

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

28 (403) 2019



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА ТОМ № 3 И онкотерапия

- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.10 Кожные и венерические болезни
- 14.01.12 Онкология
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия
- 14.01.21 Гематология и переливание крови
- 14.01.23 Урология
- 14.01.28 Гастроэнтерология
- 14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.03.07 Химиотерапия и антибиотики
- 14.03.10 Клиническая лабораторная диагностика



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ¹

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.¹

ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

В исследовании PACIFIC наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) любой степени тяжести при применении препарата ИМФИНЗИ® были: кашель, утомляемость, одышка и лучевой пневмонит.² Применение препарата ИМФИНЗИ® часто связано с возникновением иммуно-опосредованных нежелательных реакций, которые включают: иммуно-опосредованный пневмонит, гипотиреоз, сыпь или дерматит, колит или диарею, эндокринные нарушения, миокардит, миозит, полимиозит и панкреатит. Также могут возникать реакции, связанные с внутривенным введением препарата.^{3,4}

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. 2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online September 25, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809897. 3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. 4. IMFINZI EU SmPC, Sept 2018.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-180719. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг, вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорид моногидрат 2,7 мг, α-трет-бутил-β-глицерил-α-D-галактозамин 80,0-120 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут. Препарат необходимо вводить один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного перемешивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата. Не следует повторно прокалывать флакон для назначения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента начала введения не должно превышать 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. **Введение:** препарат для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным аспиратором 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Показания к применению:** нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании PACIFIC. Профиль безопасности препарата Имфинзи® был изучен в исследовании PACIFIC (n=475) у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, которые завершили, как минимум, 2 цикла одновременной химиолучевой терапии в период от 1 до 42 дней до включения в исследование. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (40,2% и 30,3% в группе плацебо, соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (26,1% и 11,5% в группе плацебо, соответственно) и сыпь (21,7% и 12,0% в группе плацебо, соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3-4 степени тяжести (по Общему терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была пневмония (6,5% и 5,6% в группе плацебо, соответственно). Общая частота нежелательных реакций

3-4 степени тяжести в группе препарата Имфинзи® составила 12,8%, в группе плацебо – 9,8%. **Описание отдельных нежелательных реакций:** применение препарата Имфинзи® наиболее часто связано с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции, включая тяжелые, в большинстве случаев, разрешились после назначения соответствующей терапии или отмены препарата Имфинзи®. Данные о приведенных ниже иммуноопосредованных нежелательных реакциях получены из объединенной базы данных 1889 пациентов, принимавших участие в исследовании PACIFIC и двух дополнительных исследованиях (мультикоhortное открытое клиническое исследование у пациентов с распространенными солидными опухолями и открытое исследование у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ). В этих исследованиях препарат Имфинзи® применялся в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® (n=1889) пациентов с опухолями различных типов) иммуноопосредованный пневмонит возник у 79 (4,2%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 12 (0,6%) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента и 5 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 33 дня (диапазон 1-341 день). 45 из 79 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент). 2 пациента также получали инфликсимаб. Терапия препаратом Имфинзи® была отменена у 26 пациентов. Реакция разрешилась у 42 пациентов. Иммуноопосредованный пневмонит чаще отмечался у пациентов в исследовании PACIFIC, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (10,7%), чем у других пациентов в объединенной базе данных по безопасности (2,0%). В исследовании PACIFIC (n=475) в группе препарата Имфинзи® и у 16 (6,8%) пациентов в группе плацебо иммуноопосредованный пневмонит развился у 51 пациента (10,7%) в группе препарата Имфинзи® и у 16 (6,8%) пациентов в группе плацебо, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 8 (17,7%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 6 (2,6%) пациентами в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести (фатальные) у 4 (0,8%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 3 (1,3%) пациентами в группе плацебо. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный колит или диарея были отмечены у 31 (1,6%) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3%) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипотиреоз был отмечен у 137 (7,3%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипертиреоз был отмечен у 34 (1,8%) пациентов. Реакций 3 и 4 степени тяжести отмечено не было, иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников была отмечена у 7 (0,4%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%), сахарный диабет 1 типа развился у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный гипопитuitarизм был отмечен у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный нефрит был отмечен у 3 (0,2%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%), иммуноопосредованная сыпь или дерматит были отмечены у 20 (1,6%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 7 (0,4%) пациентов, реакции, связанные с введением препарата, были отмечены у 35 (1,9%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).** Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьюттикалз», Россия, 123100, Москва, Т-И Красновардский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14, телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 99, дата утверждения: 19.07.2019. Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов +7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com

ООО «АстраЗенка Фармасьюттикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, Т-И Красновардский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 99

www.astrazeneca.ru

AstraZeneca



Диагностика и онкотерапия. Том №3
Медицинский алфавит №28 (403) 2019
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед», тел. +7 (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, 13, стр. 1, оф. 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.
Алхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.,
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
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 1 ноября 2019 года.

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 5 Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области
Д. Ю. Юкальчук, Д. М. Пономаренко, В. В. Дворниченко, А. М. Новопашин
- 9 Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрджейма-Честера
Р. В. Орлова, Н. Ю. Антимоник, Д. С. Пасекова, О. А. Нагорная, Т. Ф. Савостьянов, Н. В. Алешина, А. С. Левина
- 18 Антиангиогенная терапия распространенного непилоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого в эру иммуноонкологии: роль, место и оптимизация лечебных подходов
Е. В. Артамонова, А. В. Егорова
- 26 Прогнозирование исходов хирургического лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста
Д. А. Кочанов, М. Д. Тер-Ованесов, А. С. Габоян, М. Ю. Кукош
- 33 Трехфазная сцинтиграфия в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей
Я. А. Шипахина, А. С. Крылов, Н. В. Кочергина, Л. Е. Ротобельская, А. Б. Блудов, А. С. Неред, А. В. Федорова
- 40 Влияние нутриционной поддержки на развитие и исход инфекционных осложнений неходжкинских лимфом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Е. В. Черкасова, Т. Ю. Семиглазова, Л. В. Филатова, В. А. Загоруйко
- 47 Внеклеточная ДНК при онкологических и других заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза
И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, А. Л. Семенов, Г. В. Точильников
- 52 Первичная муцинозная аденокарцинома лоханки почки (описание случая)
С. Л. Гуторов, А. В. Павлов, Е. И. Борисова, Я. В. Вишневская, О. С. Собея
- 57 Лечение и профилактика ладонно-подошвенной кожной реакции — дерматологического нежелательного эффекта регорафениба (обзор литературы)
Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова, П. Г. Носикова
- 62 Подписка

Contents

- 5 Experience of using durvalumab in unresectable stage III non-small cell lung cancer in Irkutsk Region
D. Yu. Yukalchuk, D. M. Ponomarenko, V. V. Dvornichenko, A. M. Novopashin
- 9 Successful treatment for patient with Erdheim-Chester syndrome
R. V. Orlova, N. Yu. Antimonik, D. S. Pasekov, O. A. Nagornaya, T. F. Savostyanov, N. V. Alyoshina, A. S. Levina
- 18 Antiangiogenic therapy of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in era of immuno-oncology: role, place and optimization of treatment approaches
E. V. Artamonova, A. V. Egorova
- 26 Prognosis of outcomes of surgical treatment of colorectal cancer among older patients
D. A. Kochanov, M. D. Ter-Ovanesov, A. S. Gaboyan, M. Yu. Kukosh
Boehringer Ingelheim npuобрела компанио AMAL Therapeutics
- 33 Three-phase scintigraphy in evaluation of preoperative chemotherapy of soft tissue sarcomas of extremities
Ya. A. Shchipakhina, A. S. Krylov, N. V. Kochergina, L. E. Rotobelskaya, A. B. Bludov, A. S. Nered, A. V. Fyodorova
- 40 Impact of nutritional support on development and outcome of infectious complications of non-Hodgkin's lymphomas after hematopoietic stem-cell transplantation
E. V. Cherkasova, T. Yu. Semiglazova, L. V. Filatova, V. A. Zagoruyko
- 47 Extracellular DNA in oncological and other diseases related to apoptosis disorder
I. N. Vasilyeva, V. G. Bespalov, A. L. Semyonov, G. V. Tochilnikov
- 52 Primary mucinous adenocarcinoma of renal pelvis (case description)
S. L. Gutorov, A. V. Pavlov, E. I. Borisova, Ya. V. Vishnevskaya, O. S. Sobelya
- 57 Treatment and prevention of hand-foot skin reaction — dermatological adverse effect of regorafenib (literature review)
E. A. Shatikhina, L. S. Kruglova, P. G. Nosikova
- 62 Subscription

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

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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 МГМУ 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 МГМУ имени И.М. Сеченова»

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

Вишнякова Мария Валентиновна (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»

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

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

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

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 ООБО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“»

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

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

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

Поляков Андрей Павлович (г. Москва), д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена—филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии РUDH, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

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 «РUDH»

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 имени Н.Н. Блохина», 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 имени Н.Н. Блохина»

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»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., MD, DMSci

Deputy Editor-in-Chief

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

Orlova R. V., MD, DMSci, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMSci, professor

Arablinsky A. V., MD, DMSci, professor

Borsukov A. V., MD, DMSci, professor

Vishnyakova M. V., MD, DMSci

Vladimirova L. Yu., MD, DMSci, professor

Gladkov O. A., MD, DMSci

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

Karlova N. A., MD, DMSci, professor

Karmazanovsky G. G., MD, DMSci, professor

Koroleva I. A., MD, DMSci, professor

Kukosh M. Yu., MD, PhD

Laktionov K. K., MD, DMSci

Manzyuk L. V., MD, DMSci, professor

Polyakov A. P., MD, PhD

Rozhkova N. I., MD, DMSci, professor

Semiglazova T. Yu., MD, DMSci

Sinitsyn V. E., MD, DMSci, professor

Sokolov V. V., MD, DMSci, professor

Tkachyov S. I., MD, DMSci, professor

Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMSci, professor

Cheremisyn V. M., MD, DMSci, professor

Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области

Д. Ю. Юкальчук, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 1

Д. М. Пономаренко, к.м.н., зав. отделением химиотерапевтического отделения № 1

В. В. Дворниченко, д.м.н., проф., гл. врач

А. М. Новопашин, врач-рентгенолог

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

Experience of using durvalumab in unresectable stage III non-small cell lung cancer in Irkutsk Region

D. Yu. Yukalchuk, D. M. Ponomarenko, V. V. Dvornichenko, A. M. Novopashin

Regional Oncology Centre, Irkutsk, Russia

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) продолжает занимать одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В течение последних 10 лет благодаря появлению таргетной и иммунотерапии был достигнут значительный прогресс в лечении метастатических форм заболевания, однако до недавнего времени подходы к терапии более ранних стадий НМРЛ оставались неизменными. Так, стандартом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ оставалась химиолучевая терапия (ХЛТ) в одновременном или последовательном вариантах. Первым исследованием, в котором была продемонстрирована возможность улучшения результатов терапии с использованием инновационного сочетания иммунотерапии препаратом дурвалумаб и химиолучевой терапии в едином лечебном комплексе у данной категории пациентов, включая улучшение отдаленных результатов, стало исследование PACIFIC. В России дурвалумаб был зарегистрирован для применения у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, у которых не произошло прогрессирования после проведенной ХЛТ в июле 2019 года, поэтому опыт его применения в реальной клинической практике еще невелик. В данной статье мы обобщили наш локальный опыт применения данного препарата у семи пациентов и представили более подробно один из клинических случаев. Пациент с III нерезектабельной стадией НМРЛ начал получать терапию дурвалумабом в октябре 2018 года спустя 2 месяца после окончания курса последовательной ХЛТ. В настоящее время, спустя 12 месяцев терапии, сохраняется стабилизация заболевания, пациент продолжает лечение.

Ключевые слова: III стадия НМРЛ, химиолучевая терапия, дурвалумаб.

Summary

Non-small cell lung cancer (NSCLC) continues to be one of the most frequent oncological diseases both in incidence and mortality. Over the past ten years, due to the targeted and immunotherapy, significant success has been achieved in the treatment of metastatic forms NSCLC, but until recently, approaches to the treatment of earlier stages of NSCLC have remained unchanged. So, the standard treatment of locally-advanced unresectable NSCLC remained chemo-radiation (concurrent or sequential). The first study that has demonstrated the possibility of improving treatment results (including long-term results) using an innovative approach from combination of durvalumab immunotherapy with chemo-radiation therapy (CRT) as an integrated treatment complex in this category of patients, has become the PACIFIC study. In Russia, durvalumab was registered in July 2019 for using in patients with locally advanced NSCLC who have not progressed after CRT, so the experience of its administration in real clinical practice is still small. In this article, we summarized our local experience with durvalumab treatment in seven patients and presented more detailed one of the clinical cases. A patient with stage III unresectable NSCLC began receiving durvalumab therapy in October 2018, 2 months after completing a course of sequential CRT. Currently, after 12 months of therapy, the stabilization of the disease persists, the patient continues treatment.

Key words: III stage of NSCLC, chemo-radiation therapy, durvalumab.

Введение

Рак легкого в Иркутской области стоит на первом месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди мужчин и на 10-м — среди женщин [1].

Так, в 2018 году немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) впервые выявлен у 1 129 человек, из них у 887 мужчин (78,6%) и 242 женщин (21,4%). Всего на диспансерном учете состоят 1 613 человек, 672 сняты с учета в связи со смертью [1]. Распределение по стадиям впервые выявленных случаев НМРЛ представлено на рис. 1.

Приблизительно у 30% пациентов с НМРЛ при постановке диагноза выявляется местнораспространенная

нерезектабельная стадия заболевания [1]. Стандартным вариантом лечения пациентов с хорошим соматическим статусом при местнораспространенном нерезектабельном НМРЛ является одновременная ХЛТ на основе препаратов платины. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после одновременной ХЛТ не превышает 13 месяцев; до окончания 5-летнего периода наблюдения после ХЛТ доживают не более 15% пациентов [4]. Поскольку на протяжении последних нескольких лет в области лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ не было заметных

достижений [5–9], существует неудовлетворенная медицинская потребность в новых терапевтических подходах для повышения уровня выживаемости больных после одновременной ХЛТ.

