, Alvarez NR, Davies JD, et al. Complications of percutaneous endoscopic and fluoroscopic gastrostomy tube insertion procedures in 378 patients. Gastroenterol. Nurs. 2007; 30, 337–341.
24. Marcuard SP, Stegall KL, Trogon S. Clearing obstructed feeding tubes. J. Parenter. Enter. Nutr. 1990; 14: 198–200.
25. Martin K, Gardner G. Home Enteral Nutrition: Updates, Trends, and Challenges. Nutr Clin Pract. 2017; 32 (6): 712–721.
26. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult. Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016, 40: 159.
27. Methany NA, Clouse RE, Chang Y. Tracheobronchial aspiration of stomach contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes and risk factors. Crit. Care Med. 2006, 34: 1007–1015.
28. Mundi M.S, Pattinson A, McMahon M.T, et al. Prevalence of home parenteral and enteral nutrition in the United State. Nutr. Clin. Pract. 2017; 32: 799–805.
29. Silas AM, Pearce LF, Lestina L.S, et al. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy: A comparison of indications, complications and outcomes in 370 patients. Eur. J. Radiol. 2005; 56: 84–90.





**Проект Nutrimedica (Нутримедика)** создан для того, чтобы вы могли заказать специализированное лечебное питание и получить квалифицированную медицинскую помощь, не выходя из дома.

- На сайте **[nutrimedica.ru](https://nutrimedica.ru)** вы можете сделать заказ на специализированное лечебное питание через оператора, по тел. **8 800 555 76 45** или **заполнив форму** на сайте.
- С первым заказом вы получаете бесплатную первичную **консультацию врача-специалиста клиники К+31**, который оценит ваш нутритивный статус, подберет оптимальный для вас продукт и длительность приема.
- В течение **48 часов** ваш заказ будет доставлен вам бесплатно, если вы находитесь в Москве и ближайшем Подмосковье (20 км от МКАД).
- Вы всегда можете **связаться с нами** и проконсультироваться по любому возникшему вопросу, **позвонив на горячую линию по тел. 8 800 555 76 45** в будние дни с 9:00 до 18:00 или **отправив письмо** на электронный адрес **[info@nutrimedica.ru](mailto:info@nutrimedica.ru)**

#### **Сервис разработан в соответствии с нуждами:**

- Пациентов с онкологическими заболеваниями;
- Пациентов с неврологическими заболеваниями (инсульт, боковой амиотрофический склероз, миастении, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, ДЦП);
- Пациентов получающих паллиативную терапию;
- Пациентов на диализе;
- Пациентов с редкими заболеваниями (муковисцидоз, синдром короткой кишки, мышечная дистрофия Дюшана, синдром Ретта).

# Неоадьювантная лучевая терапия, неоадьювантная химиотерапия и радикальная мастэктомия у больной раком молочной железы с одномоментным выполнением реконструктивно-пластической операции: собственный опыт

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

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

## *Neoadjuvant radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy and mastectomy with immediate breast reconstruction in breast cancer patient: own experience*

S. I. Tkachyov, A. V. Nazarenko, E. V. Timoshkina, O. P. Trofimova, V. V. Glebovskaya, S. M. Ivanov, T. N. Borisova

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

### Резюме

Современное комбинированное лечение больных раком молочной железы все чаще включает в себя проведение реконструктивно-пластической операции на молочной железе, так как данный подход улучшает качество жизни пациентов. Однако по-прежнему выполнение такого оперативного вмешательства может привести к значительному количеству осложнений. Одним из вариантов, позволяющих уменьшить частоту осложнений с сохранением общей и безрецидивной выживаемости, является проведение химиотерапии и лучевой терапии в неоадьювантном режиме. В статье представлен клинический случай местнораспространенного рака молочной железы, по поводу которого были последовательно проведены химиотерапия, лучевая терапия и далее радикальная мастэктомия с одномоментной реконструктивно-пластической операцией.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадьювантная лучевая терапия, реконструктивно-пластическая операция.

### Summary

Contemporary combined therapy in breast cancer patients includes breast reconstruction more and more often nowadays because this approach improves patients' quality of life. But still reconstructive surgery may lead to significant amount of complications. One of the approaches which can decrease complication rate while keeping overall survival and relapse-free survival the same is neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant radiotherapy. In this article is presented a case of advanced breast cancer which was treated consequentially with chemotherapy, radiotherapy and mastectomy with immediate breast reconstruction.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant radiotherapy, breast reconstruction.

## Введение

Хотя рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения не только Российской Федерации, но и других развитых стран, в настоящее время у этих больных удалось достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости [1, 6]. В связи с этим очень важным является вопрос сохранения и поддержания качества жизни больных раком молочной железы после проведения комбинированного лечения. Одной из возможных опций лечения, направленных именно на улучшение качества жизни, является проведение реконструктивно-пластической операции на молочной железе, позволяющей восстановить утраченный орган одномоментно с проведением ради-

кальной мастэктомии или же по завершении всего противоопухолевого лечения. Данный подход все шире используется в Российской Федерации, но частота осложнений, вызванных всеми этапами комплексного лечения, остается высокой. Одним из возможных подходов, направленных на обеспечение хорошего эстетического результата с сохранением низкой частоты осложнений и длительной безрецидивной выживаемости, может быть такая последовательность этапов комплексного лечения, когда радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией выполняется после завершения химиотерапии и особенно лучевой терапии.

Пациентка Г., 1968 года рождения. Диагноз: первично-множественные

злокачественные опухоли: рак левой молочной железы, T4N3M0, IIIc-стадии. Рак правой молочной железы, T1N0M0, I стадии.

Самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе в октябре 2015 года. Обратилась к врачу по месту жительства, заподозрен рак. Направлена в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. По данным гистологического исследования № 572/2016 от 15.01.16: дольковый инфильтративный рак II степени злокачественности. Иммуногистохимическое исследование: РЭ — 8 баллов, РП — 8 баллов, Her2/neu — 1+, Ki67 = 20%.

*Status localis:* кожа, сосок, ареола левой молочной железы отечны. Левая молочная железа деформирована, ретроареоларно и в централь-

ной хоне пальпируется участок плотной ткани железы. В ткани правой молочной железы и регионарных зонах без пальпируемой опухолевой патологии. По данным маммографии + УЗИ от 12.01.16: молочные железы не деформированы. Кожа, соски, ареолы не изменены. На фоне высокой рентгенологической плотности у границы нижних квадрантов левой молочной железы определяется узловое образование неправильной формы с нечеткими контурами размерами 3,6 × 2,5 × 3,7 см (при УЗИ гипоехогенное образование с нечеткими контурами, неоднородной структуры, размерами 3,8 × 2,5 × 4,1 см с активным кровотоком). В нижне-наружном квадранте левой молочной железы определяется второе гипоехогенное образование без четких контуров размерами 1,20 × 1,28 см с кровотоком. В обеих молочных железах множественные анэхогенные образования размерами от 0,5 до 0,7 см в диаметре — кисты. В ткани правой молочной железы без явных узловых образований. В левой аксиллярной области гипоехогенные лимфоузлы размерами от 0,6 до 1,3 см в диаметре — mts. В левой подключичной области лимфоузлы до 1,1 см, по передней аксиллярной линии лимфоузлы до 1,3 см в диаметре — mts. В правой подключичной области гиперплазированный лимфоузел до ~0,8 см в диаметре. Другие регионарные зоны свободны. По данным МРТ молочных желез от 22.01.16: в ткани правой молочной железы в верхне-внутреннем и нижне-внутреннем квадрантах определяются отдельные очажки контрастирования: 0,8 × 0,5 и 0,6 × 0,5 см — рак? Гиперплазированные железистые дольки? Левая молочная железа деформирована, определяются отек кожи и инфильтрация ткани железы. Весь центральный и нижние отделы левой молочной железы заняты множественными сливающимися образованиями высокой интенсивности сигнала с бугристым контуром и общими размерами 6,0 × 5,0 × 2,6 см — опухолевая ткань. Заключение: левая молочная желе-

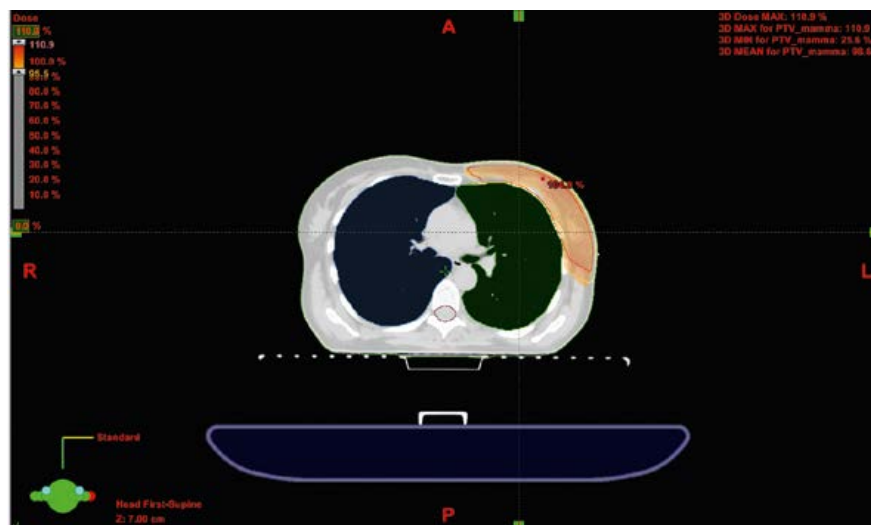


Рисунок 1. Топометрический КТ-срез в аксиальной проекции. Показано дозное распределение лечебного плана. Оранжевый цвет соответствует 95-процентной изодозе.

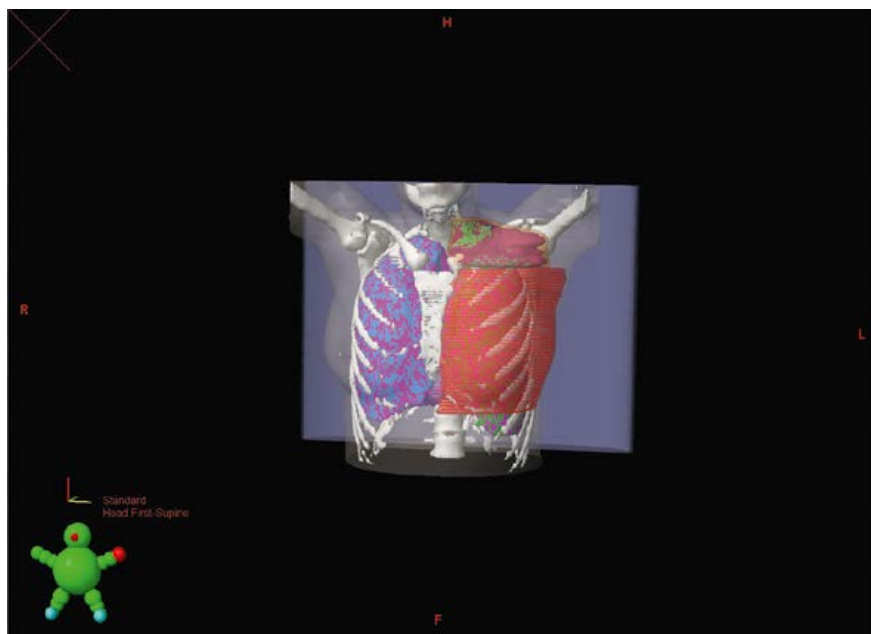


Рисунок 2. 3D-реконструкция, выполненная в программе Eclipse, на основе топометрических КТ-срезов. Розовым выделена область регионального лимфооттока (шейно-над-подключичные лимфоузлы слева), красным — левая молочная железа с левой аксиллярной областью.

за — BIRADS V (явные признаки злокачественного новообразования), правая молочная железа — BIRADS IV (образование, подозрительное на злокачественный процесс).

В неoadъювантном режиме проведены четыре курса ПХТ по схеме AC с 26.01.16 по 09.03.16 и четыре введения таксанов с 24.03.16 по 17.05.16. Пациентка консультирована хирургом, несмотря на выраженный клинический эффект (более 50 % со стороны первичного очага и регионарных лимфоузлов), процесс остался неоперабельным. Оставалась

надежда на возможность выполнения хирургического лечения с одномоментной реконструкцией молочных желез после эффекта от проведения лучевой терапии.

Лучевая терапия проведена с 31.05.16 по 05.06.16 по технологии конформной лучевой терапии 3D-CRT с использованием энергии фотонов 6 и 18 МэВ на глубоком вдохе под контролем дыхательных движений (RPM Respiratory Gating) после осуществления ее планирования с применением фиксирующих устройств (маммаборд,



Рисунок 3. Внешний вид пациентки через 17 месяцев после проведения операции (21 месяц после завершения лучевой терапии).

подколенник). В облучаемую область вошли левая молочная железа и регионарные лимфатические узлы (над-подключичная область слева, аксиллярные лимфоузлы). РОД 2 Гр, СОД 50 Гр (рис. 1, 2).

В процессе лучевого лечения для профилактики ранних и поздних лучевых повреждений в качестве сопроводительной терапии проводились мазевая обработка кожи пантеноловой мазью и прием препарата триовит по одной капсуле два раза в день. К концу курса лучевой терапии ранних лучевых повреждений со стороны кожи отмечено не было.

По завершении лучевого лечения проведение комплекса профилактических мер было продолжено: аппликации с 10–40-процентным раствором димексида, актовегином и гидрокортизоном по схеме: 3 недели, перерыв 2 недели, далее еще 3 недели; прием трентала в дозе 400 мг два раза в сутки и прием триовита по одной капсуле два раза в день.

Указанный комплекс профилактических мер направлен на восстановление кожи, мягких тканей и сосудов микроциркуляторного русла облучаемой области и предотвращение фибротических осложнений. В современной литературе существуют данные, убедительно показывающие, что комбинация

трентала и витамина Е, входящего в состав триовита, благодаря антиоксидантному и противовоспалительному действию является средством не только лечения фиброза мягких тканей облучаемой области, но и его профилактики. [4]

Спустя 4,5 месяца после завершения лучевого лечения с выраженным объективным эффектом 27.10.16 было выполнено хирургическое вмешательство в объеме: радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц и подкожная радикальная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией расщепленным TRAM-лоскутом, лапароскопическая двусторонняя тубоовариэктомия.

По данным послеоперационного гистологического исследования: в ткани левой молочной железы отмечается лечебный патоморфоз III степени по Лавниковой. В регионарной клетчатке выявлено шесть регионарных лимфатических узлов, из которых в четырех выявлены фокусы склероза среди фиброзной ткани, в которой отмечается наличие перстневидных клеток, что следует расценивать как III степень лечебного патоморфоза по Лавниковой. В ткани правой молочной железы достоверных признаков опухолевого ложа не отмечено: лечебный патоморфоз IV степени по Лавниковой.

Ранний послеоперационный период осложнился выраженной лимфореей слева до 500 мл в сутки.

В адъювантном периоде получала ингибиторы ароматазы, Зомету 4 мг внутривенно капельно раз в шесть месяцев для профилактики остеопороза.

При контрольном обследовании в январе 2017 года отмечается рубцовая деформация TRAM-лоскута слева. 6.02.17 года выполнена хирургическая коррекция TRAM-лоскута слева в связи с его рубцовой деформацией, удаление олигогранулем слева (гистологически удаленная ткань соответствует олеогрануле), мастопексия справа. Спустя два месяца выполнен очередной этап реконструктивно-пластической операции: коррекция TRAM-лоскута и формирование сосково-ареолярного комплекса слева.

В дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением, получала гормонотерапию ингибиторами ароматазы. В июне 2017 года по рентгенограмме органов грудной клетки был выявлен консолидированный перелом II ребра слева без признаков опухолевой ткани. В октябре 2017 года выявлен метастаз в V ребре слева в стадии репарации, в декабре 2017 выявлено метастатическое поражение III ребра справа.

В марте 2018 года выявлена положительная динамика в виде репарации V ребра слева, консолидации переломов II ребра слева и III ребра справа. По данным УЗИ от 20.03.18 в области послеоперационных рубцов гранулемы до 1,1 см, слева в послеоперационном рубце над железой плоское лимфоцеле —  $3,1 \times 0,7$  см, в медиальных отделах тяжистый фиброз —  $1,2 \times 0,6$  см.

При физикальном осмотре регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Обращает на себя внимание дефект верхних квадрантов вновь сформированной левой молочной железы, образовавшийся в результате удаления олеогранулемы. В дальнейшем планируется замещение дефекта с помощью липофиллинга (рис. 3).

На данный момент продолжены гормонотерапия ингибиторами ароматазы, введения Зометы.

На момент осмотра пациентка активных жалоб не предъявляет, признаков поздних лучевых повреждений не отмечается. Субъективно косметический эффект оценивается как хороший с учетом планируемой операции по замещению дефекта после удаления олеогранулемы.

## Дискуссия

На данный момент существуют лишь небольшое количество исследований, показавших допустимость и безопасность именно такого поэтапного подхода в комплексном лечении больных раком молочной железы с использованием лучевой терапии, химиотерапии или гормонотерапии.

Интересным представляется проспективное исследование, включившее 83 женщины, получивших комбинированное лечение (неoadъювантная химиотерапия, неoadъювантная лучевая терапия с суммарной дозой 50 Гр, далее мастэктомия с одномоментной реконструкцией торакодорсальным лоскутом или в сочетании с имплантом). В работе показано, что частота осложнений в этом варианте комплексного лечения невысока: за весь срок наблюдения (медиана два года) было отмечено всего пять случаев некроза (6%). Из них в трех площадь некротических тканей составила менее 3 см<sup>2</sup>, в одном — от 2 до 10 см<sup>2</sup> и в одном — более 10 см<sup>2</sup>. Все пять случаев были вылечены консервативно в течение шести месяцев после операции. [2] Стоит отметить, что полный морфологический ответ опухоли на неoadъювантное лечение был отмечен в 18 (36%) случаев из 50 описанных.

Paillocher et al. [5] проанализировали онкологические результаты и частоту осложнений среди 111 пациенток после последовательно использованных химиотерапии по схеме FEC с последующим введением таксанов, лучевой терапии в дозе 50 Гр, кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией лоскутом из широчайшей мышцы спины с имплантом или без него. Медиана прослеженности состави-

ла 31,6 месяца. Частота ранних осложнений составила 66,6% (исключая образование серомы — 10,8%), из них частота некроза — 5,4%. Интересно отметить, что частота осложнений увеличивалась, если операция выполнялась спустя семь недель и более после завершения лучевой терапии ( $p = 0,0075$ ). Показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости — 93,2 и 98,3% соответственно.

В литературе имеется еще одно крупное ретроспективное исследование, включившее 210 больных РМЖ с I–III стадиями [3]. В него были включены пациентки, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия и лучевая терапия, далее либо мастэктомия с одномоментной реконструкцией, либо органосохраняющая операция (однако в дальнейшем этим больным была выполнена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструктивной операцией из-за обнаружения опухолевых клеток в краях резекции). Тип реконструктивно-пластической операции подбирался индивидуально: реконструкция проводилась как собственными тканями (TRAM-лоскутом, лоскутом из широчайшей мышцы спины, торакодорсальным лоскутом), так и постоянным имплантом, установленным ретропекторально. Лучевая терапия проводилась спустя 4–6 недель после завершения химиотерапии, РОД составляла 2 Гр, СОД — 50 Гр, в облучаемую область входила вся молочная железа с пекторальной областью. Радикальная мастэктомия с одномоментной реконструктивно-пластической операцией проводилась в срок 6–8 недель после завершения курса лучевого лечения.

Была отмечена большая частота осложнений. Так, ранних, то есть возникших в срок 30 дней после операции, осложнений было 46 (21,9%) случаев, которые включали в себя некроз, гематомы и инфицирование ложа импланта. Наиболее частым осложнением после реконструкции TRAM-лоскутом был некроз лоскута, после реконструкции имплантом — инфекционные осложнения. У 23 пациенток

осложнения потребовали проведения повторной операции, в основном иссечения некротизированных тканей (43,5%) и удаления импланта (30,4%). Поздние осложнения были отмечены у 55 (26,2%) пациенток. Поздние осложнения встречались чаще у пациенток с реконструкцией имплантом (27,3%). Пятилетняя общая выживаемость составила 86,7%, безрецидивная — 75,6%. Важно отметить, что в 35,2% случаев, по данным послеоперационного гистологического исследования, был достигнут лечебный патоморфоз IV степени. Авторы исследования заключают, что проведение лучевой терапии в неoadъювантном режиме не влияет на общую выживаемость и не увеличивает частоту осложнений, поэтому является допустимым и безопасным.

Наше собственное наблюдение показало, что проведение лучевой терапии в неoadъювантном режиме в данной клинической ситуации позволило перевести опухолевый процесс в операбельный. При этом последовательное использование в неoadъювантном периоде химиотерапии и лучевой терапии оказалось высокоэффективным методом лечения, так как, по данным послеоперационного гистологического исследования, установлен полный лечебный патоморфоз. Далее осложнение в виде рубцовой деформации было выявлено в срок два месяца после выполнения операции и было скорректировано хирургически. В дальнейшем осложнений со стороны левой реконструированной молочной железы не наблюдалось, что позволяет судить об эффективности выбранной сопроводительной терапии в контексте предотвращения поздних лучевых повреждений со стороны нормальных тканей и реконструированной молочной железы.

Выживаемость без признаков местного и отдаленного прогрессирования составила 22 месяца.

## Заключение

Реконструктивно-пластические операции видятся весьма важным компонентом комплексного лечения

рака молочной железы. Принимая во внимание желание пациентки выполнить реконструкцию молочной железы, необходимо в первую очередь контролировать проведение в полном объеме противоопухолевого лечения. Проведение лучевой терапии в неoadъювантном режиме с последующей мастэктомией и одномоментной реконструктивно-пластической операцией показало свою эффективность и безопасность как с точки зрения снижения частоты осложнений со стороны реконструированной молочной железы, так и с точки зрения сохранения высоких онкологических результатов. Предложенная последовательность этапов комплексного лечения больных раком молочной железы должна в первую очередь рассматриваться в тех клинических ситуациях, когда эффект от проведенной неoadъювантной химиотерапии недостаточен для выполнения оперативного вмешательства. При этом наиболее

предпочтительным типом реконструктивно-пластической операции является реконструкция собственными тканями. Однако больным как во время лучевого лечения, так и по его завершении до момента хирургического этапа лечения необходимо проводить представленный комплекс профилактических мер, который благодаря антиоксидантному и противовоспалительному действиям способствует снижению вероятности ранних и поздних осложнений.

#### Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2018 г.
2. Cecile Zinzindohoue, Pierre Bertrand, Bernard Miramand, Marian Gutowski, Pedro Raro, Nicolas Sterckers, Monique Cohen, Jean-Pierre Dures, Sandy Lacombe, Aude Michel, Emilie Monrigal, Christelle Faure, Gilles Houvenaeghel, Helene Charitansky, Frederic Trentini. A Prospective Study on

Skin-Sparing Mastectomy for Immediate Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Flap After Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Invasive Breast Carcinoma. *Ann Surg Oncol* Jun 2016 pp. 1–7.

3. E Monrigal, J Dauplat, P Gimbergues, G Le Bouedec, M Peyronie, JL Achard, P Chollet, MA Mouret-Reynier, JM Nabholz, C Pomel. Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Oct; 37 (10): 864–70.
4. Madeline Cook, Nathalie Johnson, Henry Daniel Zegzula, Mark Schray, Margaret Glissmeyer, Leslie Sorenson. Prophylactic use of pentoxifylline (Trental) and vitamin E to prevent capsular contracture after implant reconstruction in patients requiring adjuvant radiation. *Am J Surg*. 2016 Feb 22.
5. N. Paillocher, A. S. Oger, A. S. Florczak, P. Raro, M. Richard, R. Wernert, J. M. Classe, G. Lorimier. Evaluation of mastectomy with immediate autologous latissimus dorsi breast reconstruction following neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy: A single institution study of 111 cases of invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jul; 42 (7): 949–55.
6. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.



## XII Научно-практическая конференция

### Современная гематология. Проблемы и решения

Конференция 4-х столиц (Москва, Минск, Астана, Ташкент)

Тематическая выставочная экспозиция

15-16 ноября 2018 года

Москва, Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

**Уважаемые коллеги!**

**Конференция организуется в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».**

#### Цель конференции

- ✓ Повышение профессионального уровня и квалификации врачей гематологов;
- ✓ Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен достижениями, результатами;
- ✓ Эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- ✓ Своевременная диагностика, правильный выбор специалиста;
- ✓ Анализ достижений и эффективных методов комплексного лечения гематологических заболеваний в клинической практике;
- ✓ Обучение профессиональным навыкам врачей-гематологов лечению больных с гематологическими и онкологическими заболеваниями, обмен опытом;
- ✓ Улучшение качества жизни пациента с гематологическими заболеваниями

**Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.**

**Материалы конференции предоставляются при регистрации.**

**По окончании конференции выдается свидетельство участника.**

**Организована on-line трансляция конференции – подробная информация на сайте [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)**

**Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!**

**Координатор проекта:**

Мезенова Елена Александровна

**Менеджер проекта:**

Тихомирова Валерия



**Информационно-выставочное агентство**

**«ИнфоМедФарм Диалог»**

127055, Москва, ул. Сушевская, д.25, стр.1

Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47

E-mail: [info@imfd.ru](mailto:info@imfd.ru)

Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)

# Физико-дозиметрическое планирование в стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы

**А. В. Назаренко**, к.м.н., заведующий радиологическим отделением  
**Я. Р. Знаткова**, аспирант, врач-радиолог радиологического отделения  
**С. Б. Алиева**, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения  
**С. И. Ткачев**, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения

НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

## *Physico-dosimetric planning in stereotactic radiation therapy for pancreatic cancer*

A. V. Nazarenko, Ya. R. Znatkova, S. B. Aliyeva, S. I. Tkachyov

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

### Резюме

Стереотаксическая лучевая терапия представляет собой относительно новую разработку в области лучевой терапии. Дозиметрическое планирование такого вида лучевого лечения имеет свою специфику. Специализированное трехмерное планирование ЛТ позволяет достичь высокой дозы внутри мишени и высокого градиента дозы за пределами мишени. Представлены результаты сравнения двух методик физико-дозиметрического планирования сеансов лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка фотонов пациентов с раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, IMRT, VMAT, физико-дозиметрическое планирование, метод Монте-Карло.

### Summary

Stereotactic radiotherapy is a relatively new development in the field of radiation therapy. Dosimetric planning of this type of radiation treatment has its own specifics. Specialized three-dimensional planning of RT allows achieving a high dose inside the target and a high dose gradient outside the target. The results of a comparison of two methods for physico-dosimetric planning of radiotherapy sessions with modulation of the intensity of the photon beam of patients with pancreatic cancer are presented.

Key words: stereotactic radiation therapy, IMRT, VMAT, physico-dosimetric planning, Monte Carlo method.

## Введение

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) представляет собой относительно новую разработку в области лучевой терапии и показывает положительные результаты при лечении глубокорасположенных опухолей различных органов [1,3,4].

Специализированное трехмерное планирование лучевой терапии (ЛТ) позволяет достичь высокой дозы внутри мишени и высокого градиента дозы за пределами мишени. При стереотаксической лучевой терапии абляционная доза ионизирующего излучения подводится к опухоли, как правило, в течение 1–5 сеансов.

Лучевая терапия рака поджелудочной железы (РПЖЖ) всегда сложна из-за близости здоровых органов, особенно желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки. Получение высоких доз этими структурами может привести к таким осложнениям, как язвы и кровотечения, непроходимость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стриктуры и перфорации. Методика

стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы стала возможной благодаря возможностям современного физико-дозиметрического моделирования.

Дозиметрическое планирование СТЛТ имеет свою специфику. Для минимизации лучевой нагрузки на органы риска зачастую используется инверсное (обратное) планирование. Ограничения в выборе направлений облучения не являются основополагающими параметрами для уменьшения дозы в критических структурах. В данном виде планирования главная роль отводится поперечной модуляции интенсивности (флюенсу) пучков, имеющих различные направления. В результате, использование модуляции флюенса не убирает пучок из областей, чувствительных к облучению, ограничивая дозу, которая создается данным пучком. Холодные области, полученные при этом в опухоли, будут скомпенсированы увеличением флюенса в других пучках [5].

## Материалы и методы

В соответствии с задачами исследования с целью разработки оптимальной методики стереотаксической лучевой терапии нами была проведена сравнительная оценка двух методик лучевой терапии IMRT (Intensity modulated radiation therapy) и VMAT (Volume modulated radiation therapy).

При разработке методики стереотаксической лучевой терапии для выбора оптимальной дозы облучения нами учитывалась линейно-квадратичная модель, согласно которой использование 5 фракций позволяет потенциально снизить риск позднего повреждения здоровых тканей по сравнению с 1 и 3 фракциями.