Текущий стандарт ведения пациентов после ХЛТ предполагает только динамическое наблюдение для выявления признаков рецидива или метастазирования [10–11]. Так, рекомендации Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) по последующему наблюдению после завершения лечения местнораспространенного НМРЛ включают [10–11]:



Рисунок 1. Структура впервые выявленных случаев НМРЛ в Иркутской области в 2018 году (по стадиям).

- анамнез и физикальное обследование каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет, а затем ежегодно;
- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с контрастированием не реже раза в год;
- компьютерную томографию каждые 6 месяцев в течение 3 лет пациентам, которым возможно назначить противоопухолевую терапию в дальнейшем;
- советы и консультации по прекращению курения в сочетании с фармакотерапией.

На сегодняшний день ни в одном из исследований, оценивавших потенциальную пользу консолидирующих курсов химиотерапии (проводимой после ответа на основное лечение для уничтожения опухолевых клеток, оставшихся в организме) после ХЛТ, не было получено положительных результатов [5–9]. В рекомендациях ESMO не рекомендуется назначение консолидирующей химиотерапии после ХЛТ по радикальной программе, так как нет убедительных доказательств того, что консолидирующая химиотерапия предоставляет какую-либо дополнительную пользу пациентам с местнораспространенным НМРЛ [11].

PACIFIC — это первое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и без-

опасности применения ингибитора иммунных контрольных точек у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ III стадии без прогрессирования заболевания после одновременной ХЛТ на основе платиносодержащих препаратов [2–3]. В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность антитела против PD-L1 дурвалумаба в дозе 10 мг/кг раз в 2 недели по сравнению с плацебо. Пациенты включались в исследование спустя 1–42 дня после окончания одновременной ХЛТ при условии проведения не менее двух циклов химиотерапии на основе препаратов платины. Были продемонстрированы статистически и клинически значимые преимущества применения дурвалумаба как по выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и по общей выживаемости. Медиана ВБП по независимой заслепленной центральной оценке (BICR) составила 17,2 месяца в группе дурвалумаба и 5,6 месяца в группе плацебо (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,41–0,63). Таким образом, разница в медианах ВБП составила почти год. Увеличение ВБП у пациентов, получавших дурвалумаб, по сравнению с плацебо наблюдалось во всех определенных подгруппах пациентов.

В 2019 году на конгрессе ASCO были представлены результаты по 3-летней ОВ [3]. Спустя 3 года

наблюдения медиана ОВ в группе дурвалумаба все еще не достигнута (живы 57% пациентов), в то время как в группе сравнения медиана ОВ составила 29,1 месяца (стратифицированное ОР смерти = 0,69; 95% ДИ: 0,55–0,86).

По сравнению с плацебо дурвалумаб продемонстрировал значительное преимущество по показателю ЧОО (30,0 и 17,8% соответственно) с более высокой медианной ДО (в группе дурва медиана ДО не достигнута, а в группе плацебо — 18,4 месяца) [2].

У пациентов, получавших дурвалумаб, частота выявления новых опухолевых очагов, включая метастазы в головной мозг, была ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо [2].

Результаты данного исследования коренным образом изменяют подходы к тактике ведения пациентов после окончания ХЛТ. Так, клинические рекомендации Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN) уже включают терапию дурвалумабом после радикального курса одновременной ХЛТ у пациентов со всеми подстадиями нерезектабельного НМРЛ III стадии в качестве единственной лечебной опции [12]. В России дурвалумаб зарегистрирован по данному показанию в июле 2019 года [13].

Опыт применения дурвалумаба в Иркутской области

На базе областного онкологического диспансера г. Иркутска с октября 2018 года проводился набор пациентов в рамках персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата дурвалумаб (MEDI 4736) для терапии больных местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ после окончания химиолучевой терапии при отсутствии прогрессирования заболевания. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице.

Все пациенты после химиолучевой терапии получали терапию дурвалумабом по схеме 10 мг/кг раз в 2 недели до прогрессии заболевания или до тех пор, пока пациент бу-

Таблица
Исходные характеристики
пациентов, получавших дурвалумаб
в онкологическом диспансере г. Иркутска

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст, лет	
0–29	1 (14%)
30–64	5 (72%)
65 и более	1 (14%)
Пол	
Мужчины	5 (72%)
Женщины	2 (28%)
Статус ECOG	
0	0 (0%)
1	7 (100%)
2	0 (0%)
Статус курения	
Курит	4 (57%)
Не курит	3 (43%)
Стадия НМРЛ	
III a	0 (0%)
III b	7 (100%)
Сроки после лучевой терапии, дней	
Менее 14	2 (28%)
Более 14	5 (72%)
Гистологический вариант	
Плоскоклеточный рак	7 (100%)
G1	0 (0%)
G2	5 (72%)
G3	2 (28%)
G4	0 (0%)
Химиотерапия + лучевая терапия	
Последовательно	7 (100%)
Одновременно	0 (0%)
Наилучший ответ на химиолучевое лечение	
Полная регрессия	0 (0%)
Частичная регрессия	7 (100%)
Стабилизация процесса	0 (0%)
PD-L1 статус, %	
Более 25	0 (0%)
Менее 25	2 (28%)
Не определялся	5 (72%)
Мутация в гене EGFR	
Положительный	0 (0%)
Отрицательный	7 (100%)
Не определялся	0 (0%)

дет получать клиническую пользу от данного вида терапии, либо до появления непереносимой токсичности.

Предварительные результаты лечения

Всего дурвалумаб начали получать семь пациентов. Из них двое получали терапию до прогрессирования в течение 3 месяцев, двое — в течение 6 месяцев, один — в течение 9 месяцев и двое получают ее



Рисунок 2. Количество пациентов и длительность терапии дурвалумабом.

до настоящего времени (12 месяцев) без признаков прогрессирования заболевания (рис. 2).

Клинический случай

Пациент: мужчина 1966 года рождения. При прохождении профилактического осмотра по рентгену грудной клетки заподозрена опухоль в средостении. При дообследовании в апреле 2018 года при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки выявлена медиастинальная форма рака правого легкого, пациент направлен в областную онкологический диспансер.

Фибробронхоскопия в апреле 2018 года: рак правого главного бронха с ростом на карину. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак G3. На МРТ головного мозга и МСКТ брюшной полости и малого таза МТС не выявлено. Состояние по шкале ECOG — 0. EGFR отрицательный. Выставлен диагноз «рак правого легкого, T1N3M0, IIIb стадия, II клиническая группа».

В апреле 2018 года начата химиотерапия по схеме: доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 7 мг/м². Проведено четыре курса ПХТ, которые окончены 19 июня 2018 года. На контрольном обследовании после четвертого курса — умеренное уменьшение метастатических лимфоузлов в средостении (стабилизация по RECIST 1.1). Проведена лучевая терапия до СОД = 60 Гр, которая завершена 17 августа 2018 года.

После контрольного МСКТ в сентябре 2018 года (стабилизация процесса, прогрессирование отсутствует)

пациент включен в персонализированную программу использования незарегистрированного лекарственного препарата дурвалумаб, который назначен пациенту по жизненным показаниям в качестве консолидирующей терапии. С октября 2018 года начата иммунотерапия дурвалумабом 10 мг/кг внутривенно раз в 2 недели. Контрольное обследование проводилось каждые 3 месяца. В апреле 2019 года после 6 месяцев терапии рентгенологически подтверждена стабилизация процесса (рис. 3).

По состоянию на октябрь 2019 года после 12 месяцев терапии дурвалумабом пациент жив, масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG — 1. Пациент ведет активный образ жизни, продолжает работать. За время данной терапии встречались нежелательные явления 1–2-й степени: кашель, сыпь, диарея, головная боль, утомляемость, анемия. Планируется продолжить терапию до прогрессирования с оценкой эффективности каждые 3 месяца.

Обсуждение

Результаты исследования PACIFIC впервые показали существенный прогресс в результатах терапии пациентов с местнораспространенным НМРЛ по сравнению со стандартным подходом к ведению пациентов, включающим одновременную ХЛТ с последующим динамическим наблюдением пациентов.

Внедрение терапии дурвалумабом по окончании ХЛТ в качестве нового стандарта терапии может дать

Рентгенологическая динамика метастазов в л/у средостения

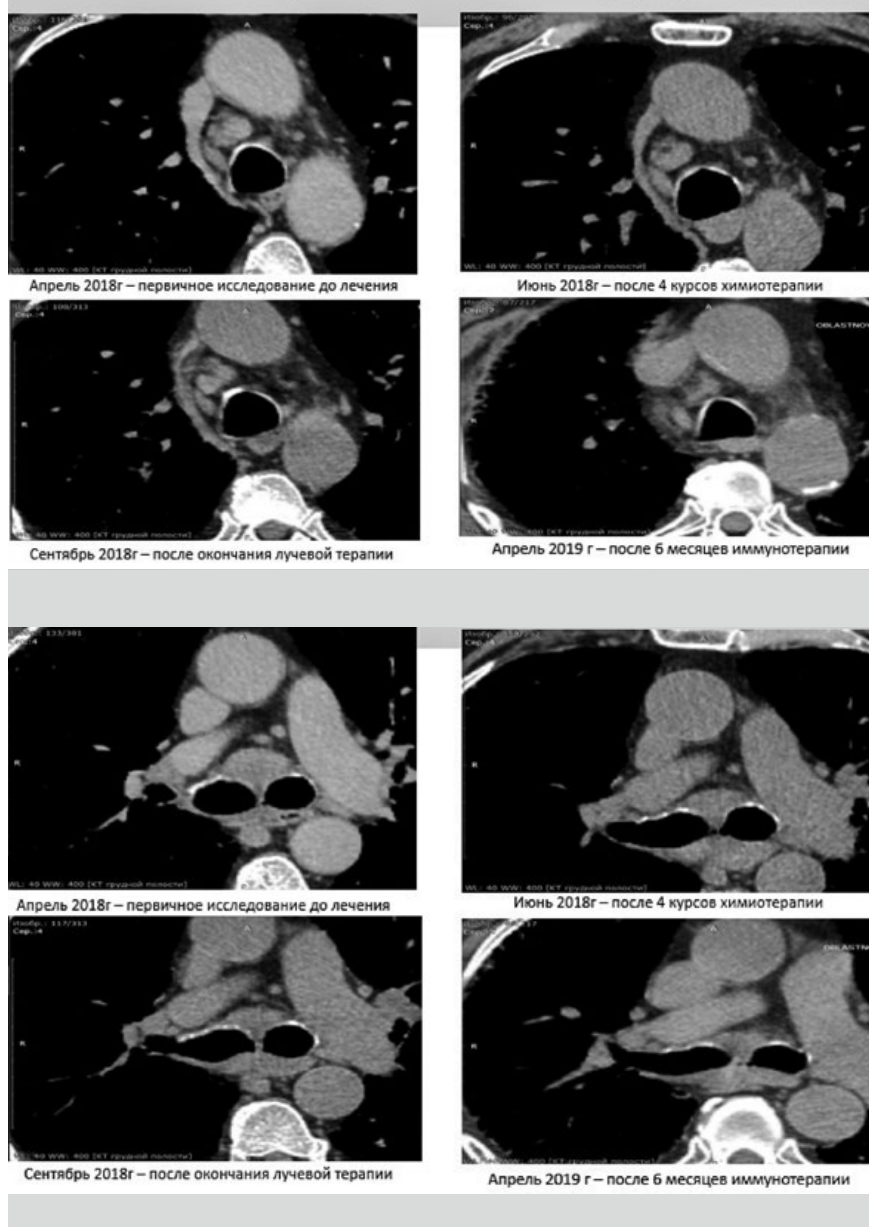


Рисунок 3. Динамика изменения размеров пораженных лимфоузлов средостения изначально, после окончания химиотерапии, лучевой терапии и спустя 6 месяцев терапии дурвалумабом.

качественное изменение прогноза продолжительности жизни у данной категории пациентов. Но в условиях реальной клинической практики в России существуют ряд сложившихся подходов, которые потребуют пересмотра для эффективного использования лечебных возможностей терапии дурвалумабом. В частности, применение ХЛТ при НМРЛ в настоящее время все еще остается не столь частым, и ряд категорий пациентов

получают ХЛТ в последовательном режиме (например, ослабленные пациенты с ECOG 1–2). Кроме того, в настоящее время стандартным подходом является оценка эффекта ХЛТ через 1–3 месяца после ее окончания, в то время как наиболее эффективным является максимально раннее начало терапии дурвалумабом. Так, в нашем примере большинство пациентов получили последовательную ХЛТ и начали введение препарата

дурвалумаб спустя более 2 недель от последней дозы ЛТ (в приведенном клиническом случае спустя 2 месяца), что, вероятно, могло найти отражение в результатах лечения. Необходимо провести оценку долгосрочных результатов применения данного препарата в условиях реальной практики.

Список литературы

1. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018.
2. Antonia S. J. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2342–2350.
3. Jhanelle E. Gray, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago, IL, USA; May 31 — June 4, 2019, poster 8526.
4. O'Rourke N., Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6): CD002140.
5. Senan S. et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 953–962.
6. Vokes E. E. et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1698–1704.
7. Lilenbaum R. et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III nonsmall cell lung cancer: Results of CALGB30605 (Alliance) / RTOG 0972 (NRG), *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 143–147.
8. Ahn J. S. et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSGLU05–04. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2660–2666.
9. Hanna N. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5755–5760.
10. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под редакцией В. М. Моисеенко. — М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2017. — 656 с.
11. Клинические рекомендации ESMO. Портал Европейского общества медицинской онкологии. [Электронный ресурс]. 10.02.2019. URL: www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines.
12. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung cancer. Version 1.2019 Портал национальной всеобщей онкологической сети nccn.org. [Электронный ресурс]. 25/10/2018. URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664–180719 от 18.07.2019.

Для цитирования. Юкальчук Д. Ю., Пономаренко Д. М., Дворниченко В. В., Новопащин А. М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 5–8.



Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрдгейма-Честера

Р. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Медицинского факультета¹, гл. специалист по клинической онкологии²

Н. Ю. Антимоник, зав. дневным стационаром химиотерапевтического отделения²

Д. С. Пасекова, аспирант кафедры онкологии³

О. А. Нагорная, врач-эндоскопист эндоскопического отделения²

Т. Ф. Савостьянов, врач-патологоанатом²

Н. В. Алешина, врач-эндоскопист эндоскопического отделения²

А. С. Левина, врач-эндоскопист эндоскопического отделения²

¹Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

³ФПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» г. Санкт-Петербург

Successful treatment for patient with Erdheim-Chester syndrome

R. V. Orlova, N. Yu. Antimonik, D. S. Pasekov, O. A. Nagornaya, T. F. Savostyanov, N. V. Alyoshina, A. S. Levina
Saint Petersburg State University, City Clinical Oncology Centre, First St. Petersburg State Medical University
named after Acad. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ) является редким системным заболеванием с неизвестной этиологией, которое характеризуется инфильтрацией органов CD68⁺, CD1a неангергансовыми гистиоцитами и занимает промежуточное положение между злокачественным и иммунным расстройствами. В медицинской литературе описано чуть более 750 заболевших людей по всему миру, с поражением бронхиального дерева — 17. Самое крупное исследование по данной патологии включает в себя всего 53 пациента. В статье представлен случай собственного опыта успешного лечения пациентки с морфологически установленным диагнозом БЭЧ, отличающийся от стандартных вариантов как по клинической картине, так и по подходу к лечению. Цель публикации — дифференциальная диагностика между злокачественными новообразованиями кожи или бронхов и БЭЧ.

Ключевые слова: болезнь Эрдгейма-Честера, гистиоцитоз, поражение бронхиального дерева, ингибиторы тирозинкиназы.

Summary

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare systemic disease with an unknown etiology, which is characterized by infiltration of the organs CD68⁺, CD1a by non-langerhans cell histiocytes and occupies an intermediate position between malignant and immune disorders. The medical literature describes a little more than 750 sick people around the world, and the 17 with a lesion of the bronchial tree. The largest study on this pathology includes only 53 patients. The article presents a case of personal experience of successful treatment of a patient with a morphologically established diagnosis of ECD, which differs from the standard options both in the clinical picture and in the approach to treatment. The purpose of the publication is differential diagnosis between malignant neoplasms of the skin or bronchi and ECD.

Key words: Erdheim-Chester disease, histiocytosis, damage to the bronchial tree, tyrosine kinase inhibitors.

Общие сведения, этиология

Болезнь Эрдгейма-Честера — липидный гранулематоз, полиостозный склерозирующий гистиоцитоз является редкой формой воспалительного расстройства с неизвестной этиологией, которое характеризуется инфильтрацией органов CD68⁺, CD1a неангергансовыми гистиоцитами. Первые два случая этой патологии были представлены учеными Якобом Эрдгеймом и его учеником Уильямом Честером в 1930 году. В 1972 году Рональд Яффе сообщил о третьем случае и дал название — болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ). В настоящее время заболевание не классифицируется как злокачественный процесс или иммунное расстройство.

Признаки и симптомы БЭЧ обычно выявляются в возрасте от 40 до 60 лет (медиана — 53 года), хотя описываются случаи

и в педиатрической практике. Несколько чаще заболевают мужчины, приблизительно в 60 % случаев против 50 % у женщин. Самое крупное исследование данной патологии происходит из серии 53 пациентов, оцененных в больнице Пити-Салптьер, где средний возраст диагноза составлял 55 лет с диапазоном 60–80 лет. На основе этой серии БЭЧ мужское преобладание составило 73 %.

В медицинской литературе описано чуть более 750 заболевших людей по всему миру, но точная частота возникновения заболевания неизвестна, и считается, что болезнь просто не всегда диагностирована или диагностирована неверно. До постановки диагноза БЭЧ проходит значительное количество времени, и пациенты могут не получать лечения месяцы или даже годы. Это заболевание иногда ошибочно принимается за гистиоцитоз из клеток



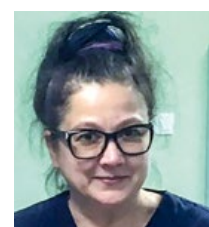
Р. В. Орлова



Н. Ю. Антимоник



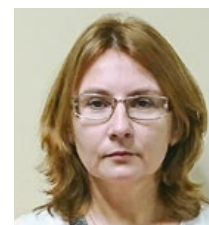
Д. С. Пасекова



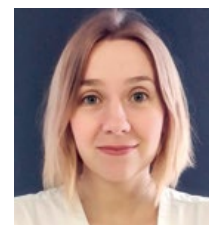
О. А. Нагорная



Т. Ф. Савостьянов



Н. В. Алешина



А. С. Левина

Лангерганса, гистиоцитарную саркому с низкой пролиферацией, меланому и др. Для дифференциальной диагностики между этими заболеваниями необходима биопсия с последующими морфологическими и молекулярно-генетическими исследованиями.

Патогенез

Развитие заболевания связано с чрезмерным образованием гистиоцитов, которые обычно функционируют для уничтожения инородных веществ и защиты организма от инфекции. В случае БЭЧ их избыточное образование приводит к воспалению, что ведет за собой фиброзную перестройку тканей и, как следствие, может привести к органной недостаточности.

Более половины людей с БЭЧ имеют специфическую мутацию в гене *BRAF*, что иногда расценивают как признаки меланомы. Частота мутации *BRAF* V600E при БЭЧ в настоящее время варьирует от 38 до 68 % в большинстве отчетов. Ген *BRAF* кодирует информацию о синтезе белка, который является частью сигнального пути, известного как путь *RAS* / *MAPK*, который контролирует несколько важных функций в клетке. В частности, путь *RAS* / *MAPK* регулирует рост и деление (пролиферацию) клеток — процесс, с помощью которого клетки созревают для выполнения определенных функций (дифференциации), движения (миграции) и саморазрушения (апоптоза).

Соматическая мутация происходит в гистиоцитах или незрелых клетках-предшественниках, которые будут развиваться в гистиоциты. Эта мутация приводит к образованию белка *BRAF*, который аномально активен, что нарушает регуляцию роста и деления клеток. Нерегулируемое перепроизводство гистиоцитов приводит к их накоплению в тканях и органах тела, что приводит к признакам и симптомам БЭЧ.

Считается, что мутации и в других генах участвуют в генезе этого заболевания. Например, онкогенные мутации *NRAS* Q61R и *PIK3CA* были идентифицированы у пациентов с БЭЧ, что еще раз подчеркивало

важность сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы для патогенеза этого заболевания.

Кроме того, было обнаружено, что параллельно с этими наблюдениями, поддерживающими клональную природу БЭЧ, гистиоциты при данном заболевании секретируют множество провоспалительных цитокинов и хемокинов, ответственных за локальную активацию и вербовку гистиоцитов. Кроме того, анализ сывороток пациентов с БЭЧ (исследование M. Arnaudetal) выявил уникальное воспалительную цитокиновую сигнатуру, характерную для БЭЧ, которая состоит из повышенных уровней интерферона (IFN) - α , интерлейкина (IL)-12, моноцитарного хемотаксического белка-1 и сниженных IL-4 и IL-7. Основываясь на этих исследованиях, БЭЧ теперь можно определить как клональное расстройство, отмеченное частой гиперактивацией митоген-активированной протеинкиназы, при котором воспалительная среда играет важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. Помимо этого, высокая роль IL-6, так как этот цитокин вовлечен в дифференцировку остеокластов, что в конечном итоге может приводить к остеосклерозу — одному из ведущих нарушений при БЭЧ.

Клинические проявления

Симптомы и течение заболевания зависят от местоположения инфильтрации тканей гистиоцитами и степени вовлеченности внутренних органов, при этом тяжесть состояния у отдельных пациентов также сильно варьирует. БЭЧ может угрожать жизни такими осложнениями, как сердечная, легочная и почечная недостаточность.

Костные проявления. Инфильтрация гистиоцитами обычно приводит к увеличению плотности костной ткани и остеосклерозу. Несмотря на почти универсальность поражения дистальных концов бедренных костей и проксимальных и дистальных участков берцовых костей при БЭЧ, чуть реже могут поражаться длинные кости верхних конечностей, а в некоторых редких случаях и такие кости, как нижняя

челюсть или позвонки. Примерно у половины пациентов первоначальный симптом расстройства ассоциируется с постоянной умеренной болью в костях, обычно симметрично, в области коленных суставов и голеностопа, что является наиболее частым клиническим проявлением при болезни Эрдгейма-Честера.

Центральная нервная система, орбитальные и нейроэндокринные проявления.

Частота участия центральной нервной системы (ЦНС) в БЭЧ варьирует от 25 до 50 % и играет важную роль в прогнозе заболевания. В первую очередь поражение ЦНС является неблагоприятным фактором как с точки зрения снижения показателей выживаемости, так и неэффективности лечения. Во вторую — важной причиной функциональной инвалидизации пациента. Наиболее частые симптомы: трудности с координацией; неуверенная походка; невнятная речь; расстройства поведения и быстрое, непроизвольное движение глаз (нистагм). Аномально высокое внутричерепное давление, вызванное накоплением гистиоцитов в головном мозге, может приводить к головным болям, судорогам, когнитивным нарушениям. Поражения ЦНС могут ошибочно приниматься за первичные или метастатические опухоли, демиелинизирующее заболевание, менингиомы, гранулематозные заболевания, воспалительные процессы или лейкодиетрофии.

Экзофтальм, часто двухсторонний, возникающий из-за ретроорбитальной инфильтрации, описан приблизительно в 25 % случаев. Клинически может проявляться болями или осложняться диплопией и зрительными нарушениями при компрессии глазных мышц и зрительного нерва. Такие псевдотуморальные поражения могут встречаться при болезни Грейвса, лимфомах, гранулематозе Вегенера, болезни Шегрена и гистиоцитозе из клеток Лангерганса. Помимо инфильтрации ретроорбитального пространства, встречается инфильтрация глазных мышц.

Самая распространенная эндокринопатия при БЭЧ — сахарный диабет, встречающийся у 25 % пациентов. Редко патологические гистиоциты

инфильтрируют гипофиз, приводя к гиперпролактинемии, недостаточности гонадотропина или дефициту инсулиноподобного фактора роста.

Сердечно-сосудистые проявления. Сердечно-сосудистые поражения проявляются за счет периваскулярной инфильтрации крупных сосудов и на первом этапе часто протекают бессимптомно. Обнаруживаются случайно на КТ или МРТ, хотя и являются наиболее частой причиной смерти при БЭЧ. Наиболее распространенной патологией является образование оболочек вокруг грудной и брюшной аорты, визуализируемой при КТ. Такое поражение имеет название «покрытая аорта» и присутствует приблизительно у двух третей пациентов. Периваскулярная инфильтрация не ограничивается только аортой и идентифицируется также в других крупных сосудах, прилегающих к аорте, включая брахиоцефальный ствол, левую общую сонную артерию, левую подключичную артерию, коронарные артерии, легочный ствол, брыжеечные артерии и почечные артерии. Стеноз перенесенных артерий приводит к соответствующим патологическим процессам: церебральной ишемии из-за участия сонной артерии, инфаркту миокарда при поражении коронарных артерий, ишемии кишечника при вовлеченности брыжеечных артерий, реноваскулярной гипертензии, если речь идет о почечных артериях.

Вовлечение в процесс перикарда встречается у 40–45 % пациентов, является при Эхо-КГ и может проявляться фиброзными изменениями перикарда или экссудативным перикардитом, приводящим к тампонаде сердца.

Псевдоопухолевая инфильтрация миокарда правого предсердия и межпредсердной перегородки присутствует у одной трети пациентов, четко визуализируется на МРТ и при этом редко вызывает нарушение функционирования клапанов и аномалий проводимости. Жалобы пациента соответствуют общим проявлениям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы — одышка, усталость, отеки нижних конечностей, боли в сердце.

Легочные проявления. Вовлеченность легких часто протекает бессимптомно, но иногда проявляется такими симптомами, как кашель или одышка, что является плохим прогнозом. Симптомы при поражении легких обусловлены прогрессирующим рубцеванием и утолщением легочной ткани. Рентгенографическое вовлечение легких может присутствовать в половине случаев с участием паренхимы легкого или плевры и имеет типичную картину: проявления лимфангита, поражение висцеральной плевры и междольковых перегородок, симптом матового стекла. На обычных рентгеновских снимках иногда не видно отклонений, но КТ с высоким разрешением может их продемонстрировать. При спирометрии выявляются рестриктивные признаки и уменьшение диффузионной емкости. Полученная при бронхоскопии жидкость из бронхоальвеолярного лаважа может содержать CD68⁺, CD1-гистиоциты, что подтверждает диагноз.

Поражение почек и забрюшинного пространства. При БЭЧ распространено такое явление, как инфильтрация паранефрия, описываемое на КТ как «волосатая почка», что встречается примерно у 30 % пациентов. Ретроперитонеальный фиброз может оставаться клинически бессимптомным, но также может привести к соответствующим урологическим осложнениям, таким как гидронефроз, вызванный компрессией мочеточника, который может вызвать дизурию, боль в животе и хроническую почечную недостаточность. Для устранения состояния могут потребоваться стентирование мочеточника или нефростомия. Отрезки мочеточника, которые наиболее часто поражаются фиброзом, представляют собой средний и дистальный сегменты. В отличие от идиопатического забрюшинного фиброза, тазовые мочеточники и нижняя полая вена обычно не затрагиваются, что может служить дифференциальным диагнозом двух состояний. Также сообщалось о случаях с инфильтрацией надпочечников, приводящей к их увеличению и проявлениям над-

почечниковой недостаточности. Повышение уровней креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови служит признаком нарушения почечной функции.

Кожные проявления. Наиболее распространенным кожным поражением БЭЧ является ксантелазма (желтоватая бляшка на веках), которая наблюдается у трети пациентов. Другими локализациями подобных кожных поражений могут быть лицо, шея, подмышечная впадина, туловище и пах. Они имеют вид желтых или красно-коричневых папул, которые сливаются в бляшки.

В некоторых случаях могут развиваться более общие симптомы, включающие потерю веса, лихорадку, мышечные и суставные боли, ночную потливость, общее чувство дискомфорта, слабости и усталости (недомогание), повышенную склонность к инфекциям.