Предполагая, что

$$\alpha/\beta = 3 \text{ (поздние реакции),}$$

$$\text{в } EQD_2 = nd(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$$

(n — количество фракций, d — доза за фракцию), подведенная доза на нормальную ткань в этом исследовании (используя среднее 37,5 Гр за 5 фракций) составила 78,75 Гр, что превышает суммарные дозы

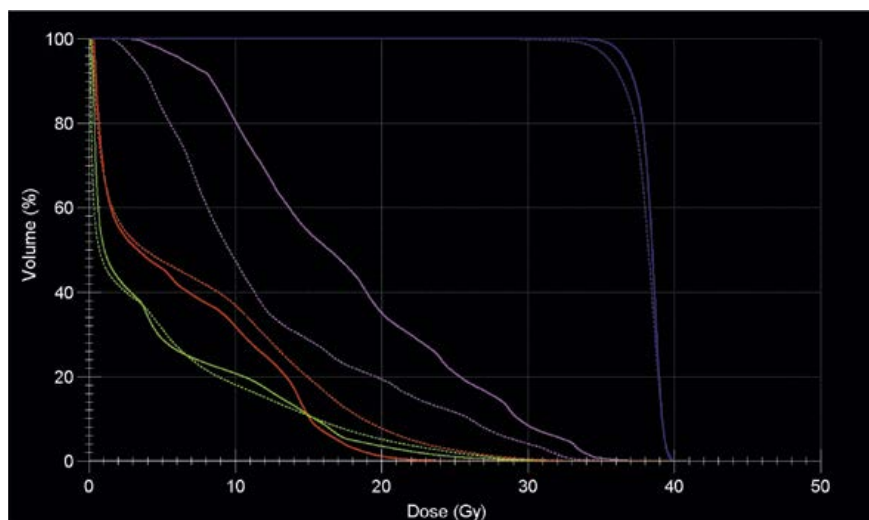


Рисунок 1. Сравнительная гистограмма доза-объем для пациента 1.  
Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (пунктирная линия). Распределение дозы: РТВ (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый), правая почка (красный).

при классическом фракционировании (54–60 Гр). В случае нерезектабельного местно-распространённого рака поджелудочной железы SBRT проводится за 5 фракций с РОД 7,5 Гр, СОД 37,5 Гр.

Критерии оценки плана:

1. Предписанная доза должна охватывать 95 % объема РТВ.
2. Доза более 107 % охватывает не больше 2 % объема РТВ.
3. Нами были определены ограничения доза-объем для органов риска

При 5-фракционном облучении максимальная доза на желудок не должна превышать 32 Гр, в то время как объем, получающий 18 Гр, не должен превышать 10 см<sup>3</sup>.

Максимальная доза на двенадцатиперстную кишку не должна превышать 32 Гр, объем, получающий 12,5 Гр, не должен превышать 10 см<sup>3</sup>, а объем, получающий 18 Гр, не должен превышать 5 см<sup>3</sup>.

Максимальная доза на тощую и подвздошную кишку не должна превышать 35 Гр, объем, получающий 19,5 Гр, не должен превышать 5 см<sup>3</sup>.

Максимальная доза на ободочную кишку не должна превышать 38 Гр, объем, получающий 25 Гр, не должен превышать 20 см<sup>3</sup>.

Хотя бы 700 см<sup>3</sup> объема печени должны получать менее 21 Гр.

Хотя бы 200 см<sup>3</sup> объема коркового вещества почки должны получать менее 17,5 Гр.

Максимальная доза на спинной мозг не должна превышать 30 Гр, объем, получающий 23 Гр, не должен превышать 0,35 см<sup>3</sup>, а объем, получающий 14,5 Гр, не должен превышать 1,2 см<sup>3</sup> [3].

### Выбор методики физико-дозиметрического планирования в стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы

Индивидуальный дозиметрический план лечения разрабатывался с учетом геометрии опухоли и места положения. РТВ покрывалось 95 % изодозой.

Нами было проведено сравнение планов, выполненных разными методами: IMRT и VMAT с различным количеством арок.

При использовании IMRT дозовая нагрузка на окружающие ткани оказывается ниже, чем при VMAT. Это объясняется тем, что при IMRT можно задать подходящие углы гантри, полностью исключая направления по критическим органам. При использовании методики VMAT облучение происходит со всех направлений, с различной интенсивностью. При облучении методикой VMAT распределение дозы стремится к однородному, полностью отсутствуют стыки пучков.

Другим важным отличием IMRT и VMAT является продолжительность процедуры облучения: при

VMAT благодаря непрерывному отпуску дозы по ходу движения гантри и лепестков время облучения меньше, в то время как при IMRT значительная часть времени уходит на перемещение гантри в заданный угол и установку лепестков в заданное положение.

За более длительное время процедуры облучения происходит большее смещение органов за счет их движения, изменение их взаимной топологии и, следовательно, размытию изодозных кривых в облучаемом объеме. Это особенно критично при близком расположении двенадцатиперстной кишки и желудка по отношению к поджелудочной железе. Не последним отличием будет и экономическая целесообразность VMAT: короткое время процедуры позволяет пролечить большее количество пациентов. Имобилизация пациентов и визуализация положения опухоли при лечении как IMRT, так и VMAT происходит одинаково.

### Обсуждение результатов дозиметрического планирования

Ниже приведены примеры сравнения дозиметрического планирования при IMRT и VMAT 5 пациентов с РПЖЖ.

Из анализа гистограммы 1 пациента (рис. 1) область резкого спада дозы для планируемого объема поджелудочной железы в плане VMAT уступает плану IMRT: «холодная» точка в плане VMAT сдвинута влево, в то время как «горячая» точка находится в одинаковых положениях. Сравнение кривых для двенадцатиперстной кишки показывает меньшие дозы для плана VMAT. Снижена средняя доза: с 17,5 % до 12,2 %, максимальная доза снижена с 38,1 % до 36,7 %. Распределение дозы по объёму для желудка улучшилось незначительно: это можно объяснить отдалённостью большей части объема желудка от облучаемой поджелудочной железы. Заметно небольшое различие в дозе для правой почки: план VMAT демонстрирует преобладание дозы по сравнению с планом IMRT.

Из статистической гистограммы для 2 пациента (рис. 2) видно, что план VMAT обеспечивает обеднен-

ное покрытие по сравнению с планом IMRT. Дальнейший анализ изодозных кривых на срезах показывает преимущество выделенных направлений подведения радиации.

У 3 пациента объём поджелудочной железы, получающий менее 95 % предписанной дозы составил менее 1,53 %, а 105 % дозы — менее 5,54 %. Средняя доза для двенадцатиперстной кишки составила  $D_{\text{mean}} = 15,4 \%$ , максимальная доза  $D_{\text{max}} = 31,3 \%$ . Объём желудка расположен удачно для облучения поджелудочной железы: его значения по дозе намного меньше предельно допустимых при выбранном режиме фракционирования. Средняя доза для желудка составила  $D_{\text{mean}} = 1,3 \%$ , а максимальная доза  $D_{\text{max}} = 5,7 \%$ .

Как видно из гистограммы (рис. 3) в плане VMAT удалось создать менее высокое покрытие: объём поджелудочной железы, получающий менее 95 % предписанной дозы составил менее 4,66 %, а объём, получающий более 105 % предписанной дозы оказался менее 4,52 %. Таким образом, область резкого спада достаточно узка. Средняя доза для двенадцатиперстной кишки составила  $D_{\text{mean}} = 15,2 \%$ , максимальная доза  $D_{\text{max}} = 32,6 \%$ . Объём желудка расположен удачно для облучения поджелудочной железы: доза на желудок намного меньше предельно допустимых при выбранном режиме фракционирования. Средняя доза для желудка составила  $D_{\text{mean}} = 1,1 \%$ , а максимальная доза  $D_{\text{max}} = 5,9 \%$ .

Отметим форму кривой доза-объём для двенадцатиперстной кишки: видно, что объём резко падает в области 25 Гр в плане IMRT, но при этом  $D_{\text{max}} = 31,3$  Гр. Для плана VMAT объём падает позже в области 30 Гр и  $D_{\text{max}} = 32,6$  Гр. Таким образом, в плане IMRT присутствует асимптотическое приближение — «длинный хвост» — вдоль оси доз, что очень опасно для последовательных органов. Отчасти это можно объяснить разным набором функций для IMRT и VMAT используемых в этом исследовании. В VMAT использовалось жесткое ограничение по дозе, в то время как в IMRT использовалось параметрическое ограничение

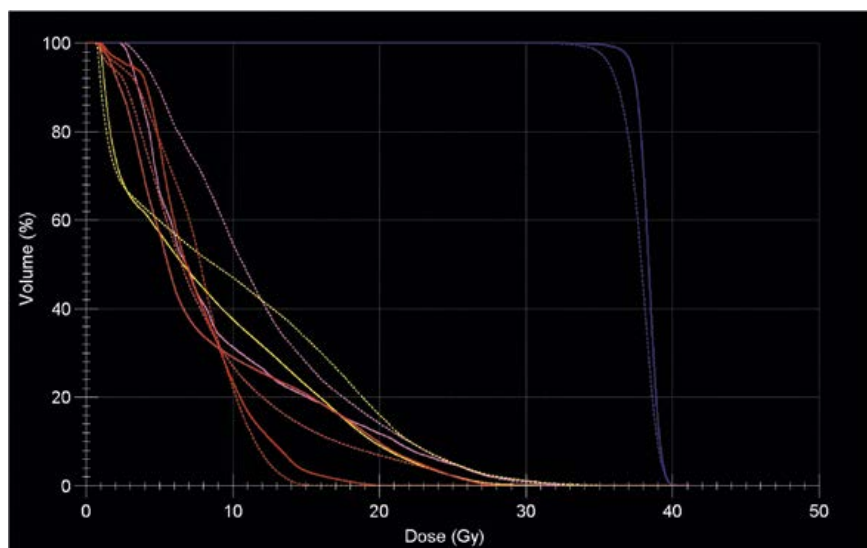


Рисунок 2. Сравнительная гистограмма доза-объем для пациента 2. Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (желтый), правая почка (красный), левая почка (светло-красный).

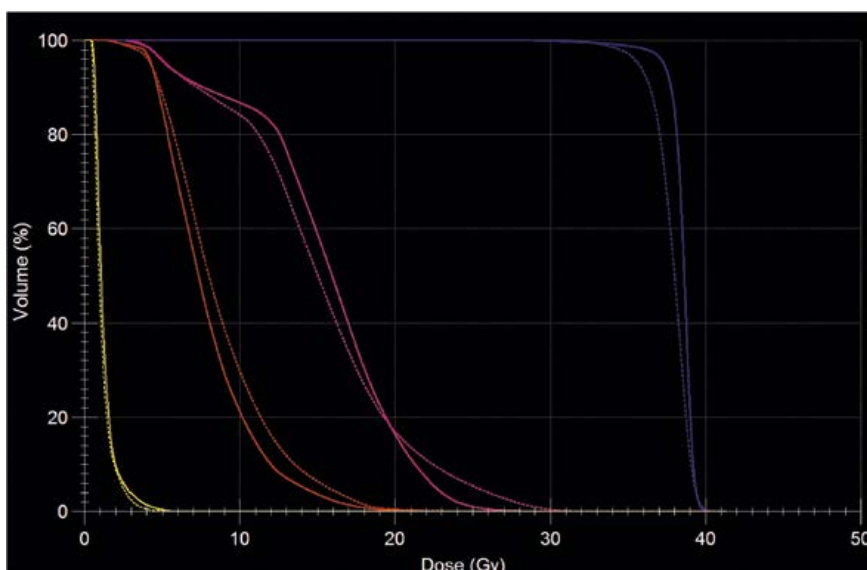


Рисунок 3. Сравнительная гистограмма доза-объем для пациента 3. Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (желтый), правая почка (красный).

по дозе. В процессе оптимизации, очевидно, были найдены разные локальные минимумы, которые привели к таким формам кривых и схожим результатам по максимальной дозе.

Для 4 и 5 пациентов план IMRT показывает лучшее покрытие в области 100 % дозы по сравнению с планом VMAT (рис. 4, 5). Менее 95 % предписанной дозы получает менее 2,25 % (IMRT) и менее 6,76 % (VMAT). Дозу большую 105 % получает менее 3,86 % (IMRT) и менее 2,94 % (VMAT). Область резкого спада дозы в плане IMRT составляет 6,11 %, в плане

VMAT — 9,7 %, то есть VMAT «размывает» область высокого градиента и выносит дозу к критическим органам. В то же время максимальная доза в плане VMAT составила 31,8 %, а в плане IMRT — 35,4 %. Средняя доза примерно одинакова: 10,5 % (IMRT) и 9,9 % (VMAT).

Покрытие мишени в обоих способах облучения удовлетворяет статистическим критериям по дозе и объёму (таблица).

Для IMRT область высокого градиента более узкая, чем для VMAT, т.е. доза за пределами мишени спа-

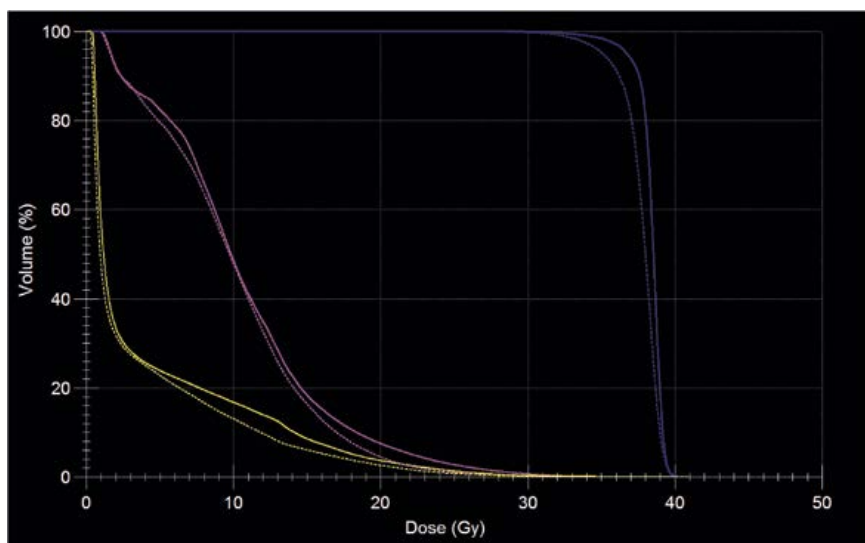


Рисунок 4. Сравнительная гистограмма доза-объём для пациента 4. Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый).

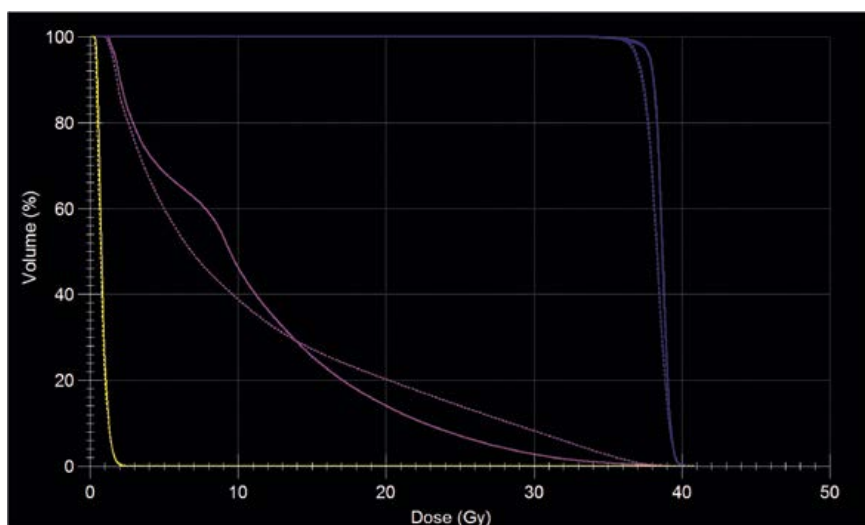


Рисунок 5. Сравнительная гистограмма доза-объём для пациента 5. Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый).

дает быстрее в IMRT, что важно для облучения поджелудочной железы, которая тесно окружена критическими органами. Использование VMAT создаёт более размытые границы для спада дозы за пределами опухоли, в то время как IMRT делает облучаемый объём компактным.

В результате анализа данных 5 пациентов прослеживается следующая тенденция: покрытие мишени при облучении VMAT уступает покрытию при облучении IMRT. Причём область высокой дозы, «горячая» точка, одинакова в обоих способах подведения радиации, 105% предписанной дозы получает примерно 4%

объёма. Что же касается области низкой дозы, «холодной» точки, тут различие более существенное: в VMAT менее 95% предписанной дозы получает менее 4% объёма, в IMRT 95% предписанной дозы получает менее 1,5%. Таким образом, IMRT лучше для самой мишени, чем VMAT с точки зрения покрытия.

Из сравнения  $D_{max}$  и  $D_{mean}$ , полученных двенадцатиперстной кишкой видно: у двух пациентов, рассчитанных по методике VMAT максимальная доза в двенадцатиперстной кишке меньше, чем в IMRT плане. Максимальную дозу по двенадцатиперстной кишке порядка 32 Гр

удалось создать для трёх пациентов при облучении VMAT, аналогичные попытки в IMRT успешно закончились для двух пациентов.

Из сравнения  $D_{max}$  и  $D_{mean}$  на желудок, можно сказать, что у четырех пациентов, рассчитанных методикой VMAT максимальная доза в желудке меньше, чем в планах IMRT.

### Заключение

Таким образом, при VMAT дозиметрическом планировании облучение щадит органы риска, но уступает IMRT в покрытии мишени, хотя во всех планах покрытие удовлетворяет статистическим критериям на гистограмме доза-объём. Выбирая между способами облучения, необходимо учитывать большие возможности VMAT в настройке целевых функций и их параметров. В VMAT многое определяется выбранным набором критериев, в то время как IMRT больше зависит от выбора направления гантри.

Также следует учесть более короткое время лечения при использовании методики VMAT по сравнению с IMRT, что снижает дозовую нагрузку на критические органы, подверженные экскурсии. Это свидетельствует о большей сохранности критических органов. VMAT, имея расширенные возможности настройки целевых функций и их параметров, дает возможность улучшения покрытия мишени при сохранении толерантности доз на органы риска.

Таким образом, после проведенной сравнительной оценки различных вариантов высокоомодулированного дозиметрического планирования можно сказать, что динамическое высокоомодулированное планирование имея расширенные возможности настройки целевых функций и их параметров, дает возможность улучшения покрытия мишени при сохранении толерантности доз на органы риска, что крайне важно для планирования прецизионной стереотаксической лучевой терапии с применением высоких доз облучения и позволяет избежать развития тяжёлых осложнений и можно с уверенностью говорить о безопасности методики SBRT.

**Таблица**  
**Сравнительные данные дозиметрического планирования**

| Дозиметрическое планирование | Объемы оконтуренных структур, Vp/Vg/Vd, см <sup>3</sup> | Область высокого градиента в PTV, V95-V105% IMRT/VMAT | Двенадцатиперстная кишка, IMRT/VMAT                                       | Желудок IMRT/VMAT                                                        |
|------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1                            | 40/464/24                                               | 1,2–4,5%/5,3–4,8%                                     | D <sub>max</sub> : 38,1 Гр/36,7 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 17,6 Гр/12,2 Гр | D <sub>max</sub> : 33,8 Гр/33,1 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 4,8 Гр/4,7 Гр  |
| 2                            | 215/450/18                                              | 0,6–4,1%/4,4–3,4%                                     | D <sub>max</sub> : 32,6 Гр/33,4 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 9,5 Гр/12,1 Гр  | D <sub>max</sub> : 34,4 Гр/36,9 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 8,7 Гр/10,3 Гр |
| 3                            | 175/160/60                                              | 1,5–5,5%/4,7–4,5%                                     | D <sub>max</sub> : 31,3 Гр/32,6 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 15,5 Гр/15,2 Гр | D <sub>max</sub> : 5,9 Гр/5,7 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 1,3 Гр/1,1 Гр    |
| 4                            | 23/271/73                                               | 2,3–3,9%/6,8–2,3%                                     | D <sub>max</sub> : 35,4 Гр/31,8 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 10,5 Гр/9,9 Гр  | D <sub>max</sub> : 38,9 Гр/37,6 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 4,2 Гр/3,6 Гр  |
| 5                            | 106/254/51                                              | 0,9–4,6%/2,7–4,4%                                     | D <sub>max</sub> : 39,4 Гр/39,3 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 10,8 Гр/11,0 Гр | D <sub>max</sub> : 2,4 Гр/0,9 Гр<br>D <sub>mean</sub> : 2,6 Гр/0,8 Гр    |

Примечание: Vp—объем поджелудочной железы, Vg—объем желудка, Vd — объем двенадцатиперстной кишки.

#### Список литературы

1. Cheung M. R., Tucker S. L., Dong L., de Crevoisier R., et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—2007.— Vol. 67.—P. 1059–1065.
2. Dosimetric and radiobiological comparison for quality assurance of IMRT and VMAT plans.
3. ICRU 62 (1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU report no. 62 (supplement to ICRU report no. 50). ICRU, Bethesda, Maryland.
4. Jun Zhao, Weigang Hu, Gang Cai, Jiazhou Wang, Jiang Xie, Jiayuan Peng, and Zhen Zhang. Dosimetric comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for locally advanced rectal cancer with simultaneous integrated boost. *Oncotarget*. 2016 Feb 2; 7(5): 6345–6351. Published online 2015 Nov 26. doi: 10.18632/oncotarget.6401
5. Michalski J. M., Gay H., Jackson A., Tucker S. L., Deasy J. O. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury//Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.—2010.— Vol. 76.No3, Supplement.—P. S 123–S 129.
6. Климанов В. А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 3. М.: МИФИ, 2008. 176 с.
7. Klimanov V. A. Dozimetriceskoe planirovanie luchevoj terapii. Chast'3. M.: MIFI, 2008. 176 s. (in Rus)..



## Комиссия Минздрава рекомендовала включить российский препарат для снижения осложнений после химиотерапии в перечень ЖНВЛП

6 сентября членами Комиссии по формированию перечней лекарственных препаратов и минимального ассортимента было поддержано предложение биотехнологической компании BIOCAD о включении в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) лекарственного препарата с МНН «эмпэгфилграстим». BIOCAD является единственным производителем референтного препарата филграстима пролонгированного действия в этом перечне, предназначенного для снижения продолжительности и частоты возникновения фебрильной нейтропении. В планах компании в ближайшие три года обеспечить в 2,5 раза больше пациентов лекарственной терапией по сравнению с 2016 годом.

В 2017 году лекарственное средство было зарегистрировано и включено в рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве препарата при профилактике фебрильной нейтропении. Пегилированный филграстим ранее был практически недоступен для российских пациентов из-за высокой стоимости, поэтому большинство нуждающихся в указанной терапии получали неpegилированные препараты.

По данным аналитики госзакупок, в 2017 году аукционов на пегилированные филграстины было объявлено на 273 млн рублей. При закупке отечественного эмпэгфилграстима уже в 2019 году профилактикой будет охвачено на 500 человек больше без увеличения финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

«Поддержка предложения о включении эмпэгфилграстима в перечень ЖНВЛП — важное событие, соответствующее стратегии по расширению доступа российских пациентов к инновационным препаратам, — рассказал Олег Павловский, вице-президент по маркетингу и продажам компании BIOCAD. — Стратегия разработана в ответ на высокий рост смертности от онкологических заболеваний в России».

Научные сотрудники BIOCAD добились продления действия филграстима благодаря присоединению к нему молекулы полиэтиленгликоля с массой 30 кДа. Таким образом, был устранен главный недостаток этой группы препаратов — короткий период полувыведения из организма, в связи с чем пациенту требуется большее количество болезненных инъекций. Новый препарат можно использовать не только для лечения, но и для профилактики заболевания, предотвращая развитие опасного осложнения — фебрильной нейтропении.

Примечательно, что лекарственный препарат с МНН «эмпэгфилграстим», выпускаемый BIOCAD под торговым наименованием «Экстимия», стал первым референтным онкологическим препаратом BIOCAD, рекомендованным к включению в перечень ЖНВЛП.

По данным Росстата, на сегодняшний день рак является одной из главных причин смертности россиян. В 2017 году в России зарегистрировано более 600 000 новых случаев злокачественных новообразований. Эта цифра постоянно растет. Основным методом лечения онкологии — химиотерапия, после курса которой у больных нередко возникает опасное осложнение — нейтропения. Это патологическое состояние, при котором резко уменьшается число клеток крови (нейтрофилов), защищающих организм человека от бактериальных инфекций.

По данным Санкт-Петербургского клинического центра передовых медицинских технологий, фебрильная нейтропения развивается у 10–40% пациентов с солидными опухолями и 80–100% больных со злокачественными заболеваниями системы крови, получающих химиотерапию в стандартных дозах. Ослабленный организм может не перенести новую дозу химиотерапии. Происходит вынужденная пауза в лечении опухоли, что снижает шансы на выздоровление и может привести к смерти пациента.





Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

# **XIII** Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

**Москва**  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте [www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

#### Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

#### Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

# Персонифицированный подход к оценке индивидуального риска формирования актуальных злокачественных новообразований

Н. Г. Ширлина, к.м.н., ст. преподаватель кафедры эпидемиологии  
В. Л. Стасенко, д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии  
Д. В. Турчанинов, д.м.н., проф., зав. кафедрой гигиены, питания человека

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

## *Personified approach in evaluation of individual risk of formation of actual malignant novelties*

N. G. Shirlina, V. L. Stasenkov, D. V. Turchaninov  
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Резюме

**Цель исследования.** Создание и проверка работоспособности на основе теоремы Байеса модели оценки индивидуального риска развития рака различной локализации для организации первичной профилактики заболевания. **Материалы и методы.** Проведены эпидемиологические исследования распространенности и значимости известных факторов риска в развитии рака различной локализации у жителей Омской области. Определены показатели чувствительности и специфичности предлагаемого диагностического подхода (теста). В исследовании применялись эпидемиологические, социологические, статистические методы. **Результаты.** В работе показана возможность использования алгоритма, основанного на теореме Байеса, для оценки индивидуального риска развития рака различной локализации. По результатам эпидемиологического исследования были рассчитаны условные вероятности обнаружения факторов риска при наличии (отсутствии) рака. На втором этапе был обоснован алгоритм расчета вероятности развития рака при определенном сочетании факторов риска. Полученные результаты позволяют оценить и прогнозировать уровень индивидуального риска при изменении сочетания факторов у конкретной женщины. Данная методика может быть реализована в виде компьютерной программы. **Заключение.** Использование вероятностных подходов к оценке комплекса факторов риска развития рака различной локализации, с одной стороны, облегчит процесс принятия верного решения врачом, а с другой — позволит повысить его объективность. Программа по расчету риска развития рака может быть использована в практической деятельности онколога, терапевта, врача общей практики для оценки персонифицированного индивидуального риска развития данной патологии и дачи рекомендаций по первичной профилактике. Расчет величины риска при работе с пациентом можно проводить неоднократно, меняя параметры корригируемых факторов.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, факторы риска, байесовский подход, первичная профилактика, Омская область.

### Summary

**The purpose of research.** The purpose of the study was to create and test the performance of the model of individual risk assessment of cancer of different localization based on the Bayes theorem for the organization of primary prevention of the disease. **Materials and methods.** Epidemiological studies of the prevalence and significance of known risk factors in the development of cancer of different locations among residents of the Omsk region. The sensitivity and specificity of the proposed diagnostic approach (test) were determined. The study used epidemiological, sociological, statistical methods. **Results.** The paper shows the possibility of using an algorithm based on the Bayes theorem to estimate the individual risk of developing cancer of different localization. Based on the results of the epidemiological study, conditional probability of detection of risk factors in the presence / absence of cancer was calculated. At the second stage, the algorithm for calculating the likelihood of developing cancer under the certain combination of risk factors was justified. The received results allow to estimate and predict a level of individual risk at change of a combination of factors at the concrete woman. This technique can be implemented as a computer program. **The conclusion.** The use of probabilistic approaches to the evaluation of a complex of risk factors for the development of cancer of different localizations on the one hand will facilitate the process of making the right decision by the doctor, and on the other, will increase its objectivity. The program for calculating the risk of developing cancer can be used in the practice of an oncologist, therapist, general practitioner to assess the personified individual risk of developing this pathology and give recommendations on primary prevention. Calculation of the risk value when working with the patient can be carried out repeatedly, changing the parameters of the corrected factors.

**Key words:** malignant neoplasms, risk factors, Bayesian approach, primary prevention, Omsk region.

### Введение

В наступившем XXI столетии мы являемся свидетелями роста требований к эффективности медицинских технологий, включая технологии диагностики, лечения и профилактики.

Проблемам прогноза течения заболеваний, а в случае профилактической медицины и прогноза возникновения болезней, уделяется много внимания, в том числе и с позиций доказательной медицины. В значительной степени это справедливо для такой актуальной, массовой и социально значимой патологии как рак.

Биологическую основу процесса формирования онкологической патологии популяционного уровня состав-

ляет спектр различных по характеру и силе патогенных (этиологических) факторов, влияние которых зависит от степени восприимчивости к ним популяции людей [2].

Вопросы этиологии и патогенеза рака активно изучаются в различных направлениях фундаментальной науки с использованием самых современных методов лабораторной диагностики и молекулярной биологии.

Ведущая роль в снижении онкологической заболеваемости принадлежит первичной профилактике [3, 4, 5]. В практике первичной профилактики рака актуальных локализаций инструментов для, возможно, раннего прогнозирования риска возникновения (и, как следствие, для получения возможности управления этим риском),

простых, объективных и доступных в первичном звене здравоохранения и в сфере профилактической медицины (общественное здоровье и здравоохранение, эпидемиологический надзор за болезнями, environmental health) явно недостаточно.

Использование вероятностного подхода в рамках программ скрининга с учетом развития программы электронного здравоохранения, персонализированной медицины также является востребованным [6, 7, 8]. При этом вовлеченность самого индивидуума в этот процесс (оценки вероятности развития патологии) позволяет существенным образом повлиять на этот риск в плане принятия профилактически значимых решений и исходы. Это, по сути, персонификация первичной индивидуальной профилактики. Оценка персонифицированного риска возникновения и своевременное профилактическое вмешательство является одним из потенциально эффективных мероприятий, однако вопросы прогнозирования индивидуального риска развития патологии не являются глубоко разработанными [9].

Перспективным инструментом в этом направлении является использование байесовского (вероятностного) подхода. За последние 15 лет количество публикаций с использованием байесовского подхода возросло на порядок [9, 10, 11]. Неиспользование этих подходов в программах первичной профилактики является недопустимым ввиду чрезвычайно высокой медико-социальной значимости этой патологии и ее исходов на индивидуальном и популяционном уровнях.

Теорема Байеса известна с 1763 года. Но развитие компьютерных технологий и методов обработки информации вновь стимулировало исследователей на поиски ответов на некоторые старые и трудные вопросы.