Диагностика

В настоящее время в связи с малочисленностью случаев БЭЧ и отсутствием рандомизированных исследований нет доказанных общепринятых руководящих принципов для диагностики и лечения БЭЧ. Однако в рамках междисциплинарного консенсуса по клиническому ведению этого состояния на I Международном медицинском симпозиуме по БЭЧ в 2014 году, включившим обширную группу исследователей из разных стран, обладающих опытом в области патофизиологии и терапии БЭЧ, были изложены некоторые рекомендации по диагностике и лечению [4].

Биопсия. Выбор места биопсии и гистопатологическое подтверждение БЭЧ являются сложной задачей. Биопсия кожных поражений, таких как ксантелазма, является наименее инвазивной процедурой и часто дает подходящую для исследования ткань. Независимо от места биопсии следует предпринять усилия для получения нескольких образцов. Если для исследования берется костная ткань, то образцы должны быть декальцифицированы, но это делает материал непригодным

для генетического анализа. В связи с этим критическое значение имеют получение достаточного количества материала и сохранение образцов без декальцификации для генетического исследования. Существуют классические гистопатологические признаки для патоморфологической диагностики БЭЧ: инфильтрация типичными пенистыми или нагруженными липидами гистиоцитами в сочетании с фиброзом. Часто в гистологических препаратах присутствуют гигантские клетки Туюна. Однако следует отметить, что ткань часто не демонстрирует классический вариант и встречается неспецифическое воспаление с фиброзом или даже фиброз в одиночку со скудными гистиоцитами.

При иммуногистохимическом (ИНС) окрашивании гистиоциты являются положительными для CD68, CD163 и фактора XIIIa и отрицательными для CD1a и Langerin (CD207). Высокая экспрессия S100 наблюдается редко. Это отличает БЭЧ от гистиоцитоза Лангерганса, где клетки всегда положительны по экспрессии CD1a, S100 и Langerina. Гистиоциты БЭЧ являются морфологически и иммуногистохимически идентичными гипероксинуклеотидам ювенильной ксантогранулемы (JXG), и было высказано предположение, что БЭЧ является вариантом JXG.

Учитывая потенциальные терапевтические мишени в виде мутаций BRAF V600E, важно точное определение мутации. Высокое вариабельное содержание гистиоцитов, присутствующее во многих образцах биопсии БЭЧ, влияет на результаты мутационного тестирования BRAF. По этим причинам настоятельно рекомендуется подтвердить отрицательное тестирование BRAF V600E при БЭЧ с использованием более одного метода генотипирования и (или) генотипирования из более чем одного анатомического очага.

В дополнение к морфологической диагностике важно рентгенографическое обнаружение симметричного диафизарного и метафизарного остеосклероза в костях нижних конечностей, что лучше всего визуализируется путем остеосцинтиграфии

и менее чувствительно к позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Костные поражения могут быть визуализированы на компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), но часто пропускаются.

Другие рекомендуемые инструментальные исследования для диагностики БЭЧ: КТ органов грудной клетки (изменения паренхимы легких, изменения вокруг аорты), видеобронхоскопия, КТ органов брюшной полости (фиброз забрюшинного пространства), МРТ головного мозга, ЭКГ (укорочение сегмента PR, синоаурикулярная блокада, синусовая брадикардия, изменения S-T и незначительный подъем ST), Эхо-КГ, клинический и биохимический анализы крови (С-реактивный белок), оценка неврологического статуса (тесты на координацию, походку, мышечную силу и т. д.)

Дифференциальный диагноз

Самое схожее с БЭЧ заболевание — это гистиоцитоз Х, также известное как гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH), представляет собой группу заболеваний, характеризующихся также чрезмерным продуцированием и накоплением гистиоцитов в различных тканях и органах. При этом состоянии задействованы клетки Лангерганса, лимфоциты и другие типы клеток иммунной системы (например, моноциты, эозинофилы). Связанные симптомы и находки могут варьировать от случая к случаю в зависимости от затронутых тканей и органов и степени их вовлеченности. LCH чаще всего проявляется в детстве, в то время как БЭЧ в первую очередь затрагивает взрослых. Кроме того, изменения костей при LCH обычно характеризуются остеолизом и включают осевой скелет (например, череп и позвонки), при БЭЧ поражение костей ассоциируется с симметричным уплотнением (остеосклерозом) и утолщением определенных областей длинных костей. При этом могут отсутствовать симптомы, связанные с болью и припухлостью, а могут развиваться патологические переломы со сдавлением, например спин-

ного мозга. В некоторых случаях также могут быть затронуты другие ткани и органы, включая кожу, легкие. У некоторых людей LCH может быть связан с вовлечением гипофиза, что приводит к несахарному диабету. Эта форма LCH известна как болезнь Рука-Шуллера-Христиана. Некоторые изменения в тканях и симптомы при LCH могут напоминать те, которые связаны с БЭЧ, в результате чего некоторые полагают, что последний может представлять собой форму LCH. Тем не менее данные свидетельствуют о том, что БЭЧ является самостоятельной нозологической единицей.

Описаны случаи пациентов одновременно с гистиоцитозом Лангерганса и БЭЧ. Некоторые исследователи предположили, что наличие пациентов с обоими заболеваниями связано с неизвестной аномалией или дисфункцией клетки — предшественника CD34⁺.

Лечение

Ввиду того что БЭЧ встречается крайне редко, было проведено всего несколько небольших клинических исследований. Рекомендовано наблюдение за пациентами с бессимптомным течением заболевания. Лечение назначается только при клинических проявлениях. Учитывая недостаточное количество проспективных исследований и ограниченные данные об эффективных методах лечения, приоритетным для всех пациентов является включение в клинические исследовательские протоколы I–III фаз испытаний. В настоящее время рекомендуется, чтобы лечение продолжалось бесконечно, если оно удовлетворительно переносится пациентом. Однако попытка прекращения лечения при минимальной или стабильной болезни в течение длительного периода времени может быть целесообразной в каждом индивидуальном случае.

Интересна терапевтическая история БЭЧ. Первоначально были неудачные попытки использования различных химиотерапевтических схем, включающих винкаалкалоиды, антрациклины, циклофосфа-

мид и высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Однако после единичного сообщения об успешном лечении другого гистиоцитоза с применением IFN- α этот цитокин впервые был использован и при БЭЧ. Впоследствии, начиная с первого отчета об эффективности интерферона в 2005 году, IFN- α стал препаратом первой линии в лечении симптомного БЭЧ.

В настоящее время IFN- α и пегилированный IFN- α являются терапевтическим методом с наибольшим количеством подтверждающих доказательств эффективности. Французские исследователи Arnaud с соавт. проанализировали когорту из 53 пациентов (39 мужчин и 14 женщин) с морфологически верифицированным диагнозом БЭЧ, которые наблюдались в с ноября 1981-го по ноябрь 2010 года в больнице Pitié-Salpêtrière (Париж, Франция) и центре Hôpitalier Universitaire de Nant (Нант, Франция). Сорок шесть пациентов (87 %) получали интерферон- α и (или) пегилированный интерферон- α , а семь не получали лечение интерферонами, так как эти пациенты имели противопоказание к препарату или лечащий врач пациента не рассматривал такой терапевтический вариант, учитывая отсутствие на тот момент демонстрации эффективности интерферонов при этой патологии.

Многофакторный анализ выживаемости с использованием модели Кокса показал, что участие центральной нервной системы было независимым предсказателем смерти (OR = 2,51; 95 % ДИ: 1,28–5,52; P = 0,006) в этой когорте. Напротив, лечение интерфероном- α идентифицировалось как независимый предиктор выживаемости (OR = 0,32; 95 % ДИ: 0,14–0,70; P = 0,006).

Вовлечение в процесс скелета присутствовало у 51 (96 %), сердечно-сосудистой системы — у 77 %, абдоминальной инфильтрации — у 68 %, участие ЦНС — у 51 %, поражение легких — у 43 % пациентов.

Сорок шесть пациентов (87 %) получали интерферон- α и (или) пегилированный интерферон- α с меди-

аной продолжительности ответа 18,8 месяца (диапазон 0,4–182,2 месяца). Максимальные дозы интерферона- α , достигнутые у этих пациентов: 3 млн международных единиц (MIU) (n = 10), 4,5 MIU (n = 1), 6 MIU (n = 2) или 9 MIU (n = 14) три раза в неделю или пегилированный интерферон- α 135 мкг (n = 5), 180 мкг (n = 13), 200 мкг (n = 1) раз в неделю.

Таким образом 16 из 46 пациентов (35 %) получали обычные дозы интерферона- α (менее 6 MIU три раза в неделю) или пегилированного интерферона- α (менее 180 мкг в неделю) и 30 пациентов (65 %) получали высокие дозы. Показанием для увеличения дозы было прогрессирующее заболевание, несмотря на регулярные терапевтические дозы интерферона- α и (или) тяжелое течение заболевания с вовлечением сердечно-сосудистой системы или ЦНС.

Медиана наблюдения от начала заболевания составила 55,9 месяца (14,4–197,6 месяца). Четырнадцать пациентов (26 %) умерли в течение 2 лет. Причинами смерти были поражение ЦНС (n = 5; из них два пациента с фатальной церебральной гипертензией в результате быстрого прогрессирующего поражения головного мозга, два с медленно прогрессирующим вовлечением ЦНС, один с внутримозговым кровоизлиянием), инфаркт миокарда (n = 2), кровотечение ЖКТ (n = 1), инфекция в дыхательных путях при механической вентиляции в послеоперационном периоде после замены митрального клапана, осложненной тампонадой (n = 1), мультисистемный тяжелый вариант БЭЧ с сердечно-сосудистым поражением и раком толстой кишки (n = 1), нарушение обмена веществ после неудачного удаления стента из мочеочника (n = 1), внезапная смерть с тяжелой вовлеченностью сосудов (n = 1), полиорганная недостаточность (n = 1), расслоение аорты (n = 1), злокачественная гиперкальциемия (n = 1). В целом показатели 1- и 5-летней выживаемости составили 96 и 68 % соответственно.

Сравнение кривых выживаемости выявило незначительную разницу в выживаемости (P = 0,10) между па-

циентами с вовлечением ЦНС и без него, однако многофакторный анализ выживаемости с использованием модели Кокса, скорректированный на возраст при компиляции, показал, что участие ЦНС было единственным независимым клиническим предсказателем смертельного исхода в этой когорте (отношение рисков [OR] = 2,43; 95 % ДИ: 1,33–4,94; P = 0,004).

Кроме того, в результате анализа выявлено увеличение показателей выживаемости у пациентов, которые получали интерферон- α и (или) пегилированный интерферон- α , по сравнению с пациентами, не получавшими подобное лечение. Интересно, что пациенты, получавшие обычные дозы интерферона, имели такую же выживаемость, как и те, кто получали высокие (P = 0,68).

Чтобы дополнительно решить, будет ли лечение интерфероном- α независимым предиктором выживаемости среди пациентов с БЭЧ, исследователи построили многомерную модель выживаемости Кокса, включая участие ЦНС и использование лечения интерфероном- α . В этой модели участие ЦНС оставалось независимым предиктором смертельного исхода (OR = 2,51; 95 % ДИ: 1,28–5,52; P = 0,006). Кроме того, лечение интерфероном- α было идентифицировано как основной независимый предиктор выживаемости среди пациентов (OR = 0,32; 95 % ДИ: 0,14–0,70; P = 0,006), тогда как ни использование кортикостероидов (P = 0,40), ни любого иммунодепрессанта (P = 0,13) не было значительным вкладом в показатели выживаемости изучаемой группы больных.

IFN- α и PEG-IFN- α имеют несколько потенциальных побочных явлений, включая общие (лихорадка, усталость, гриппоподобные симптомы, миалгии и артралгии), нейропсихиатрические и желудочно-кишечные симптомы, алопецию и зуд, трансаминалит и миелосупрессию. Побочные эффекты существенно не различались в зависимости от уровня дозы IFN- α в вышеупомянутой серии пациентов, хотя, как считается, PEG-IFN- α лучше переносится.

Кроме того, значение цитокинотерапии показано Arnaud с соавт. (отделение внутренней медицины, больница Pitié-Salpêtrière, Париж, Франция) в другом исследовании, где были проанализированы 23 цитокина в образцах сывороток крови, полученных из большой одноцентровой когорты у 37 пациентов (27 мужчин и 10 женщин, средний возраст — 61 год [диапазон 21–80 лет]) с БЭЧ с января 2001-го по июнь 2010 года.

Уровни IL-6, IL-12, интерферона- α (IFN- α) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) были значительно выше у пациентов без лечения, чем у контрольных, тогда как индуцибельный белок интерферона- γ (IFN- γ) -10, IL-12, MCP-1 и IL-1-рецептора были значительно увеличены у пациентов, получавших ИФН- α .

В общей сложности 4 из 23 проанализированных цитокинов имели значительно более высокий уровень среди пациентов, не получавших лечение: IL-6 продемонстрировал 16-кратное увеличение ($P = 0,0002$), IFN- α — в 5,3 раза ($P < 0,0001$), IL-12 — в 2,3 раза ($P < 0,0001$) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) — в 2,0 раза ($P < 0,0001$). Напротив, IL-7 и IL-4 соответственно отображали 130- и 3,5-кратное увеличение контролей по сравнению с пациентами.

Из 23 цитокинов шесть показали значительно более высокие уровни среди пациентов, получавших IFN- α : IFN- α демонстрировал увеличение в 11,5 раза ($P < 0,0001$), IFN- γ -индуцируемый протеин-10 (IP-10) и 3,6 раза ($P < 0,0001$), IL-12 — в 2,5 раза ($P < 0,0001$), MCP-1 — в 2,2 раза ($P < 0,0001$), IL-1RA — в 2,1 раза ($P < 0,0001$), а IL-13 — в 1,7 раза ($P < 0,0001$). И наоборот, IL-7, IL-4 и макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP-1 α) соответственно демонстрировали 130-кратное увеличение ($P < 0,0001$), увеличение в 3,5 раза ($P < 0,0001$) и 1,4-кратное увеличение ($P = 0,0009$) в контроле по сравнению с пациентами, получавшими IFN- α .

Эти данные представляют на сегодняшний день самые крупные сведения по иммунологической оценке пациентов с БЭЧ.