Эффективное принятие медицинского решения требует периодической, через определенные интервалы времени, актуализации и оптимизации медицинской информации. Вместе с тем увеличение объема получаемой информации само по себе не является достаточным для того, чтобы снять неопределенность, в условиях которой часто должен действовать врач при работе с конкретным пациентом. Поэтому необходимо искать методы и развивать технологии, которые помогут медицинскому работнику использовать доступные данные наиболее эффективным образом для принятия клинических решений о диагнозе, составления плана лечения и прогнозе течения заболевания [12, 13].

С помощью вычислительной техники исследователями были проанализированы медицинские данные с точки зрения их диагностической ценности — была сделана попытка определить, какие признаки и симптомы имеют наибольший вес для определенных диагнозов. Были испробованы теорема Байеса, отношение правдоподобия и дискриминантные функции. Из всех этих методов наиболее широко использовали теорему Байеса. Попытки сгруппировать связанные признаки, симптомы заболевания основывались на использовании известных методов группирования, машинных процедур сравнения и численной таксонометрии; каждый из этих методов

позволяет достичь какого-то успеха, тем не менее все они нуждаются в дальнейшей проверке [11].

Байесовские статистические методы представляют собой отличный от общепринятого подход к теории статистического вывода, для которого можно сформулировать три основные идеи [9, 11]:

- 1) вероятности являются упорядоченными мнениями;
- 2) статистика (или любой вид обработки информации) связана с пересмотром мнений в свете новой информации;
- 3) теорема Байеса из теории вероятностей является оптимальным формальным правилом, которое указывает, как именно должен быть сделан такой пересмотр.

Вероятности служат для количественного выражения неопределенности, а субъективные меры вероятности позволяют выразить степень уверенности относительно данного признака, симптома или диагноза. Субъективная мера вероятности дает возможность клиницисту выразить, насколько он уверен в клиническом заключении, в терминах относительных шансов или отношений правдоподобия. Отношения шансов и отношения правдоподобия выражаются количественными показателями [9].

Все вероятности можно рассматривать как условные. Это означает, что они выражают, насколько вы уверены относительно такого события, как симптом или диагноз, и что степень уверенности обусловлена всем тем, что вы уже знаете относительно этого события. Субъективная мера условных вероятностей является вероятностным выражением знания, приобретенного из опыта. Одно из полезных математических построений, известное как формула Байеса, позволяет при помощи субъективной меры условных вероятностей совместно использовать наблюдаемые данные и известную ранее информацию в целях решения задачи дифференциальной диагностики [9, 11].

Организация процесса диагностики в медицине вообще и в онкологии в частности сталкивается с проблемой неопределенности связей между признаками, симптомами и заболеваниями, что придает медицинской диагностике вероятностный характер [9]. Прогресс в понимании фундаментальных закономерностей этиологии и патогенеза рака со временем поможет решить эту проблему. Но по мере накопления знаний становится все более серьезной вторая проблема. Уже сейчас врач имеет дело с таким количеством заболеваний и сопутствующих признаков, симптомов и лабораторных данных, что испытывает затруднения при необходимости вспоминать всю нужную диагностическую информацию.

Одним из результатов ускорения медицинских исследований за последние 30 лет является большой объем новой информации. Как никогда ранее актуальна такая организация медицинских знаний, чтобы они стали более полезными для практической деятельности врачей. В отношении первичной профилактики и персонализированной оценки риска возникновения онкопатологии такие исследования единичны, что определило актуальность и круг задач настоящего исследования.

**Цель настоящего исследования:** создание и проверка работоспособности модели оценки индивидуального развития актуальных онкологических заболеваний на основе теоремы Байеса для организации первичной профилактики заболевания.

## Материалы и методы

Для получения исходной информации проведены эпидемиологические исследования (поперечное и типа «случай — контроль») распространенности и значимости известных факторов риска в развитии рака молочной железы (РМЖ) и колоректального рака (КРР) у жителей ( $n = 1002$  и  $556$  соответственно) Омской области.

На основе анализа литературных данных для изучения рака молочной железы и колоректального рака были отобраны 42 и 52 основных известных факторов риска развития соответственно (табл. 1, 2).

Опрос участников выборки проводился посредством пассивного анкетирования. У всех участников было получено информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Теорема Байеса [9] применялась для оценки вероятности развития рака молочной железы у женщины при конкретном наборе факторов риска:

$$P(D/F) = \frac{P(F/D) * P(D)}{P(F)},$$

где математическое определение условной вероятности наличия фактора F при данном состоянии D таково:

$$P(F/D) = \frac{P(F \cap D)}{P(D)}$$

при условии, что величины  $P(D)$  и  $P(F)$  не равны нулю.

Символ F обозначает наличие фактора риска у человека, символ D — наличие изучаемой патологии. Обозначение вида  $P(F/D)$  читается следующим образом: «вероятность наличия фактора F при данном D».

Оценка операционных характеристик (чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата) предлагаемого диагностического алгоритма проводилась с применением ROC-анализа [9, 10].

Производился расчет отношения шансов, доверительных интервалов показателей, критерия  $\chi^2$ . Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 6.0 и приложения MS Excel 2007. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

По результатам эпидемиологических исследований были рассчитаны условные вероятности обнаружения факторов при наличии или отсутствии РМЖ и КРР (табл. 1, 2).

На втором этапе, исходя из оценок условных вероятностей на основе теоремы Байеса, был обоснован алгоритм расчета вероятности развития РМЖ и КРР при определенном сочетании факторов риска. Благодаря наличию такой информации появляется возможность оцен-

**Таблица 1**  
**Факторы риска развития рака молочной железы**

| Код | Фактор риска                                                              |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|
| F1  | Возраст старше 55 лет                                                     |
| F2  | Избыточная масса тела (ИМТ выше 25)                                       |
| F3  | Проживание в областном центре                                             |
| F4  | Семейное положение: не замужем                                            |
| F5  | Высшее образование                                                        |
| F6  | Характер труда: управленческий аппарат, интеллигенция                     |
| F7  | Рабочий день более 8 часов                                                |
| F8  | Курение в настоящее время (в т.ч. в анамнезе)                             |
| F9  | Характер рабочей нагрузки: положение сидя                                 |
| F10 | Нахождение в позе сидя более 5 часов в сутки                              |
| F11 | Возраст начала употребления алкоголя: до 18 лет                           |
| F12 | Употребление алкоголя чаще 1 раза в месяц                                 |
| F13 | Сон менее 6 часов в сутки                                                 |
| F14 | Физическая активность: 1 час и менее в неделю (низкая)                    |
| F15 | Использование дезодорантов                                                |
| F16 | Использование удобрений на участке                                        |
| F17 | Возраст начала первой менструации в 12 и ранее                            |
| F18 | Отсутствие беременностей в анамнезе                                       |
| F19 | Отсутствие родов в анамнезе                                               |
| F20 | Наличие двух и более аборт в анамнезе                                     |
| F21 | Первые роды в возрасте старше 25 лет                                      |
| F22 | Короткий период лактации при кормлении первого ребенка (менее 6 месяцев)  |
| F23 | Применение оральных контрацептивов                                        |
| F24 | Наступление менопаузы в 55 и более лет                                    |
| F25 | Наличие мастопатии (в т.ч. в анамнезе)                                    |
| F26 | Наличие кисты молочной железы (в т.ч. в анамнезе)                         |
| F27 | Наличие фибroadеномы молочной железы (в т.ч. в анамнезе)                  |
| F28 | Наличие мастита (в т.ч. в анамнезе)                                       |
| F29 | Проведение маммографии менее 1 раза                                       |
| F30 | Наличие травм груди                                                       |
| F31 | Отягощенная наследственность по РМЖ                                       |
| F32 | Употребление фруктов менее 1 порции в день                                |
| F33 | Употребление овощей менее 1 порций в день                                 |
| F34 | Применение для приготовления пищи жиров с высоким содержанием холестерина |
| F35 | Употребление в пищу жиров с высоким содержанием холестерина               |
| F36 | Употребление молочных продуктов менее 3 раз в месяц                       |
| F37 | Досаливание пищи                                                          |
| F38 | Употребление более 2 чашек кофе с кофеином в день                         |
| F39 | Употребление более 3 чашек черного чая в день                             |
| F40 | Употребление сахара (более 2 ч.л. на чашку)                               |
| F41 | Употребление менее 5 куриных яиц в неделю                                 |
| F42 | Употребление более 3 кусков хлеба в день                                  |

ки и прогнозирования риска при изменении сочетания факторов у конкретного участника.

Используя частоты встречаемости факторов в группах сравнения и наличие определенного комплекса факторов у конкретного человека, можно определить вероятность развития рака у предполагаемого пациента. Заметим, что если симптом отсутствует, то при вычислении вместо

**Таблица 2**  
**Факторы риска развития колоректального рака**

| Код | Фактор риска                                                                            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| F1  | Возраст более 50 лет                                                                    |
| F2  | Женский пол                                                                             |
| F3  | Национальность: русский (–ая)                                                           |
| F4  | Длительность проживания в Омской области более 30 лет                                   |
| F5  | Образование ниже высшего                                                                |
| F6  | Длительность рабочего дня больше 8 часов                                                |
| F7  | Наличие вредных факторов на рабочем месте                                               |
| F8  | Неблагоприятный микроклимат (температура, влажность, сквозняки и т.п.) на рабочем месте |
| F9  | Нервно-эмоциональные нагрузки на рабочем месте                                          |
| F10 | Преимущественно физически тяжелый труд                                                  |
| F11 | Работа в ночные смены                                                                   |
| F12 | Наличие запахов, химических веществ в воздухе на рабочем месте                          |
| F13 | Курение в настоящее время                                                               |
| F14 | Количество выкуриваемых сигарет в день: как правило, более 10                           |
| F15 | Характер труда: управленческий                                                          |
| F16 | Характер труда: неквалифицированный тяжелый физически                                   |
| F17 | Неиспользование средств индивидуальной защиты на рабочем месте                          |
| F18 | Нахождение на открытом солнце во время работы                                           |
| F19 | Прохождение последнего медосмотра: 4 и более года назад                                 |
| F20 | Нахождение на открытом воздухе: 2 и более часа в день                                   |
| F21 | Посещение солярия за последний год: один раз и более                                    |
| F22 | Проживание в частном доме                                                               |
| F23 | Более 7 часов в день в положении сидя                                                   |
| F24 | Сон менее 7 часов в сутки                                                               |
| F25 | Отдых более 2 часов в день                                                              |
| F26 | Занятия физической культурой более 1 часа в неделю                                      |
| F27 | Употребление алкоголя более 1 раза в месяц                                              |
| F28 | Возраст начала употребления алкоголя до 18 лет                                          |
| F29 | Преобладающий вид алкоголя: крепкий и суррогаты                                         |
| F30 | Вид потребляемой питьевой воды: централизованное водоснабжение                          |
| F31 | Часть дохода семьи, тратимая на продукты: более 30%                                     |
| F32 | Употребление красного мяса: более 15 раз в месяц                                        |
| F33 | Употребление красного мяса: больше 100 г за один раз                                    |
| F34 | Употребление свежих фруктов: за один прием 200 г и менее                                |
| F35 | Жирность употребляемых молочных продуктов: менее 3% либо не употребляет вообще          |
| F36 | Употребление яиц: больше 5 штук в неделю                                                |
| F37 | Отдает предпочтение жирной пище                                                         |
| F38 | Отдает предпочтение острой пище                                                         |
| F39 | Отдает предпочтение мясной пище                                                         |
| F40 | Отдает предпочтение соленой пище                                                        |
| F41 | Отдает предпочтение сладкой пище                                                        |
| F42 | Индекс массы тела более 25 (вес в кг/квадрат роста в м)                                 |
| F43 | Натуральный цвет волос: светлый                                                         |
| F44 | Цвет кожи без загара: белый (бледный)                                                   |
| F45 | Определен высокий уровень холестерина при анализе                                       |
| F46 | Наличие полипов, геморроя, трещин прямой кишки                                          |

|     |                                                           |
|-----|-----------------------------------------------------------|
| F47 | Наличие склонности к запорам или поносам                  |
| F48 | Наличие примеси крови в кале, черный стул                 |
| F49 | Наличие ложных позывов на стул                            |
| F50 | Наличие родственников первой линии с колоректальным раком |
| F51 | Наличие родственников второй линии с колоректальным раком |
| F52 | Наличие положительного анализа кала на скрытую кровь      |

$P(F|D)$  используется величина  $[1 - P(F|D)]$ . Для упрощения понимания расчетов на примере взяты первые 11 факторов, встречающихся у участников исследования.

$$P(D_i|F_j) = \frac{P(D_i) [1-P(F_1|D_i)] P(F_3|D_i) [1-P(F_4|D_i)] [1-P(F_5|D_i)] \times [1-P(F_6|D_i)] [1-P(F_7|D_i)] P(F_8|D_i) P(F_9|D_i) \times [1-P(F_{10}|D_i)] P(F_{11}|D_i)}{\text{Числитель} + P(D_2) [1-P(F_1|D_2)] P(F_3|D_2) [1-P(F_4|D_2)] \times [1-P(F_5|D_2)] [1-P(F_6|D_2)] [1-P(F_7|D_2)] P(F_8|D_2) P(F_9|D_2) \times [1-P(F_{10}|D_2)] P(F_{11}|D_2)}$$

Результаты ROC-анализа позволили определить оптимальные операционные характеристики предлагаемого теста с пороговым уровнем принятия решения в 25 % (площадь под ROC-кривой [AUC] — 0,78) (см. рис.). В случае превышения порогового значения участникам может быть рекомендована консультация специалиста.

Так как алгоритм прогнозирования является методом диагностики, то для него были рассчитаны операционные характеристики: чувствительность составила 71,7 % (95 % ДИ: 68,9–74,6), специфичность 73,2 % (95 % ДИ: 70,5–76,1), прогностичность положительного результата — 40,8 (95 % ДИ: 37,7–43,9), прогностичность отрицательного результата — 91,0 (95 % ДИ: 89,2–92,8), преваленс — 20,46 %.

Наиболее удобно реализовать данную методику в виде компьютерной программы. Программа может быть использована в практической деятельности онколога, терапевта, врача общей практики с целью оценки индивидуального риска развития РМЖ и КРР и дачи рекомендаций по первичной профилактике патологии. Расчет величины риска при работе с пациентом можно проводить неоднократно, меняя параметры корректируемых факторов.

В целях организации профилактической работы данную методику целесообразно использовать специалистам по социально-гигиеническому мониторингу, организаторам здравоохранения, поскольку она дает большие потенциальные возможности по управлению риском на этапе первичной профилактики.

Предложенная методика прошла апробацию и в дальнейших исследованиях будет уточняться с учетом пополнения исходной базы данных.

## Заключение

Одним из результатов медицинских исследований за последние годы является большой объем новой информации. В связи с этим, начиная отбор диагностически ценной медицинской информации, нужно осознавать, что врач не в состоянии беспредельно добавлять новые сведения к своему умственному багажу и в то же время надлежащим образом использовать эти сведения.

Часто он оказывается в положении, когда необходимая ему более полная информация о конкретном пациенте, о возможных рисках отсутствует. В такой ситуации врач, как человек, принимающий решение, неизбежно сталкивается с неопределенностью и ему необходимы дополнительные методы, инструменты, помогающие справиться с ней.

Разработка систем, предназначенных для диагностики (включая этап оценки риска развития заболевания), обоснования и выбора решения, интересна и важна применительно ко многим областям.

Систему обработки медицинской информации можно было бы построить таким образом, чтобы в электронной базе данных собирались и обрабатывались оценки правдоподобия каждого наблюдаемого симптома и признака при определенной патологии. Когда такие оценки получены, их можно преобразовать в апостериорные распределения вероятностей по всему списку рассматриваемых заболеваний, используя теорему Байеса. Такие процедуры позволяют извлекать информацию более эффективно в сравнении с другими методами, предусматривающими использование человеческого суждения.

Система обработки информации может быть использована врачами для оценки вероятности развития патологии, управления риском путем модификации (коррекции) воздействия факторов риска. Применение этого принципа имеет очень важное значение для медицинской диагностики, так как выбор наиболее эффективных диагностических тестов из большого числа возможных может оказаться существенным фактором с точки зрения экономических аспектов медицинского обслуживания и обследования состояния здоровья населения.

Количество разработанных на сегодняшний день методик диагностики и лечения огромно. Практикующие врачи, исследователи и организаторы здравоохранения просто завалены информацией об эффективности разных способов лечения тех или иных заболеваний. Зачастую эта информация противоречива, поэтому принятие научно обоснованных решений чрезвычайно затруднено. Кроме того, традиционный подход к врачебной деятельности, основанный на разработке так называемого клинического мышления, часто не срабатывает и приводит к врачебным ошибкам. В результате складывается ситуация, когда решение, принятое врачом, основано на его субъективной оценке. Использование же вероятностных подходов к оценке комплекса факторов риска развития РМЖ у женщин, с одной стороны, облегчит процесс принятия верного решения врачом, а с другой — позволит повысить его объективность.

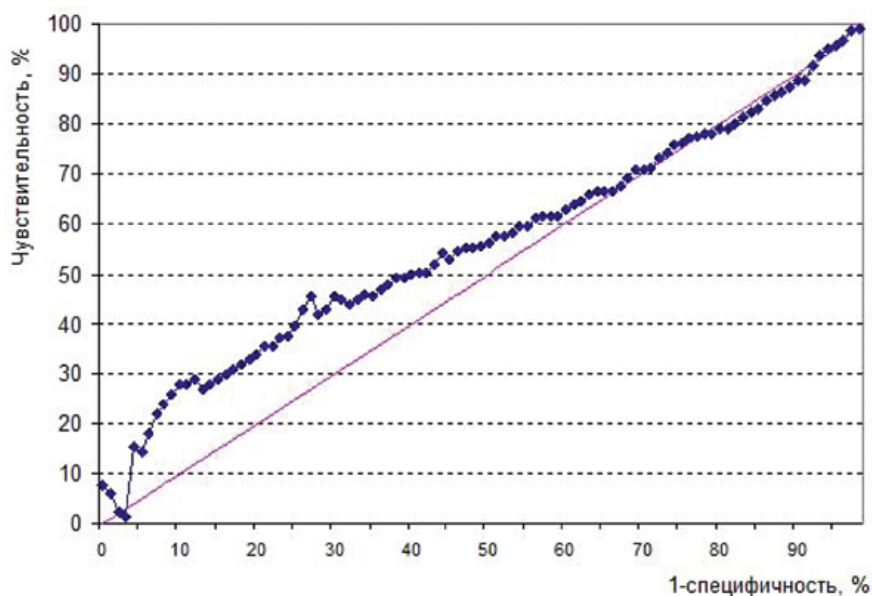


Рисунок. Кривая ROC для предлагаемого теста.

#### Список литературы

1. Брусина Е.Б. Эпидемиология рака / Е.Б. Брусина, Ю.А. Магарилл, А.Г. Кутихин. — Кемерово: КеМГМА, 2011. — С. 76–80.
2. Далматов В.В. Реализация системного подхода в теории и практике современной эпидемиологии / Далматов В.В., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В. // Информатика и системы управления. — 2008. — № 2 (16). — С. 20–24.
3. Профилактика рака и борьба с ним / Материалы 58-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. — Эл. ресурс. — Режим доступа: [www.who.int/cancer/media/news/WHA58\\_22-ru.pdf](http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58_22-ru.pdf) (доступ 09.09.2014).
4. Модель региональной программы первичной профилактики рака: метод. рекомендации МР 2.2.9.0012–10 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.ppr-nfo.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=208&Itemid=18](http://www.ppr-nfo.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=208&Itemid=18) [Дата обращения: 19.07.2016].
5. Первичная профилактика рака — первая линия обороны в противораковой борьбе [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.ronc.ru/science/plany-i-otchety/arkhiv-meropriyatij-dokumentov-prezentatsij/informacionnyj-byulleten-pervichnaya-profilaktika-raka.html>. — [Дата обращения: 23.02.2016].
6. Шупина М.И. Оптимизация диагностики артериальной гипертензии у лиц молодого возраста в практике врача-терапевта. Дис. ... канд. мед. наук. — Омск: ОмГМА, 2002. 143 с.
7. Онлайн-журнал «Персонализированная медицина» [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.atlasmed.ru/post/25>. — [Дата обращения: 19.01.2016].
8. Perceptions of Genetic Testing for Personalized Nutrition: a randomized trial of DNA-based dietary advice / D.E. Nielsen [et al.] // *Nutrigenet. Nutrigenomics*. — 2014. — Vol. 7. — P. 94–104.
9. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине / Пер. с англ. И.М. Быховской. Под ред. проф. М.Л. Быховского. — М.: Мир, 1971. — 282 с.
10. Чесноков В.А. Байесовские подходы к определению кариесогенных стрептококков в зубной бляшке у детей с дистальной окклюзией при ортодонтическом лечении. / Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Турчанинов Д.В., Крива А.С. // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — № 8. — С. 54–58.
11. Ледли Р.М., Ластед Л. Медицинская диагностика и современные методы выбора решения, в кн.: Математические пробл. в биол., под ред. Р. Беллмана, пер. с англ. М., 1966. 141 с.
12. Постнова Т.Б. Информационно-диагностические системы в медицине. М., 1972.
13. Заридзе Д.Г. Профилактика рака: Руководство для врачей / Д.Г. Заридзе. — Москва, 2009. — С. 70–77.

# Эффективность бевацизумаба при прогрессирующей глиобластоме. Собственные данные

О. В. Абсаямова, к.м.н., с.н.с., зав. дневным стационаром<sup>1</sup>  
Г. Л. Кобяков, д.м.н., в.н.с., врач 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли)<sup>1</sup>  
Г. О. Агабекян, к.м.н., врач дневного стационара<sup>1</sup>  
А. С. Беляшова, аспирант отделения радиотерапии и радиохирургии<sup>1</sup>  
А. А. Поддубский, врач 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли)<sup>1</sup>  
К. С. Лодыгина, врач дневного стационара<sup>1</sup>  
Ю. Струнина, сотрудник отдела информационных технологий<sup>1</sup>  
С. Л. Гуторов, д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей<sup>2</sup>  
А. В. Абсаямов, студент механико-математического факультета<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

## Bevacizumab efficacy in progressive glioblastoma. Own data

O. V. Absalyamova, G. L. Kobaykov, G. O. Agabekyan, A. S. Belyashova, A. A. Poddubsky, K. S. Lodygina, Yu. Strunina, S. L. Gutorov, A. V. Absalyamov

National Medical Research Centre for Neurosurgery n.a. N. N. Burdenko, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

### Резюме

Стандарты лечения рецидива глиобластомы (ГБ) не установлены. Проведенные исследования показали, что применение бевацизумаба (БЕВ) при ГБ увеличивает время до прогрессирования (ВДП) и снижает потребление кортикостероидов. Влияние БЕВ на общую выживаемость (ОВ) остается неустановленным. Отсутствие значимой разницы в ОВ скорее объясняется эффективностью БЕВ в последующих линиях у ранее его не получавших больных при прогрессировании болезни, что, возможно, и нивелировало ожидаемую разницу в ОВ. В статье представлены обзор литературы и собственные ретроспективные данные об эффективности применения БЕВ при рГБ. Особое внимание было обращено на анализ последствий прекращения применения БЕВ при отсутствии прогрессии опухоли и целесообразность продолжения либо возобновления БЕВ при развитии рецидива болезни.

**Ключевые слова:** бевацизумаб, рецидив глиобластомы, химиотерапия, таргетная терапия.

### Summary

No standard of care has been established for patients with progressive glioblastoma (rGB). Previous studies suggested that bevacizumab (BEV) is safe and produces responses that result in a decreased use of glucocorticoids and increased progression-free survival (PFS) with an unclear effect on overall survival (OS). Crossover to BEV in the control arm is the possible reason why the advantage of BEV has not been proven in Phase III trials. We present our own retrospective data on the effectiveness of the use of BEV in the rGB. Special attention was paid to the analysis of the consequences of BEV discontinuation in the absence of tumor progression and the benefit of continuing or resuming BEV at relapse.

**Key words:** bevacizumab, glioblastoma recurrence, chemotherapy, target therapy.

## Введение

Прогноз пациентов с глиобластомой (ГБ) неблагоприятен. Тотальная резекция опухоли, лучевая терапия (ЛТ) с одновременным и последующим применением темозоломида (ТМЗ) улучшают выживаемость больных [1, 2], но последующее прогрессирование опухоли неизбежно. После первого рецидива болезни медиана времени до повторного прогрессирования (ВДП) и общая выживаемость (ОВ) обычно достигают 2–3 и 8–9 месяцев соответственно [3]. В отдельных случаях может быть выполнена повторная резекция опухоли [4]. В свою очередь, повторное облучение применяется, когда это технически возможно [5].

Ломустин (CCNU) и повторное применение ТМЗ часто используются для лечения рецидива ГБ. При этом

их эффективность при рецидиве ГБ (рГБ) ограничена. Бевацизумаб (БЕВ), являющийся антителом к VEGF — сосудистому эндотелиальному фактору роста, был одобрен в 2014 году для лечения рГБ в ряде стран, включая США [6]. В странах Евросоюза БЕВ не был утвержден для лечения рГБ на основании отсутствия достаточных доказательств улучшения ОВ [7].

В 2014 году были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы применения БЕВ в сочетании со стандартной лекарственной терапией первой линии ГБ. Включение в режим БЕВ не привело к значимому увеличению ОВ [9, 10]. В последующем исследовании фазы II BELOB показало, что БЕВ в сочетании с CCNU повышает выживаемость по сравнению с самостоятель-

ным применением CCNU [11]. В свою очередь, при первом рецидиве ГБ в исследовании III фазы (BELOREC) [12] при сравнении эффективности монотерапии CCNU с комбинацией CCNU + БЕВ было продемонстрировано только достоверное увеличение ВДП (4,2 против 1,5 месяца) у получавших БЕВ, без значимого влияния на ОВ. Отсутствие значимой разницы в ОВ, скорее, объясняется эффективностью БЕВ в последующих линиях у ранее его не получавших больных при прогрессировании болезни, что, возможно, и нивелировало ожидаемую разницу в ОВ.

Учитывая имеющиеся противоречия в оценке целесообразности применения БЕВ в лечении рГБ, нами проведен ретроспективный анализ собственных данных. Ниже представлены результаты применения БЕВ при рГБ. Особое внимание было обращено на ряд важных для клинической практики аспектов. К ним мы отнесли продолжительность лечения БЕВ, анализ последствий прекращения применения БЕВ при отсутствии прогрессии опухоли и целесообразность продолжения либо возобновления БЕВ при развитии рецидива болезни.

## Материалы и методы

Критериями включения в анализ являлись: 1) гистологически верифицированная ГБ; 2) проведение лучевой терапии с одновременным и последующим применением ТМЗ в качестве терапии первой линии; 3) выявленный продолженный рост опухоли после завершения или на фоне терапии первой линии; 4) применение БЕВ в монотерапии или в комбинации после прогрессирования.

В 2010–2011 годах в НИИ нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко были прооперированы и гистологически верифицированы как ГБ 343 больных. Критериям включения в анализ отвечали 81 из них. Медиана возраста составила 54 года. Самостоятельные введения БЕВ были проведены 11 больным, БЕВ в комбинации с иринотеканом (БЕВИ) получили 53 больных, БЕВ + CCNU (БЕВЛ) — 11 и БЕВ + ТМЗ — 6 больных. БЕВ вводили в дозе 5–8 мг/кг внутривенно капельно каждые две недели.

Повторное лучевое лечение проведено у 33 больных: у 1 — радиохирургия (РХ), у 20 — повторная фракционированная лучевая терапия (ФО), у 2 — оба метода. У 33 больных был сохранен БЕВ после прогрессирования с изменением варианта химиотерапии или включением в режим цитостатика.

Оценка динамики опухоли проводилась по результатам магнитно-резонансной томографии в T1-взвешенном режиме с контрастным усилением и в режиме Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) соответствии с критериями RANO.

К моменту анализа 49 пациентов умерли, 32 живы или не были доступны для контакта от момента второй прогрессии. Выживаемость (медианы ВДП и ОВ) оценивали по длительности периода от установления диагноза до прогрессирования болезни или смерти. В свою очередь, медианы ВДП1 и ОВ1 — от даты первого прогрессирования до наступления следующей прогрессии или смерти на фоне лечения; медианы ВДП2 и ОВ2 — от даты второй прогрессии до наступления последующей прогрессии или смерти соответственно. Статистический анализ вы-

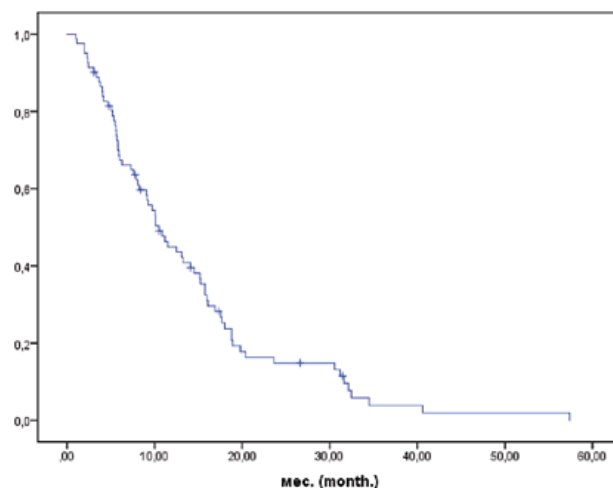


Рисунок 1. Время до прогрессирования (ВДП1) при первом рецидиве глиобластомы.