Также было показано, что провоспалительные цитокины, индуцированные Th-1-ответами, такими как IL-1, TNF- α и IL-6, сильно экспрессируются в очагах повреждения БЭЧ. В крови пациентов с БЭЧ, получавших IFN- α , были обнаружены значительно повышенные уровни IL-1RA. Более того, было обнаружено значительное увеличение IL-6 у пациентов без лечения, но не у пациентов, получавших ИФН- α . В целом эти данные показывают, что пути IL-1, IL-1RA и IL-6 играют ключевую роль при БЭЧ. Интересно отметить, что также обнаружено значительное увеличение уровней сыворотки IFN- α у пациентов, не получавших лечение, по сравнению с контрольными. Как это ни парадоксально, повышенные уровни IFN- α были зарегистрированы при нескольких других заболеваниях, и IFN- α был признан эффективным для лечения некоторых из них, включая хронический вирусный гепатит С и меланому кожи. Аналогичным образом были обнаружены повышенные уровни IFN- α у пациентов, не получавших лечение, и было показано, что лечение рекомбинантным IFN- α может быть оптимальным терапевтическим вариантом при БЭЧ.

В связи с вышеперечисленным после идентификации сложной хемокино-цитокиновой сети, организующей рекрутирование гистиоцитов в очаги БЭЧ, стали использоваться с положительными результатами и другие различные биологические агенты.

В частности, для небольшого числа пациентов были испытаны лекарственные средства, блокирующие IL-1 и фактор некроза опухоли TNF- α с положительными результатами. Была предпринята попытка лечения иммунодепрессантом, рекомбинантным рецепторным антагонистом IL-1R Анакинрой (1–2 мг/кг в день подкожно). Лечение было хорошо переносимым и особенно эффективным для купирования болевого синдрома в костях и общих симптомов. Поражение сердца успешно лечилось Анакинрой у одного пациента. Общие побочные эффекты применения этого иммунодепрессанта

включают реакции в месте инъекции, головную боль, артралгии и назофарингит. В настоящее время Анакинра не используется в качестве средства первой линии терапии, но является вполне разумным методом для многих пациентов без поражения ЦНС и с выраженными костными или конституциональными симптомами (класс D1).

Дополнительные агенты против цитокинов были исследованы при БЭЧ, включая инфликсимаб и тоцилизумаб. У четырех пациентов с сердечной недостаточностью, резистентной к ИФН- α , наблюдалось клиническое улучшение и снижение уровней циркулирующего цитокина при лечении инфликсимабом, антителом против фактора некроза опухоли- α . Учитывая небольшой опыт использования препарата у этой категории больных, необходимо дополнительное изучение данного вида терапии. В настоящее время проводится клиническое испытание фазы II тоцилизумаба, гуманизированного моноклонального антитела против рецептора IL-6 (NCT01727206).

Клинический опыт применения BRAF-ингибитора вемурафениба при терапии БЭЧ быстро растет как в проспективных клинических испытаниях (NCT01524978), так и в ретроспективном исследовании, проводимом в Hôpital Pitié-Salpêtrière, так и в использовании off-label. Ответы, представленные в BRAF-мутированном варианте БЭЧ на вемурафениб, предполагают, что лечение ингибитором BRAF в клиническом исследовании должно проводиться для всех пациентов с БЭЧ, требующих терапию и имеющих BRAF V600E-мутацию, положительные опухоли. Побочные эффекты препарата включают усталость, артралгии, головную боль и множественные кожные осложнения, включая развитие плоскоклеточных карцином. Критические вопросы, такие как оптимальная продолжительность терапии, последствия отмены препарата и возможные долгосрочные эффекты вемурафениба, в настоящее время неизвестны и являются важными причинами применения



Рисунок 1. Множественные образования на коже спины, верхних конечностей, передней грудной клетки, шеи (перед началом лечения).

препарата в контексте клинического испытания. Управление по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) одобрило вемурафениб для БЭЧ с мутацией BRAF V600 в 2017 году. Утверждение было основано на данных II фазы клинического исследования VE-BASKET. Конечные результаты для 22 человек с БЭЧ показали лучший показатель общего ответа, равный 54,5 %. Клинически значимыми побочными эффектами третьей степени или выше (10% и более) были новые злокачественные заболевания кожи, гипертензия, сыпь и боль в суставах. Наиболее частыми побочными эффектами (более 50 %) были боль в суставах, сыпь, выпадение волос, усталость, нарушение сердечного ритма.

В некоторых сообщениях другой ингибитор тирозинкиназ при КИТ — положительной мутации, иматиниб, также был успешно использован в гистиоцитарных расстройствах при БЭЧ, несмотря на то, что не было выявлено мутаций в KIT, ABL или PDGFR. Назначение, по всей видимости, основывалось на предположении, что некоторые гистиоцитарные поражения при БЭЧ и родственные расстройства могут иметь избыточную экспрессию PDGFR-β. Результаты у семи пациентов, получавших иматиниб, не дают никаких точных значений, хотя такое лечение мо-

жет рассматриваться как разумная терапевтическая стратегия при выявлении КИТ — положительной мутации, когда лечение первой линии неэффективно.

В настоящее время проводится проспективное клиническое исследование комбинированного лечения m-TOR-ингибитором сиролимусом в комбинации преднизолоном (ACTRN 12613001321730).

Сообщалось о единичном использовании радиотерапии при БЭЧ, хотя она не давала ответа или в лучшем случае краткосрочной стабилизации с прогрессированием заболевания в течение месяцев. Роль хирургического вмешательства при БЭЧ ограничена в связи с системностью поражения.

Наблюдение

ФДГ-ПЭТ следует проводить каждые 3–6 месяцев для всех пациентов после начала лечения, а интервал между сканами может быть увеличен после стабилизации заболевания. Орган-специфическое изображение пораженных органов должно выполняться каждые 3 месяца начиная с начала лечения, каждые 6 месяцев после достижения стабилизации заболевания или ранее, если указано на изменение клинического статуса или лабораторных значений, таких как снижение функция почек. Не существует конкретных биомаркеров заболеваемости, но С-реактивный

белок повышается в 80 % случаев на момент постановки диагноза, и его уровень может быть полезен при контроле лечения.

Клинический случай

Пациентка Л., 1959 года рождения, отметила появление множественных образований на коже туловища и конечностей в 2016 году. В июле 2017 года была госпитализирована в срочном порядке в городской стационар в связи с отеком гортани после проведения лечебной ингаляции по поводу появившегося кашля.

При обследовании на КТ органов грудной клетки и брюшной полости были выявлены множественные образования (вторичного характера) обоих легких с признаками прорастания левого нижнедолевого и правого S10-сегментарного и субсегментарного бронхов. Признаки канцероматоза плевры правого легкого. Гидроперикард. Множественные очаги остеосклеротического характера в телах Th2, -5, L1 позвонков, теле и рукоятке грудины. Асцит.

Пациентка была направлена на консультацию в специализированный онкологический стационар.

При обращении жалобы на слабость, снижение веса на 10 % от исходного, множественные высыпания на коже, боли в суставах.

При осмотре: астенического телосложения, кожные покровы блед-

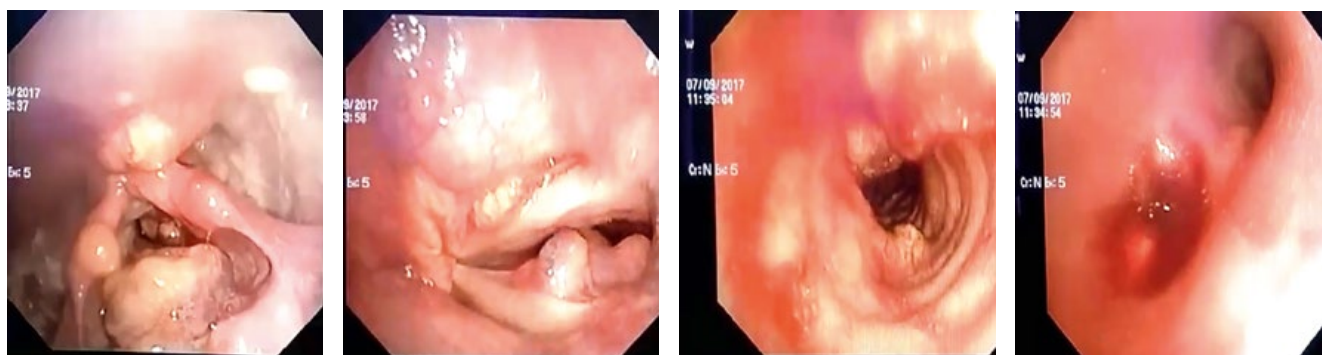


Рисунок 2. Трахеобронхоскопия (БС 1–4): множественные образования от 0,3 до 0,8 см (перед началом лечения).

ные, на коже спины многочисленные плотноэластической консистенции на широком основании узлы телесного цвета диаметром до 1 см (рис. 1). В области верхних конечностей и в аксиллярной области слева — множественные подкожные узлы диаметром до 1 см. Отеки в области коленных суставов. Произведена биопсия новообразований кожи и ротоглотки.

Гистологическое исследование: фрагменты опухоли, состоящей из крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, округлыми ядрами с выраженными ядрышками. Большое количество макрофагов, гигантских многоядерных клеток.

Гистологическое исследование (второе мнение): в материале кожи и слизистой ротоглотки опухоль представлена крупными кластерами гистиоцитоподобных мультинукле-

арных клеток, признаки неспецифического воспаления с фиброзом.

Иммуногистохимическое исследование: AE 1/3-, S100+ в отдельных клетках, CD68+ диффузно, Lysozyme+, Ki — 67–22%.

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип исключают карциному, меланому. Учитывая системное поражение, морфологию и данные иммунофенотипирования, следует думать о группе гистиоцитарных и дендритно-клеточных опухолей.

Трахеобронхоскопия: множественные образования гортанной поверхности надгортанника, левой ЧНС, правой ИГС, передней комиссуры, подскладочного пространства, верхней и средней трети трахеи размерами от 0,3 до 0,8 см, устья промежуточного бронха справа и устья бронхов базальной пирамиды слева (рис. 2).

Молекулярно-генетическое тестирование: мутации в гене BRAF, C-kit не обнаружено.

ПЭТ-КТ: признаки многочисленных метаболически активных образований кожи, мягких тканей, костей, легких, перикарда, плевры справа, внутригрудных лимфоузлов, брюшины (вторичного метастатического характера). Гидроперикард, асцит.

Учитывая гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое исследования, системность поражения, поставлен диагноз «полиостозный склерозирующий гистиоцитоз — болезнь Эрдгейма-Честера (BRAF-мутация, C-kit-мутация не обнаружены)».

В качестве первой линии назначен IFN-α в дозе 3 млн ЕД три раза в неделю с эскалацией дозы до 6 млн ЕД три раза в неделю, а затем 6 млн ЕД три раза в неделю. Осложне-

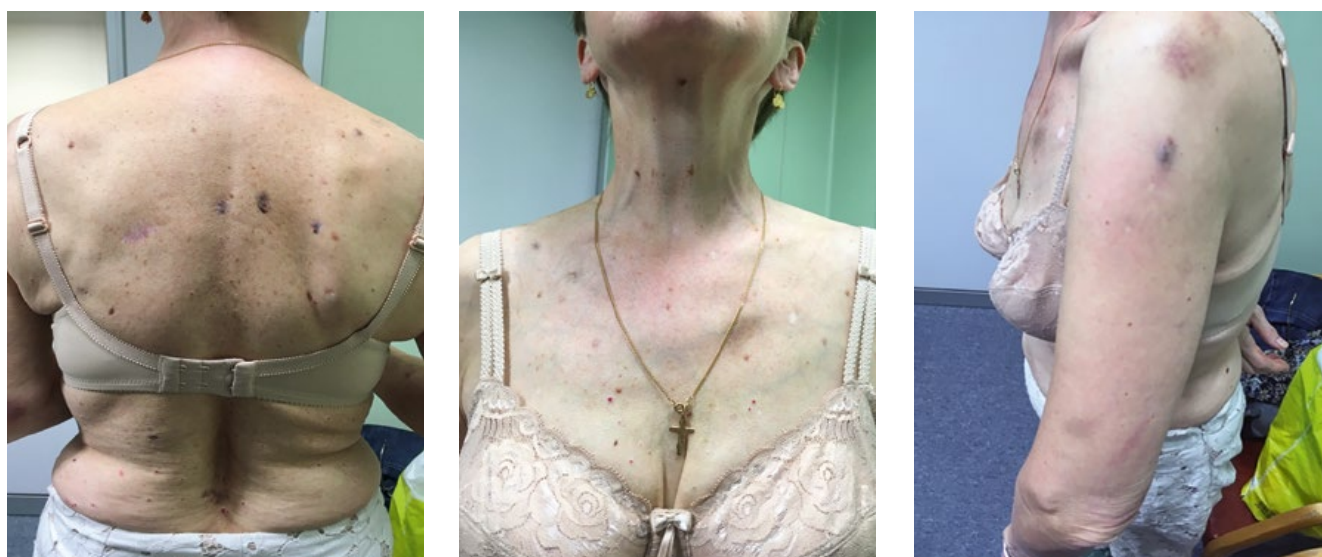


Рисунок 3. Частичный регресс множественных образований на коже спины, верхних конечностей, передней грудной клетки, шеи (после 6 месяцев лечения).

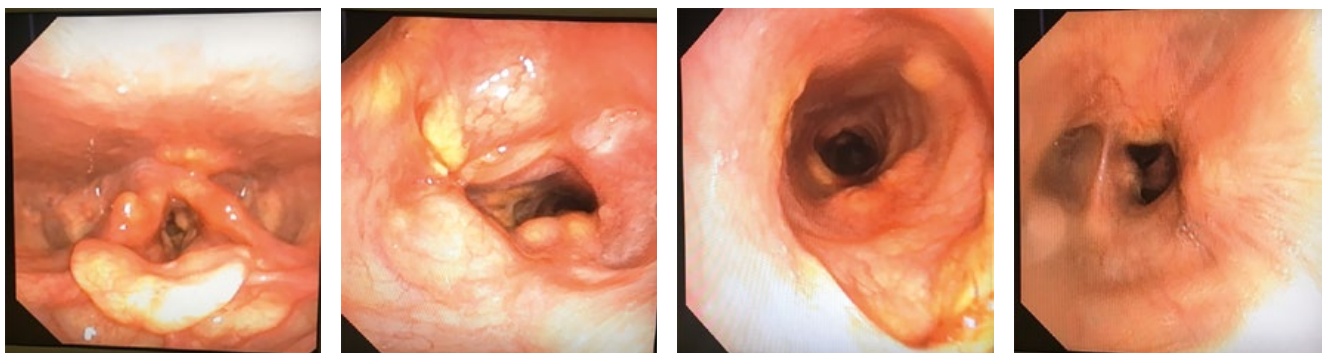


Рисунок 4. Трахеобронхоскопия (БС 1–4): единичные образования от 0,2 до 0,5 см (через 6 месяцев лечения).