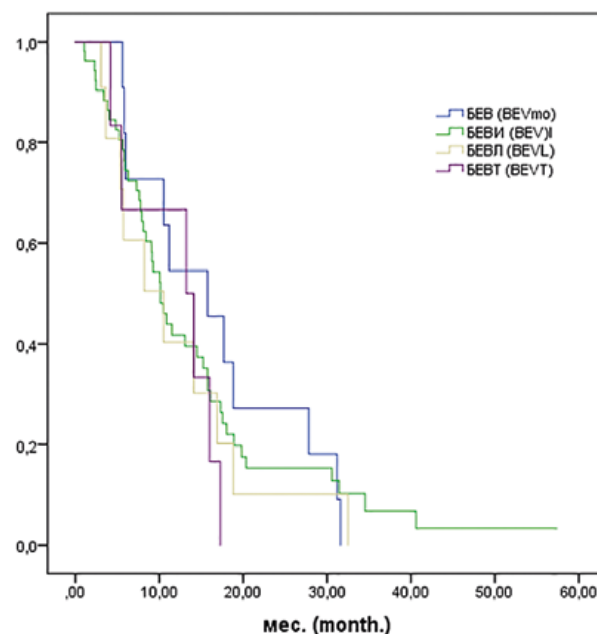


Рисунок 2. Бевацизумаб в монотерапии и комбинации с цитостатиками у пациентов с первым рецидивом глиобластомы.

живаемости проведен с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 методом Каплан-Майера, для оценки достоверности различий применен тест log-rank.

## Результаты исследования

На фоне терапии первой линии медиана ВДП составила 9,0 месяца ([CI] 7,0–10,9). Медиана ВДП1 при применении БЕВ (самостоятельно и в комбинации с цитостатиками) составила 10,5 месяца ([CI] 8,1–12,9) (рис. 1). В группах монотерапии БЕВ, БЕВИ, БЕВЛ, БЕВТ значения ВДП1 составили 15,7; 10,1; 10,5; 13,2 месяца соответственно, разница была статистически недостоверна ( $p = 0,7$ ; рис. 2).

Объективный ответ (ОО) был достигнут у 34% больных, стабилизация заболевания (СТ) — у 28%, прогрессирование (ПЗ) зарегистрировано у 37% пациентов.

После очередного прогрессирования 33 больных продолжали (а прекратившие возобновляли) введение БЕВ. Соответственно ВДП2 составила 8,0 месяца ([CI] 4,9–11,1).

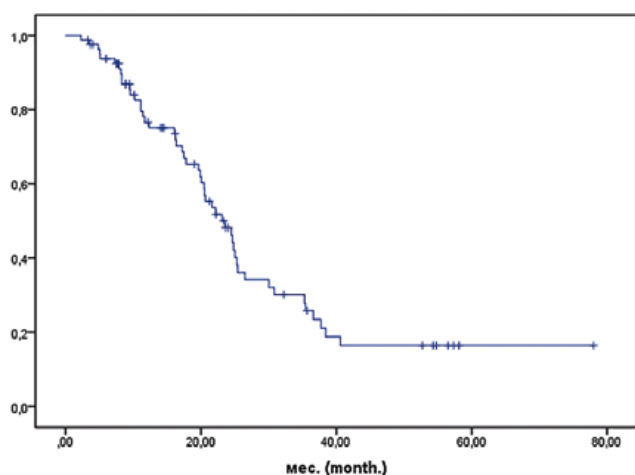


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов, получавших бевацизумаб при рецидиве глиобластомы.

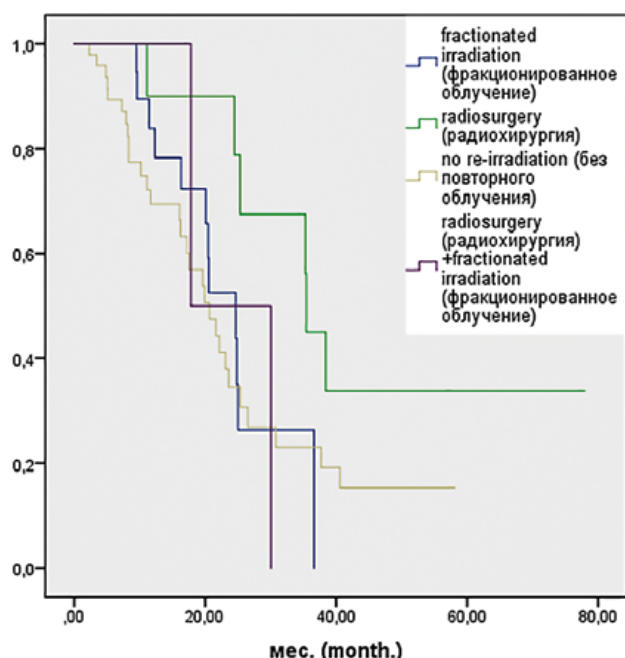


Рисунок 4. Общая выживаемость от даты первого рецидива в зависимости от повторного лучевого лечения.

Прекратили применение БЕВ при отсутствии признаков прогрессирования 16 больных. Причиной завершения терапии БЕВ явились: отказ от лечения 4 больных, у 7 — согласно решению лечащего врача, у 2 в связи с развитием осложнений лечения, у 3 в связи с обострением сопутствующих заболеваний.

У этих 16 пациентов медиана длительности применения БЕВ составила 11,6 месяца. Интервал без БЕВ до очередного прогрессирования составил в среднем 3,7 месяца. Одна пациентка жива без повторного рецидива с ОБ1, равному 44 месяца. Из 15 пациентов, имевших прогрессирование после прекращения БЕВ, возобновили лечение БЕВ ( $\pm$  цитостатик) 7 больных. Медиана времени до следующего рецидива составила 12,31 месяца ([CI] 2,8–30,7).

Медиана ОБ во всей группе составила 37,9 месяца. В свою очередь, медиана ОБ1—23,5 месяца ([CI] 18,7–27,4) (рис. 3). В группах с ФО, РХ, ФО + РХ и без повторного

облучения ОБ1 была 24,6 ([CI] 17,6–31,5); 35,4 ([CI] 35,0–35,8); 17,8; 20,6 месяца ([CI] 15,2–26,0) соответственно, различия недостоверны ( $p = 0,2$ ) (рис. 4).

У 60 больных оценена ОБ2, значения которой составили 14,1 месяца. В случае продолжения применения БЕВ после второй прогрессии (33 больных) ОБ2 достигала 17,1 месяца. Для сравнения — у 24 больных, прекративших введение БЕВ и получавших только симптоматическую терапию, она была достоверно меньше — 6,9 месяца; а у 3 больных, получивших либо ЛТ, либо цитостатики без БЕВ, — 5,0 месяца;  $p < 0,0001$  (рис. 5).

## Обсуждение результатов

Стандарты лечения пациентов с рГБ до настоящего времени не разработаны. Повторное хирургическое вмешательство следует рассматривать у больных с безрецидивным периодом не менее 6 месяцев и имеющих четко отграниченные поражения, вызывающие неврологическую симптоматику [6]. При этом документированные преимущества повторной операции были получены в основном в ретроспективных исследованиях. Более благоприятный прогноз ожидаем у пациентов 70 лет или моложе, с небольшим (до 50 см<sup>3</sup>) объемом опухоли и статусом по шкале Карновского более 80 %. Повторная операция не показана в случаях, когда поражены критические области мозга [13].

Большинство исследований эффективности повторного облучения являются ретроспективными. Разнообразие режимов дозирования, определения мишени, технических особенностей, а также отсутствие рандомизированных исследований с контрольными группами затрудняют интерпретацию имеющихся результатов.

Для рецидивов, возникших в зоне предшествующего облучения, наиболее часто описано применение стереотаксической РХ или гипofракционированной стереотаксической радиотерапии (ГФСР). Возможность проведения РХ при рецидивах глиом была показана в исследовании RTOG 90–05, где была определена максимальная доза [17]. Другие исследования продемонстрировали, что проведение одномоментной РХ осложнялось большим процентом развития радионекрозов [16]. В сравнении с РХ при ГФСР осложнения были реже. Описана серия из 105 больных рГБ, получивших ГФСР в дозе 35 Гр за 10 фракций [15]. Медиана ОБ от начала лучевой терапии составила 11 месяцев. Клинически значимых острых побочных реакций и поздних осложнений 3 ст. со стороны ЦНС зафиксировано не было.

В случаях, когда новый опухолевый очаг возникает в ранее не облученной зоне мозга, как вариант лечения следует рассматривать стереотаксическую радиохирургию в комбинации с химиотерапией после хирургического удаления опухоли [16].

Фракционированная лучевая терапия, в отличие от РХ и ГФСР, может включать мишени большего объема. Ретроспективно описана серия из 172 больных с рецидивами глиом, из которых ГБ была у 59. Медиана дозы повторного облучения составила 36 Гр (15–62) фракциями по 2 Гр, с краевым захватом 0,5–1,0 см. Медиана ОБ составила 8 месяцев [18].

Необходимо отметить, что все перечисленные исследования проводились без применения современных

режимов химиотерапии. Greenspoon et al. описывают совместное применение ТМЗ и РХ, позволившее достичь 9 месяцев медианы ОВ [20].

С учетом темы нашего исследования интерес представляет достаточно скудный согласно данным доступной литературы опыт применения бевацизумаба. В ряде исследований описано совместное назначение БЕВ и РХ. Например, Park et al. приводят результаты лечения 11 больных с рГБ, получавших РХ с последующими введениями БЕВ (самостоятельно у одного больного, в комбинации с иринотеканом — у 10, с ТМЗ — у 1 пациента). От момента проведения РХ медианы ВДП и ОВ составили 15 и 18 месяцев соответственно. У больных той же клиники, получивших РХ без БЕВ, медианы ВДП и ОВ составили только 7 и 12 месяцев соответственно [19].

В работе Gutin et al. у 20 больных с рГБ (лечение ГФСР 30 Гр (5 фракций) на фоне БЕВ в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели) была достигнута медиана ОВ 12,5 месяца [21]. Аналогичные результаты были представлены в исследовании Minniti et al. При рецидиве 54 больным со злокачественными глиомами (42 из них — ГБ) проведена ГФСР в комбинации с БЕВ либо фотемустин. Медиана ОВ составила 11 месяцев в группе БЕВ и 8,3 месяца в группе фотемустина. Медианы ВДП были 6 и 4 месяца соответственно [31].

Интересны данные, представленные Schnell et al., поддерживающие рациональность применения БЕВ. Авторы представили результаты лечения 105 пациентов с рецидивом злокачественных глиом (из них 85 — рГБ). По решению междисциплинарной комиссии на основании ряда факторов (время от предыдущего облучения, объем опухоли, общее состояние) назначались либо БЕВ + иринотекан, либо повторное фракционированное облучение на фоне применения БЕВ только на период лучевой терапии, либо повторное фракционированное облучение с одновременным и последующим введением БЕВ. Пострецидивная выживаемость рассчитывали от первого применения БЕВ, которая составила в группах 6,6; 8,0 и 13,1 месяца соответственно [32].

Основными вариантами лекарственной терапии рГБ длительное время являлись производные нитрозоомочевины (CCNU, фотемустин), повторное применение ТМЗ в пролонгированных режимах и режимах эскалации доз, производные платины.

В сравнении с этими режимами БЕВ демонстрирует значительно более высокую частоту достижения объективного эффекта и увеличение времени до повторного прогрессирования. Тем не менее оценка его влияния на ОВ остается неоднозначной. Ранее мы публиковали собственные результаты применения режимов химиотерапии с включением БЕВ для лечения рГБ. В 2009 году нами описаны 34 пациента, 23 из которых получали БЕВИ, 11 — БЕВТ, у которых медианы ОВ от начала БЕВ составили 10,5 и 10,8 месяца соответственно [34]. В 2014 году мы сообщали о результатах лечения в смешанной группе из 94 пациентов с рГБ, которые после рецидива были повторно оперированы, получали повторное радиолечение и различные режимы химиотерапии (в т. ч. БЕВ). У этих больных медиана ОВ составила 22,13, а от установления первого рецидива — 11,37 месяца [33].

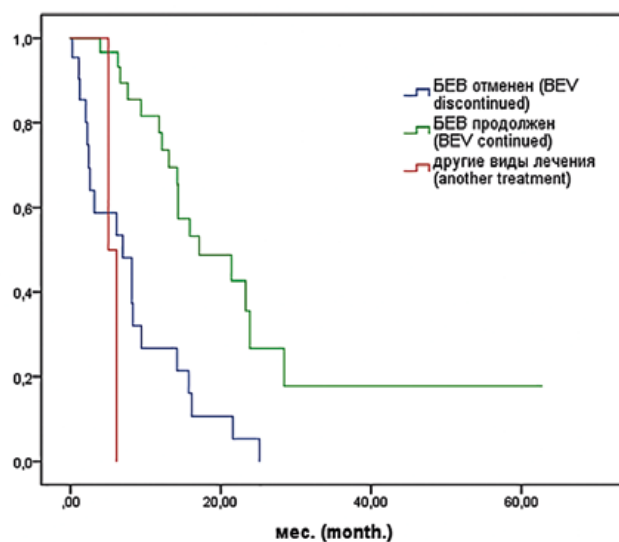


Рисунок 5. Общая выживаемость в зависимости от повторного применения бевацизумаба.

В 2012 году Д. Насхлеташвили с соавт. описали 12 пациентов рГБ, получавших БЕВ + иринотекан. По данным авторов, объективный эффект был достигнут у 41,7 % больных, при медиане ОВ 9,0 месяца [35].

Особый интерес представляет исследование А. Смолина и соавт., которые в 2015 году опубликовали результаты сравнительного анализа выживаемости больных, получивших БЕВ во второй или третьей линии терапии ГБ. Группой сравнения послужили больные, получавшие другие варианты лечения [36]. На основании разницы в медианах ОВ было продемонстрировано преимущество у больных, получавших бевацизумаб. Значения ОВ составили 32 и 23 месяца соответственно.

В табл. 1 приведены наиболее крупные проспективные исследования применения различных лекарственных агентов при рГБ.

Эти данные на первый взгляд демонстрируют равную эффективность CCNU и БЕВ в плане влияния на ОВ. Тем не менее цели и дизайн этих исследований не предполагали скрупулезного изучения судьбы пациентов после развития второго рецидива. Максимум, о чем было доложено в рандомизированных исследованиях, это перекрестное применение БЕВ в контрольных группах при развитии второго рецидива у 35,5 % пациентов. Также не представлены данные об эффективности повторной лучевой терапии и химиотерапии при прогрессировании после применения БЕВ.