ния: астенический синдром, лихорадка, снижение массы тела. При оценке эффекта через 6 недель использования IFN-α — прогрессирование процесса с увеличением кожных проявлений.

Учитывая данные литературы по успешному использованию таргетных (BRAF, C-kit) ингибиторов тирозинкиназ (вемурафениб, иматиниб) при БЭЧ, пациентке рекомендована вторая линия терапии с использованием мультикиназного ингибитора Сунитиниб (50 мг) внутрь ежедневно. Информированное согласие больной для использования препарата было получено.

При оценке эффекта через 3 месяца (осмотр, КТ, ФБС) — стабилизация процесса. Побочных эффектов не отмечено. Лечение было продолжено. При оценке эффекта через 6 месяцев приема — частичный регресс (осмотр, рис. 3; КТ органов грудной клетки и брюшной полости, ПЭТ-КТ, ФБС, рис. 4).

Побочных эффектов не отмечено. Период наблюдения за больной — 23 месяца. Последняя оценка эффекта: продолжается частичный регресс. Побочных эффектов лечения не отмечено.

Таким образом, в нашей клинической практике было распознано редко встречающееся заболевание с системным поражением в области гортани, трахеи, бронхов, кожи, костей, легких, перикарда, плевры, внутригрудных лимфоузлов, брюшины, и проведена дифференциальная диагностика со злокачественной опухолью кожи (меланома), бронхов.

Несмотря на клинические и рентгенологические признаки злокачественной опухоли, неопухолевая природа заболевания доказана морфологическими методами диагностики. Использование мультикиназного ингибитора Сунитиниб привело к положительному клиническому эффекту при удовлетворительной переносимости.

Выводы

БЭЧ — это редкое системное расстройство, требующее многодисциплинарного сотрудничества в диагностике и лечении. Недавние исследования достигли прогресса в переопределении патогенеза этого заболевания и создании молекулярной и иммунологической ориентации в плане лечения. Для постановки диагноза требуется биопсия, демонстрирующая характерные гистопатологические особенности в дополнение к клинко-радиологическим особенностям. Кроме того, мутационный анализ, устанавливающий мутационный статус BRAF и c-kit, имеет решающее значение для всех пациентов с БЭЧ, так как это может повлиять на терапию. Лечение рекомендует-ся всем пациентам, за исключением больных с минимальными клиническими проявлениями болезни или их отсутствием. В настоящее время продолжающиеся проспективные клинические исследования имеют важное значение для содействия терапевтическому прогрессу в лечении БЭЧ. Однако редкое выявление этого заболевания является значительным препятствием в попытках медицин-

ской науки детально изучить данное состояние. Широкие и сложные проявления БЭЧ в сочетании с его низкой выявляемостью могут неизбежно привести к ошибочному диагнозу. Врачи в основном полагаются на ретроспективные данные, описывающие клиническое течение болезни, опубликованные в предыдущих докладах и обзорах литературы.

Список литературы

1. Arnaud L., Hervier B., Néel A. et al. / CNS involvement and treatment with interferon-α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients / *Blood*, 2011, 117: 2778–2782.
2. Arnaud L., Gorochov G., Charlotte F. et al. / Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients / *Blood*, 2011, 117: 2783–2790.
3. Campochiaro C., Tomelleri A., Cavalli G. et al. / Erdheim-Chester disease / *European Journal of Internal Medicine* 26 (2015), 223–229.
4. Diamond E., Dagna L., Hyman D. et al. / Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease / *Blood*, 2014 Jul 24; 124 (4): 483–492.
5. Diamond E., Subbiah V., Lockhart A. et al. / Vemurafenib for BRAF V600 — Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study / *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1; 4 (3): 384–388.
6. Mazor R., Manevich-Mazor M., Shoenfeld Y. et al. / Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature / *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018, 38: 137.
7. Munoz J., Janku F., Cohen P. et al. / Erdheim-Chester Disease: Characteristics and Management / *Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc.* 2014; 1–12.
8. Shamburek RD, Brewer HB Jr, Gochuico BR / Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease / *Am J Med Sci.* 2001 Jan; 321 (1): 66–75.

Для цитирования. Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю., Пасекова Д.С., Нагорная О.А., Савостьянов Т.Ф., Алешина Н.В., Левина А.С. Успешный случай терапии пациентки с синдромом Эрдгейма-Честера // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия»*. — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 9–17.

Антиангиогенная терапия распространенного неплазмноклеточного немелкоклеточного рака легкого в эру иммуноонкологии: роль, место и оптимизация лечебных подходов



Е. В. Артамонова



А. В. Егорова

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

А. В. Егорова, к.м.н., проф. кафедры

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

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

Antiangiogenic therapy of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in era of immuno-oncology: role, place and optimization of treatment approaches

E. V. Artamonova, A. V. Egorova

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

Резюме

Обзор посвящен месту антиангиогенного мультикиназного ингибитора нинтеданиба в современном алгоритме лечения неплазмноклеточного немелкоклеточного рака легкого и обсуждению возможных иммунологических механизмов применения блокады ангиогенеза. Ранее в рандомизированном исследовании III фазы было показано, что включение нинтеданиба во вторую линию лечения достоверно улучшает выживаемость больных с аденокарциномой легкого, максимальный выигрыш зарегистрирован в подгруппе с агрессивным течением заболевания. Так как на этапе проведения исследования ингибиторы контрольных точек иммунитета не входили в алгоритм лечения рака легкого, эффективность последующего (после иммунотерапии) применения комбинации нинтеданиба с доцетакселом была изучена и подтверждена в текущих наблюдательных исследованиях, включающих пациентов в том числе с прогрессирующим на иммуноонкологических препаратах. Кроме того, проведенный не прямой сравнительный анализ показал, что назначение нинтеданиба с доцетакселом, по сравнению с иммунотерапией второй линии, может быть предпочтительным у больных с рефрактерным течением НМРЛ, низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1, наличием драйверных мутаций, а также с предшествующим приемом стероидов.

Ключевые слова: распространенный немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, нинтеданиб, ингибиторы контрольных точек иммунитета.

Summary

Vascular abnormalities are a hallmark of most solid tumors including NSCLC and facilitate immune evasion. Nintedanib is oral multitarget angiokinase inhibitor, and in combination with docetaxel is an important and effective second-line treatment option for locally advanced, metastatic or locally recurrent NSCLC of adenocarcinoma tumor histology with the maximum benefit in patients who progressed within 9 months after start of first-line treatment or with progressive disease as best response to first-line chemotherapy. However, immunotherapy is now playing the main role. Recent studies showed the potential clinical benefit of nintedanib plus docetaxel in patients who failed prior immune checkpoint inhibitor. Besides nintedanib with docetaxel should be the preferred choice of a second-line treatment after platinum-based doublet chemotherapy in case of early progression, low level or negative expression of PD-L1, concomitant use of steroids.

Key words: advanced NSCLC, adenocarcinoma, nintedanib, immune checkpoint inhibitors.

Блокада неоангиогенеза, как универсального механизма опухолевой прогрессии, представляет собой одну из важнейших стратегий таргетной терапии и широко применяется в лечении целого ряда злокачественных новообразований в течение последних 15–20 лет. Антиангиогенные препараты были изучены в большом количестве

в рандомизированных клинических исследованиях, в том числе при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), а комбинация мультикиназного ингибитора нинтеданиба с доцетакселом входит в современный алгоритм терапии предложенных пациентов с прогрессирующей аденокарциномой легкого. Недавние

открытия в области иммуноонкологии, связанные с появлением нового класса препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, поставили перед клиницистами сложную задачу оптимизации лечебных подходов и определения эффективности последовательного назначения иммуно- и антиангиогенной терапии.

Список сокращений

ОВ — общая выживаемость.
ВБП — выживаемость без прогрессирования.
ЧОО — частота объективного ответа.
КРО — контроль роста опухоли.
ОР — отношение рисков.
ОШ — отношение шансов.

ДИ — доверительный интервал.
НЯ — нежелательные явления.
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.
FGF — фактор роста фибробластов.
PDGF — фактор роста тромбоцитов.
МКА — моноклональные антитела.
РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Таблица 1
Результаты рандомизированного исследования III фазы LUME-Lung 1 (нинтеданиб
во второй линии терапии НМРЛ)

	Нинтеданиб + доцетаксел	Плацебо + доцетаксел	ОР (95%-ный ДИ)	p
Вся популяция				
ВБП*, мес.	3,4	2,7	0,79 (0,68–0,92)	0,0019
ОВ, мес.	10,1	9,1	0,94 (0,83–1,05)	0,2720
Больные с аденокарциномой				
ВБП, мес.	4,0	2,8	0,77 (0,62–0,96)	0,0193
ОВ, мес.	12,6	10,3	0,83 (0,70–0,99)	0,0359
Больные с аденокарциномой и прогрессированием в течение до 9 мес. от начала первой линии ХТ				
ВБП, мес.	4,2	1,5	0,68 (0,54–0,84)	0,0005
ОВ, мес.	10,9	7,9	0,75 (0,60–0,92)	0,0073

Примечание: * — независимая оценка.

I. Антиангиогенная стратегия во второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ: роль и место нинтеданиба

Длительное время возможности второй линии терапии НМРЛ ограничивались тремя опциями: по данным РКИ III фазы, доцетаксел и эрлотиниб достоверно увеличили ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, а пеметрексед не уступил доцетакселу по этому показателю [1, 2, 3]. В целом результаты монотерапии второй линии оставались весьма скромными (медиана ОВ от 7,0 до 8,3 месяца).

Углубленное изучение механизмов опухолевой прогрессии выявило важную роль активации различных путей ангиогенеза, опосредованных многочисленными проангиогенными рецепторами. Эти открытия послужили основой для создания нового мультикиназного ингибитора нинтеданиба (Варгатеф), который блокирует тирозинкиназы рецепторов трех основных сигнальных путей ангиогенеза: пути VEGF (блокада расположенных на клетках эндотелия рецепторов VEGFR 1–3 и FGFR 1–3); пути FGF (блокада расположенных на перицитах рецепторов PDGFR α/β); пути PDGF (блокада расположенных на гладкомышечных клетках FGFR 1–3 и PDGFR α/β).

В РКИ III фазы LUME-Lang 1 оценили эффективность добавления нинтеданиба к доцетакселу во второй линии лечения НМРЛ IIIb/IV стадии после первой линии ХТ на основе платины [4]. 1314 пациентов рандомизированы на нинтеданиб + доцетаксел (n = 655) или плацебо + доцетаксел (n = 659). При

рандомизации осуществляли стратификацию с учетом статуса ECOG (0 или 1), гистологии (плоскоклеточный или неплоскоклеточный), предшествующего лечения с бевацизумабом (да или нет), наличия метастазов в головной мозг (да или нет). Первичной конечной точкой была ВБП, по данным независимой оценки, вторичными — ОВ во всей популяции, а также в группе больных с аденокарциномой (n = 658) и в подгруппе с аденокарциномой и прогрессированием в течение 9 месяцев от начала первой линии терапии.

Нинтеданиб достоверно увеличил медиану ВБП во всей популяции (медианы ВБП 3,4 против 2,7 месяца; p = 0,0018), выигрыш регистрировался во всех подгруппах независимо от возраста, общего состояния, анамнеза курения, гистологического типа, наличия метастазов в головном мозге и ответа на первую линию терапии (рис. 1) [5]. Анализ ВБП продемонстрировал достоверные преимущества нинтеданиба у больных как с аденокарциномой (медианы ВБП 4,0 против 2,8 месяца; p = 0,0193), так и с плоскоклеточным НМРЛ (медианы ВБП 2,9 против 2,6 месяца; p = 0,0200), а также с аденокарциномой и прогрессированием в течение 9 месяцев от начала первой линии терапии (табл. 1).

Достоверных различий в ОВ для всей включенной в исследование популяции не зарегистрировано (табл. 2), однако в исследовании был запланирован анализ в заранее определенных подгруппах (пациенты с аденокарциномой, а также с более быстрым прогрессированием на предшествующей терапии), который оказался успешным.

Нинтеданиб достоверно увеличил продолжительность жизни у больных с аденокарциномой: медианы ОВ для нинтеданиба и плацебо составили 12,6 против 10,3 месяца соответственно (p = 0,0359), показатели 1-летней ОВ — 52,7 против 44,7%, 2-летней ОВ — 25,7 против 19,1%. Еще больший выигрыш в ОВ нинтеданиб обеспечил у пациентов с аденокарциномой и агрессивным течением заболевания: при прогрессировании болезни в течение до 9 месяцев от начала первой линии ХТ выигрыш в медиане ОВ в группе нинтеданиба составил 3 месяца, медианы ОВ — 10,9 против 7,9 месяца; p = 0,0073 (табл. 2, рис. 2). Максимальную пользу от добавления нинтеданиба имели пациенты с рефрактерным течением аденокарциномы (прогрессирование как наилучший ответ на ХТ первой линии): медианы ОВ в группах нинтеданиба и плацебо составили 9,8 против 6,3 месяца, абсолютная прибавка в медиане ОВ достигла 3,5 месяца.

Преимущество в ОВ не зависело от предшествующего режима ХТ (таксаны или пеметрексед), (рис. 3). Наибольшее снижение риска смерти отмечено у больных, которые в первой линии терапии получали бевацизумаб (n = 45): медиана ОВ в группе с нинтеданибом достигла 14,5 месяца, в группе доцетаксела — только 8,7 месяца, (ОР = 0,61; 95% ДИ: 0,31–1,20) [6, 7].