Наряду с этим имеются данные о результатах лечения в поздних линиях. Так, Franceschi et al. описали 168 из 1552 оперированных в этой клинике больных с рГБ, получавших химиотерапию третьей линии в период с 2005 по 2016 год. Сравнивались ВДП и ОВ от момента второго рецидива у 32 больных, получивших БЕВ с 136 больными, получавшими различные режимы химиотерапии без БЕВ: нитрозопроизводные 69 (41,1 %), ТМЗ 36 (21,4 %) и карбоплатин + вепезид 31 (18,5 %). Включение в режим БЕВ ассоциировалось с достоверным увеличением как медиан ВДП, составивших 4,7 и 2,6 месца, так и ОВ — 8,0 и 6,0 месяца соответственно. Медиана ОВ от даты диагноза составила 30,3 месяца [22]. Эти результаты сравнимы с таковыми в нашем исследова-

**Таблица 1**  
**Проспективные клинические исследования лекарственной терапии глиобластомы второй линии**

| Автор       | Дизайн исследования   | Режим лечения                                                     | Число пациентов | Ответ на лечение                        | ВДП, мес. | ОВ, мес. |
|-------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------|----------|
| Friedman    | Brain-study, II фаза  | БЕВ 10 мг/кг                                                      | 167             | 28,2%<br>ПО+ЧО                          | 4,2       | 9,2      |
|             |                       | БЕВ 10 мг/кг + ИРИ 340/125 мг/м <sup>2</sup>                      |                 | 37,8%<br>ПО + ЧО                        | 5,6       | 8,7      |
| Vredenburgh | II фаза               | БЕВ + ИРИ                                                         | 35              | 57%<br>ПО + ЧО                          | 5,5       | 9,7      |
| Taal        | Belob-study, II фаза  | CCNU 110 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 недель                        | 47              | 5%<br>ПО + ЧО                           | 1,0       | 8,0      |
|             |                       | БЕВ 10 мг/кг каждые 2 недели                                      | 51              | 38%<br>ПО + ЧО                          | 3,0       | 8,0      |
|             |                       | CCNU 110/90 мг/м <sup>2</sup> + БЕВ 10 мг/кг каждые 2 недели      | 55              | 63/34%<br>ПО + ЧО                       | 11/4      | 16/11    |
| Wick        | III фаза              | CCNU 110 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 недель                        | 149             | 13,9%<br>ПО + ЧО                        | 1,5       | 8,6      |
|             |                       | CCNU 90–110 мг/м <sup>2</sup> + БЕВ 10 мг/кг каждые 2 недели      | 288             | 41,5%<br>ПО + ЧО                        | 4,2       | 9,1      |
| Perry       | RESCUE-STIDY, II фаза | ТМЗ 50 мг/м <sup>2</sup> до 1 года или прогрессии                 | 91              | NA                                      | NA        | 9,3      |
| Kong        | II фаза               | ТМЗ 50 мг/м <sup>2</sup> до 1 года или прогрессии                 | 38              | ПО = 0<br>ЧО = 2<br>СТ = 21             | 4,0       | 9,6      |
| Ahluwalia   | III фаза              | CCNU 110 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 недель + плацебо              | 65              | ПО = 0<br>ЧО = 5<br>СТ = 23<br>ПЗ = 23  | 2,7       | 9,8      |
|             |                       | Седираниб 30 мг/сут.                                              | 131             | ПО = 1<br>ЧО = 17<br>СТ = 76<br>ПЗ = 10 | 3,1       | 8,0      |
|             |                       | Седираниб 20 мг/сут. + CCNU 110 мг/м <sup>2</sup> каждые 6 недель | 129             | ПО = 2<br>ЧО = 19<br>СТ = 67<br>ПЗ = 19 | 4,2       | 9,4      |
| De Groot    | II фаза               | Афлиберцепт 4 мг/кг каждые 2 недели                               | 42              | ПО = 0<br>ЧО = 7<br>СТ = NA<br>ПЗ = NA  | 2,8       | 9,1      |

Примечание: ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СТ — стабилизация болезни; ПЗ — прогрессирование заболевания.

нии. К сожалению, в данной работе не были представлены данные о вариантах и эффективности повторной радиотерапии и химиотерапии второй линии.

На наш взгляд, эта информация представляется важной. Исходя из результатов рандомизированных исследований, не только применение БЕВ достоверно повышает ВДП, но и повторная радиотерапия также оказывает позитивное влияние на продолжительность жизни. Последовательное применение различных вариантов лечения ГБ (с влиянием каждой на ВДП), возможно, и приводит к увеличению значений ОВ. В работе Wenger et al. 62 больных рГБ (без мутаций IDH) после нескольких линий лечения с обязательным наличием ТМЗ и CCNU получали БЕВ в последней (анализируемой) линии. Число установленных прогрессий болезни варьировало от 2 до 5, медиана — 3. Помимо химиотерапии, 45% больных получили два и более курсов радиотерапии, 40% были оперированы два и более раза. Эффект БЕВ был достигнут в 54,8%, медиана ОВ составила 7,5 месяца, а ВДП — 3,5 месяца [24].

Отсюда вполне резонно предположение, что более раннее назначение БЕВ с учетом его относительно высокой эффективности более рационально.

Показательна работа Bronnimann et al., где были прослежены 25 больных с отменой БЕВ не по причине прогрессирования болезни. Медиана продолжительности лечения БЕВ составила 6 месяцев (от 2 до 58). В этой группе больных медиана времени до повторного рецидива была 8,9 месяца, что косвенно свидетельствовало об относительно длительном сохранении эффекта. Реиндукция БЕВ позволила достичь объективный ответ у 60% больных. Медиана ВПД и ОВ от момента повторного применения БЕВ была также высокой, составив 6,7 и 9,6 месяца соответственно [25]. По нашим данным, длительность сохранения эффекта БЕВ была значительно ниже — 3,7 месяца. По данным Balana et al., 28 больным БЕВ (в первой или второй линии терапии) был отменен не в связи с прогрессированием болезни. При прогрессировании или рецидиве возобновляли введение БЕВ. У больных, получавших БЕВ в первой линии терапии, медиана ОВ составила 26,7 месяца. В небольшой группе получавших БЕВ при каждом последующем эпизоде прогрессирования медиана ОВ составила 52,1 месяца [23].

## Заключение

Показатели выживаемости в нашей работе на первый взгляд необычайно высоки. Следует отметить, что проанализированная выборка пациентов не является искусственно подобранной коллекцией долгожителей — в процессе работы изучены истории болезни всех пациентов с ГБ, прооперированных в 2010–2011 годах, в анализ включены все пациенты, соответствующие критериям включения, у которых удалось собрать катамнез.

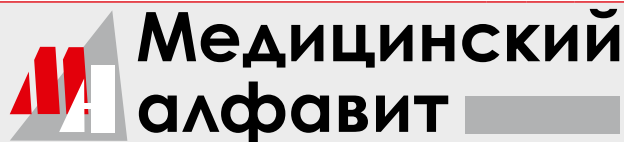
Безусловно, сам факт анализа выживаемости только тех больных, которые дожили до повторных рецидивов и имели при этом достаточный функциональный статус, чтобы получать лечение второй и третьей линии, ведет к завышению показателей ОВ. Примечательно, что таких пациентов было 81 из прооперированных 343, что составило 23%, то есть каждый пятый больной с впервые выявленной ГБ имеет шанс прожить описанное количество времени. Большинство из них с высокими значениями ОВ получили максимальный набор терапевтических опций, включающий применение БЕВ в монотерапии и комбинации с цитостатиками в качестве второй и третьей линий химиотерапии, повторное лучевое лечение. Именно это и явилось, на наш взгляд, предопределяющим в значительном увеличении ОВ. Последнее поддерживает применение бевацизумаба как эффективной опции на том или ином этапе лечения.

## Список литературы

- Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkha G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M, et al: GrOBs total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 24: 3117–3123, 2013.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996, 2005.
- Seystahl K, Wick W and Weller M: Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Crit Rev Oncol Hematol* 99: 389–408, 2016.
- Montemurro N, Perrini P, Bianco MO and Vannozzi R: Second surgery for recurrent glioblastoma: A concise overview of the current literature. *Clin Neurol Neurosurg* 142: 60–64, 2016.
- Nieder C, Andrasschke NH and Gröbner AL: Re-irradiation for recurrent primary brain tumors. *Anticancer Res* 36: 4985–4995, 2016.
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn J C, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W (2014). EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncology*, 15 (9): e395–e403.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WKA, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, et al: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733–4740, 2009.
- Wick W, Weller M, van den Bent M and Stupp R: Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: A European perspective. *J Clin Oncol* 28: e188–e192, 2010.
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, et al: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 699–708, 2014.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cemea D, et al: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 709–722, 2014.
- Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de VOF Y, et al: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15: 943–953, 2014.
- Wick W, Brandes A, Gorlia T, Bendszus M, Sahm F, Taal W, Taphoorn M, Domont J, Idubai A, Campone M, et al: Lb-05 phase iii trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first recurrence of a glioblastoma: The EORTC26101 trial. *Neuro Oncol* 17 (Suppl 5): v. 1, 2015.
- Weller M, Cloughesy T, Perry J, Wick W Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma — are we there yet? *Neuro-Oncology* 15 (1): 4–27, 2013. doi:10.1093/neuonc/nos273.
- Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70 (5): 1350–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>.
- Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: An effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (18): 3048–53. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6941>.
- Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment; Recent Literature Review Author(s): Batash R, Noam Asna N, Schaffer P, Schaffer M. *Current Medicinal Chemistry Volume* 24, Issue 27, 2017, DOI 10.2174/0929867324666170516123206Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47 (2): 291–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00507-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00507-6).
- Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76 (3 Suppl): S20–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>.
- Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Niranjan A, Flickinger JC, et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: A case-control study. *J Neurooncol.* 2012; 107 (2): 323–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-011-0744-9>.
- Greenspoon JN, Sharieff W, Hirte H, Overholt A, Devillers R, Gunnarsson T, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery with concurrent temozolomide chemotherapy for locally recurrent glioblastoma multiforme: A prospective cohort study. *Oncotargets Ther.* 2014; 7: 485–90. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S60358>.
- Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75 (1): 156–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.043>.
- Enrico Franceschi Giuseppe Lambertini Alexandra Paccapelo Monica Di Battista Giovenzo Genestreti Antonella Mura Stefania Bartolini Raffaele Agati Alba A. Brandes Third-line therapy in recurrent glioblastoma: is it another chance for bevacizumab? *Journal of Neuro-Oncology* (2018) 139: 383–388. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2873-x>.
- Carmen Balana Anna Estival Estela Pineda Bevacizumab rechallenge in glioblastoma patients with initial response to bevacizumab who later progress off therapy *Journal of Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2902-9>.
- Wenger K, Wagner M, You S, Franz K, Harter P, Burger M, Voss M, Ronellenfisch M, Fokas E, Steinbach J, Bähr O Bevacizumab as a last-line treatment for glioblastoma following failure of radiotherapy, temozolomide and lomustine. *Oncology Letters* 14: 1141–1146, 2017 DOI: 10.3892/ol.2017.6251.
- Bronnimann C, Izquierdo C, Cartalat S, Thomas L, Joubert B Delpéch L, Barriault M, Meyronet D, Honnorat J, Ducray F. Rechallenge with bevacizumab in patients with glioblastoma progressing off therapy. *J Neurooncol.* 2018 May; 138 (1): 141–145. doi: 10.1007/s11060-018-2780-1. Epub 2018 Jan 31.
- Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (12): 2051–2057.
- Kong DS, Lee JI, Kim JH, et al. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010; 12 (3): 289–296.
- Ahluwalia MS. 2010 Society for Neuro-Oncology Annual Meeting: areport of selected studies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11 (2): 161–163.
- de Groof JF, Lamborn KR, Chang SM, et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: A North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (19): 2689–2695.
- Vredenburg J, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (4): 1253–9. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2309>.
- Minniti G, Agolli L, Falco T, Scaringi C, Lanzetta G, Caporello P, Falchetti Osti M, Esposito V, Maurizi Enrici R Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas *J Neurooncol* (2015) 122: 559–566. DOI 10.1007/s11060-015-1745-x.
- Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann D, Lenski M, Abenhardt W, Giese A, Tonn J, Belka C, Kreth F, Niyazi M. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* (2016) 130: 591–599. DOI 10.1007/s11060-016-2267-x.
- Г.А. Кобяков, А.В. Смолин, А.Х. Бекашев, О.В. Абсаямова, Е.А. Кобякова, А.А. Поддубский, М.В. Иноземцева. Лечение рецидива glioblastoma: есть ли успехи? *Опухоли головы и шеи* № 3, 2014.
- Смолин А.В., Кобяков Г.А., Конев А.В. и др. Возможности антиангиогенной терапии при рецидивах glioma высокой степени злокачественности. *Фарматека* 2009; 18 с. 12–21.
- Насхлеташвили Д.П., Горбунова В.А., Бычков М.Б., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Алешин В.А., Белов Д.М., Москвина Е.А. Бевацизумаб в сочетании с иринотеканом в лечении рецидивов glioblastoma. *Опухоли головы и шеи* № 3, 2012 с. 56–59.
- Смолин А.В., Бекашев А.Х., Кобяков Г.А., Конев А.В., Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е. Современные возможности лечения рецидивов glioblastoma. *Фарматека*, 18–2015, с. 44–51.



# 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 | ООО «Альфмед»                                                                         |
|           | (наименование получателя платежа)<br>7716213348                                       |
|           | (ИНН получателя платежа)<br>Рс № 40702810738090108773                                 |
|           | (номер счета получателя платежа)<br>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА                   |
| Кассир    | (наименование банка и банковские реквизиты)<br>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 |
|           | Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год                   |
|           | (наименование платежа)<br>Дата _____ Сумма платежа _____                              |
|           | Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____                                      |
| Квитанция | ООО «Альфмед»                                                                         |
|           | (наименование получателя платежа)<br>7716213348                                       |
|           | (ИНН получателя платежа)<br>Рс № 40702810738090108773                                 |
|           | (номер счета получателя платежа)<br>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА                   |
| Кассир    | (наименование банка и банковские реквизиты)<br>К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 |
|           | Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год                   |
|           | (наименование платежа)<br>Дата _____ Сумма платежа _____                              |
|           | Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____                                      |

## Как подписаться

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



# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK\*

\* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ

## 3–7 декабря 2018



## За здоровую жизнь

IX Международный форум по профилактике  
неинфекционных заболеваний и формированию  
здорового образа жизни



## Здравоохранение

28-я международная выставка  
«Здравоохранение, медицинская техника  
и лекарственные препараты»



## Здоровый образ жизни

12-я международная выставка «Средства  
реабилитации и профилактики, эстетическая  
медицина, оздоровительные технологии  
и товары для здорового образа жизни»

## 2–5 декабря 2018



## MedTravelExpo

**Санатории. Курорты. Медицинские центры**

2-я международная выставка медицинских  
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления  
и лечения в России и за рубежом



[www.rnz-expo.ru](http://www.rnz-expo.ru)

[www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru)

[www.health-expo.ru](http://www.health-expo.ru)

[www.mte-expo.ru](http://www.mte-expo.ru)

Реклама 12+



### Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Всемирной организации здравоохранения
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

 **ЭКСПОЦЕНТР**

# АВЕГРА® БИОКАД

*бевацизумаб*

Расширяя горизонты  
современной терапии

≡ Первый зарегистрированный  
российский биоаналог  
бевацизумаба \*,\*\*

≡ Доказанная терапевтическая  
эквивалентность\*

Реклама

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

\*\* ГРАС

**BIOCAD**  
Biotechnology Company

**Адрес**

191186, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. Итальянская, д.17, лит. А

**Контакты**

8 (812) 380-49-33  
[www.biocad.ru](http://www.biocad.ru)