Ранее было показано, что лечебная тактика при НМРЛ после прогрессирования на первой линии терапии с бевацизумабом должна отличаться от таковой, например при колоректальном раке, где была доказана целесообразность продолжения препара-

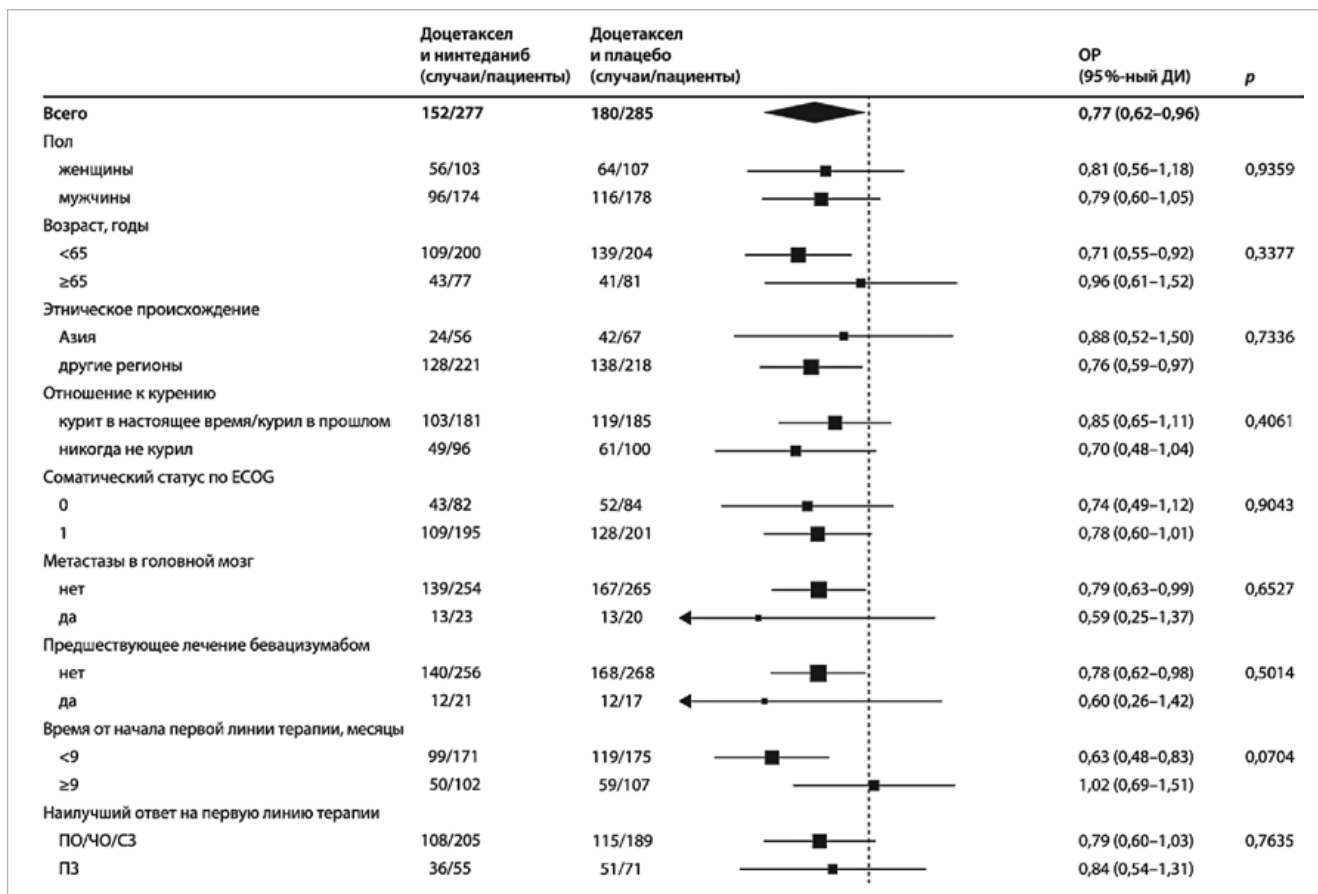


Рисунок 1. Подгрупповой анализ ВБП в исследовании LUME-Lung 1 (нинтеданиб во второй линии терапии).

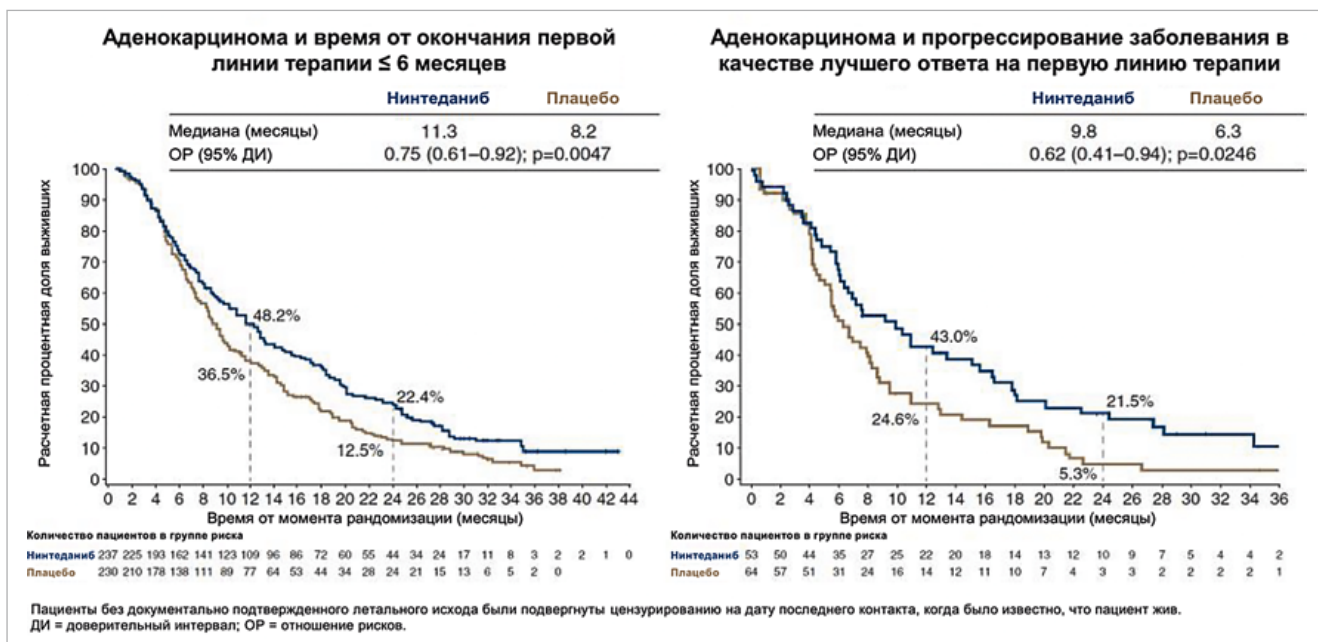


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой и агрессивным течением НМРЛ: преимущества комбинации с нинтеданибом (исследование LUME-Lung 1) [9].

та со сменой режима ХТ. Результаты РКИ при неплоскоклеточном НМРЛ (n = 485), опубликованные в 2018 году, оказались негативными: продолжение бевацизумаба после прогрессирования болезни не увеличивало показатели

выживаемости; медианы ОВ составили 11,9 против 10,2 месяца (ОР = 0,84; 90% ДИ: 0,71–1,00; p = 0,104) [8]. Эти данные свидетельствуют о важности назначения нинтеданиба в данной подгруппе.

Анализ непосредственной эффективности лечения показал, что добавление нинтеданиба обеспечило достоверное увеличение частоты контроля заболевания как во всей популяции (54,0% против 41,3; ОШ = 1,68;

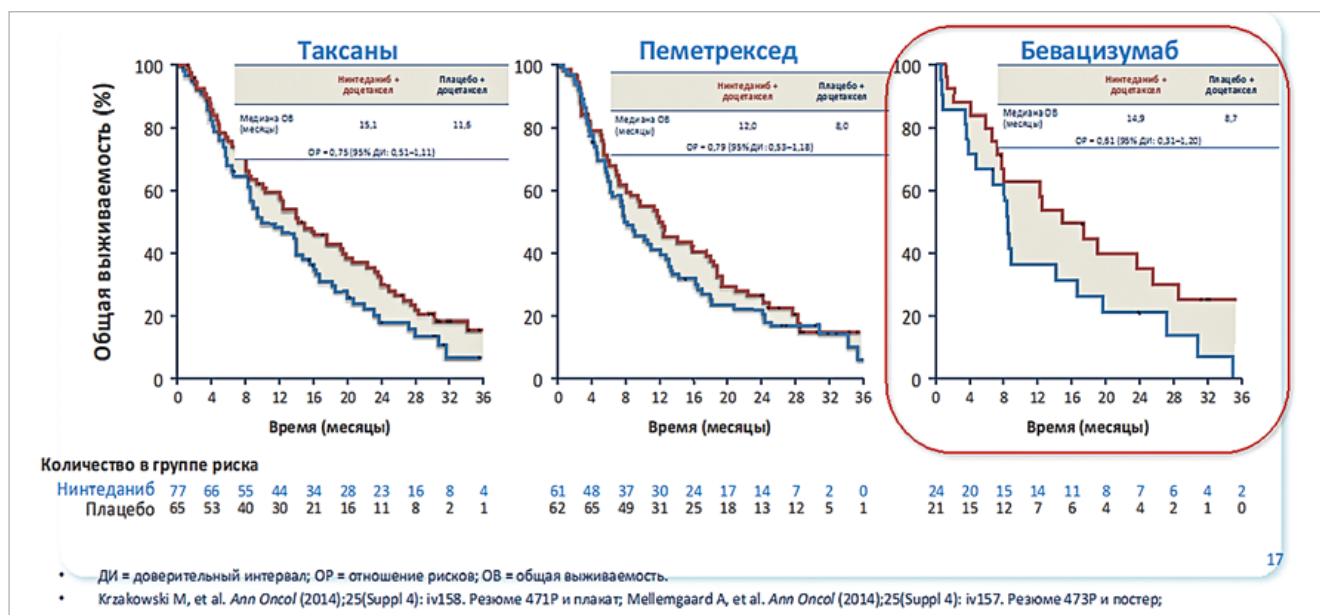


Рисунок 3. Общая выживаемость в подгруппах с предшествующей терапией таксанами, пеметрекседом, бевацизумабом при применении нинтеданиба (исследование LUME-Lung 1).

$p < 0,0001$), так и у больных с аденокарциномой (60,2 против 44,0%; ОШ = 1,93; $p < 0,0001$) [4].

Так как в исследовании LUME-Lung 1 участвовали центры из разных регионов мира, включая Россию, в последующем был проведен анализ эффективности нинтеданиба в европейской популяции пациентов, которая составила 70,4% [9]. Показано, что нинтеданиб достоверно увеличил ОВ в подгруппе европейских пациентов с аденокарциномой, максимальный выигрыш от добавления препарата к доцетакселу имели больные с более агрессивным течением заболевания (табл. 2).

Таким образом, во второй линии терапии НМРЛ нинтеданиб в комбинации с доцетакселом по сравнению с одной ХТ достоверно увеличил ОВ, ВБП и контроль роста опухоли у больных с аденокарциномой. Максимальный выигрыш имели пациенты с агрессивным течением заболевания, а также с предшествующим

применением бевацизумаба. Высокая эффективность комбинированной стратегии подтверждена при анализе результатов лечения в европейской популяции. По итогам исследования LUME-Lung 1 комбинация нинтеданиба с доцетакселом была зарегистрирована для терапии местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего НМРЛ (аденокарцинома) после ХТ первой линии.

II. Сравнительный анализ антиангиогенной и иммуноонкологической стратегий во второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ, эффективность нинтеданиба после анти-PD 1/PD-L1 — препаратов

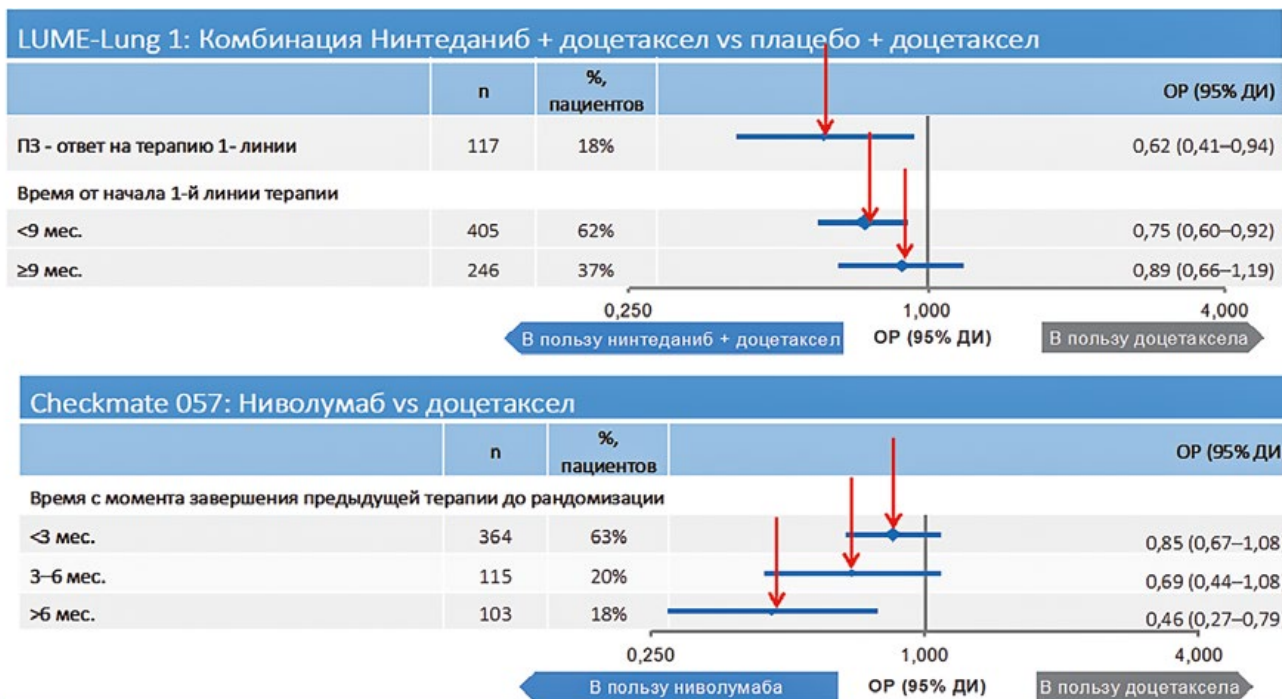
Новые терапевтические опции второй линии терапии НМРЛ включают три иммуноонкологических препарата из группы анти-PD 1 — анти-PD-L1 моноклональных антител (МКА) — ниво-

лумаб, пембролизумаб и атезолизумаб, которые назначаются в монорежиме и, по данным РКИ III фазы, достоверно увеличивают ОВ по сравнению с доцетакселом. Прямых сравнений комбинации нинтеданиба с доцетакселом и иммунотерапии не проводилось, поэтому мы можем провести только не прямое сопоставление, а также оперировать данными мета-анализа и наблюдательных программ.

Пембролизумаб зарегистрирован для второй линии терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1 $> 1\%$, однако в подгрупповом анализе исследования KEYNOTE-010 показано, что увеличение уровня экспрессии PD-L1 коррелирует с увеличением выигрыша в ОВ [10]. Ниволумаб зарегистрирован для второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ без определения экспрессии PD-L1, при этом подгрупповой анализ исследования Checkmate 057 свидетельствует об отсутствии выигрыша в ОВ от на-

Таблица 2
Дополнительный анализ исследования LUME-Lung 1: ОВ в группах нинтеданиб + доцетаксел и плацебо + доцетаксел в европейской популяции пациентов с аденокарциномой [9]

	Число больных, n (%)	Общая выживаемость			
		ОР (95% ДИ)	p	Нинтеданиб + доцетаксел, мОВ, мес.	Плацебо + доцетаксел, мОВ, мес.
Все пациенты с аденокарциномой	658 (100)	0,83 (0,70–0,99)	0,0359	12,6	10,3
Европейские пациенты с аденокарциномой	463 (70,4)	0,79 (0,65–0,97)	0,0254	13,4	8,7
Европейские пациенты с прогрессированием в течение 9 месяцев после начала первой линии терапии	271 (41,2)	0,69 (0,53–0,89)	0,0049	11,0	6,9



Нинтеданиб + Доцетаксел: улучшение результатов лечения при более агрессивном течении
Ниволумаб: увеличение преимущества при более позднем прогрессировании

Рисунок 4. Непрямое сравнение результатов антиангиогенной и иммунотерапии во второй линии лечения НМРЛ в зависимости от агрессивности заболевания.

значения ниволумаба по сравнению с доцетакселом при уровне экспрессии PD-L1 до 10% [11]. И наконец максимальный выигрыш в ОВ при назначении атезолизумаба по сравнению с доцетакселом отмечен при высоком уровне экспрессии PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках (препарат также зарегистрирован без определения экспрессии PD-L1) [12, 13]. Таким образом, оптимальная стратегия второй линии терапии НМРЛ с низким уровнем экспрессии PD-L1 остается дискуссионной. В мета-анализе провели не прямое сравнение комбинации нинтеданиба с доцетакселом и иммунотерапии во второй линии лечения НМРЛ с гистологическим подтипом аденокарцинома в зависимости от экспрессии PD-L1. Эффективность нинтеданиба не зависела от экспрессии PD-L1, выигрыш от назначения нинтеданиба с доцетакселом регистрировался в том числе при низком (до 10%) уровне экспрессии PD-L1 [14].

Существенное влияние на выбор тактики лечения может оказать анализ особенностей клинического течения заболевания. В предыдущем разделе мы показали, что максимальный выигрыш от назначения нинтеданиба имеют пациенты с более агрессив-

ным течением НМРЛ [4]. Напротив, в подгрупповом анализе исследования Checkmate 057 преимущество от назначения ниволумаба по сравнению с доцетакселом в отношении ОВ увеличивалось при более позднем прогрессировании (рис. 4) [15].

Наконец, в подгрупповых анализах было показано, что назначение стероидов в связи с развитием нежелательных явлений не снижает эффективность иммунотерапии, однако влияние исходного приема стероидов долгое время оставалось неясным. В крупном ретроспективном исследовании 2018 года изучили влияние предшествующего приема стероидов на эффективность иммунотерапии НМРЛ. Если пациенты по каким-либо причинам до начала терапии анти-PD 1 / анти-PD-L1 МКА получали стероиды в дозе выше 10 мг в день, то на иммунотерапии отмечался более низкий уровень объективного ответа, ВБП и ОВ [16]. Таким образом, в этой группе назначение нинтеданиба с доцетакселом также может быть предпочтительным.

Ранее подгрупповые и мета-анализы подтвердили отсутствие выигрыша от иммуноонкологических препаратов по сравнению с доцетакселом во второй линии терапии больных

аденокарциномой легкого с наличием драйверных мутаций. В корейском наблюдательном исследовании оценили эффективность комбинации нинтеданиба с доцетакселом у 62 больных с интенсивно предлеченной аденокарциномой легкого (38,7% получали препараты в качестве выше четвертой линии), 28 пациентов имели мутации EGFR и прогрессировали после таргетной терапии. Медианы ВБП и ОВ во всей популяции составили 3,9 и 11,7 месяца соответственно, медиана ВБП у больных с EGFR+ достигла 5,9 против 3,6 месяца при EGFR-. Авторы делают вывод о том, что комбинация нинтеданиба с доцетакселом может быть вариантом выбора в группе EGFR-позитивных пациентов [17].

Непрямой сравнительный анализ эффективности антиангиогенной и иммунотерапии, а также оценка возможности применения комбинации нинтеданиба с доцетакселом после иммунотерапии анти-PD 1 МКА проводились в наблюдательных программах.

В испанское наблюдательное исследование [18, 19] по оценке эффективности антиангиогенной терапии при аденокарциноме легкого было включено 390 больных после более одной линии платиносодержащей ХТ. В 55% случаев

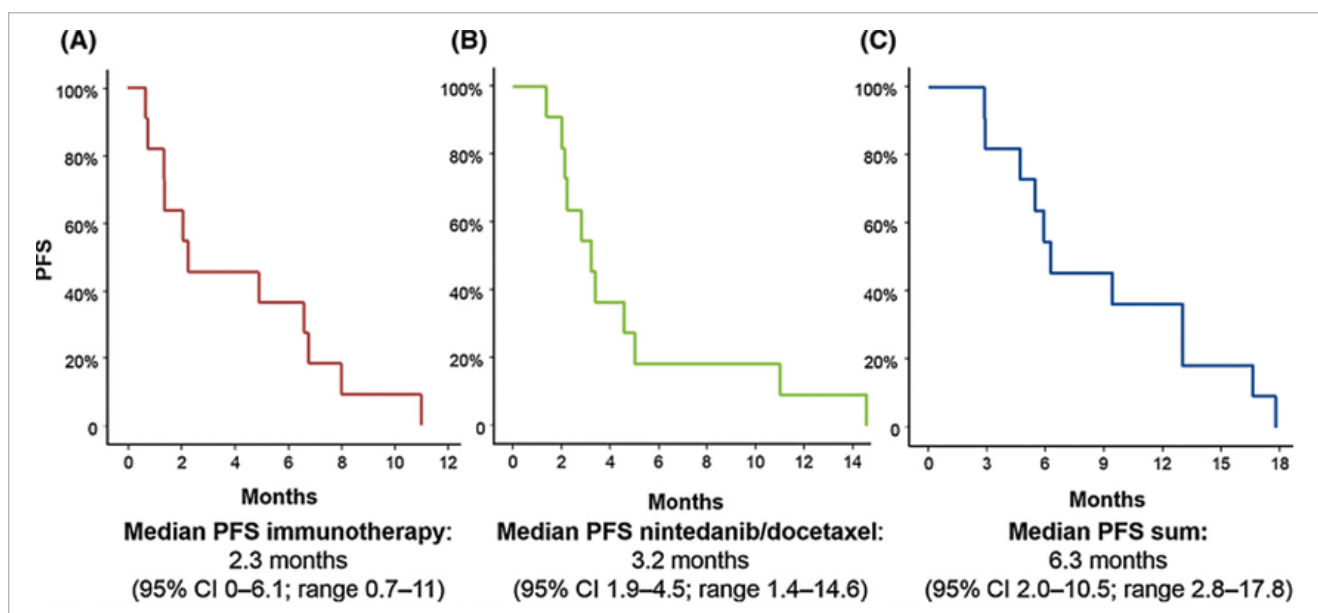


Рисунок 5. ВБП на предшествующей иммунотерапии второй линии и комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей линии (испанское наблюдательное исследование) [19].

в первой линии назначалась комбинация цисплатина с пеметрекседом, в 18% — карбоплатин, паклитаксел и бевацизумаб, еще в 18% — цисплатин в комбинации с винорелбином. Медиана ВБП на ХТ первой линии составила 3,4 месяца. Небольшая подгруппа из 11 пациентов во второй линии получала ингибиторы контрольных точек иммунитета, при прогрессировании они были переведены на комбинацию нинтеданиба с доцетакселом уже соответственно в третьей линии. Необходимо отметить, что 82% больных в этой подгруппе имели неблагоприятное и 36% — рефрактерное течение заболевания. Таким образом, мы можем оценить результаты применения иммуноонкологических препаратов во второй линии и комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей, а также провести не прямое сравнение этих стратегий у одних и тех же пациентов. Как показал проведенный анализ, ЧОО на иммунотерапии во второй линии была ниже, чем на комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей линии (18 против 36% соответственно), как и контроль заболевания (КЗ) — 45 против 82%, и медианы ВБП — 2,3 против 3,2 месяца (рис. 5). Медиана ОВ в третьей линии лечения на комбинации нинтеданиба с доцетакселом составила 7,7 месяца, а суммарно за вторую и третью линии (иммунотерапия плюс нинтеданиб с доцетакселом) достигла 12,4 месяца. Авторы делают вывод о вы-

сокой эффективности комбинации нинтеданиба с доцетакселом при прогрессировании после платиносодержащего дуплета и иммунотерапии, важности учета анамнеза и целесообразности назначения нинтеданиба с доцетакселом в второй линии при агрессивном течении НМРЛ.

В наблюдательном исследовании VARGADO [20] оценили клинические исходы у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого, получавших нинтеданиб в сочетании с доцетакселом при прогрессировании заболевания после предшествующей химиотерапии. Первоначально в исследование включались пациенты после стандартной платиносодержащей ХТ первой линии (когорта А), однако после одобрения иммуноонкологических препаратов для монотерапии второй линии была принята первая поправка, и начат набор в когорту В — нинтеданиб + доцетаксел после последовательной ХТ и иммунотерапии (N = 32; из них 9 в первой линии получали бевацизумаб, во второй линии 21 получали ниволумаб, 7 — пембролизумаб, 3 — атезолизумаб и 1 — другой иммуноонкологический препарат). Последняя поправка касалась пациентов, которые в первой линии получали комбинацию иммуно- и химиотерапии, а при прогрессировании включались в когорту С — нинтеданиб + доцетаксел после комбинированной химиоиммунотера-

пии. На данный момент представлены данные первого анализа 31 пациента когорты В: по оценке исследователей, назначение нинтеданиба с доцетакселом после платиносодержащей ХТ и затем иммунотерапии обеспечило впечатляющую для третьей линии лечения НМРЛ медиану ВБП 7,1 месяца (95% ДИ 2,5–8,2 месяцев), (рис. 6).

В целом по результатам двух наблюдательных программ необходимо отметить, что последовательная терапия аденокарциномы без драйверных мутаций с применением платиносодержащей ХТ, иммунотерапии, а затем комбинации нинтеданиба с доцетакселом позволила достигнуть общей выживаемости от 8,8 до 28,4 месяца. Таким образом, нинтеданиб в сочетании с доцетакселом показал клинически значимую эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого после химиотерапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета. Полученные данные позволяют предположить, что рациональное последовательное применение сочетания нинтеданиба с доцетакселом после прогрессирования на иммунотерапии может быть многообещающим подходом к лечению в этой популяции пациентов.

Механизмы, лежащие в основе эффективности этого подхода к лечению, еще предстоит выяснить.

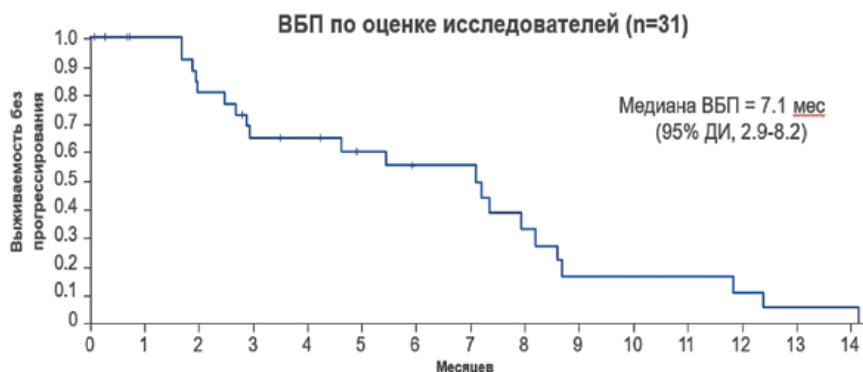


Рисунок 6. ВБП на комбинации нинтеданиба и доцетаксела в третьей линии терапии после комбинированной ХТ и ингибиторов контрольных точек иммунитета (наблюдательное исследование VARGADO; N = 31) [28].

Известно, что основной медиатор неоангиогенеза VEGF обладает в том числе целым рядом иммуноопосредованных эффектов [21–26], включая:

- прямое ингибирование функции Т-лимфоцитов за счет связывания с расположенными на них рецепторами VEGFR2;
- не прямое ингибирование функции Т-лимфоцитов путем опосредованной продукции опухолевым эндотелием Fas-лиганда, который вызывает апоптоз Т-лимфоцитов;
- стимуляцию иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток;
- ингибирование функции дендритных клеток за счет задержки их в незрелом состоянии;
- снижение адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке, что уменьшает рекрутмент иммунных клеток в опухоль;
- снижение трафика Т-лимфоцитов и их пенетрации в опухоль в результате индукции образования патологической сосудистой сети.

Поэтому между иммуносупрессией опухоли и ремоделированием сосудов существует значительная взаимосвязь. Иммуносупрессивное микроокружение опухоли тесно связано с ангиогенезом, стимулируемым VEGF, а аномальная сосудистая сеть, возникающая в результате опухолевого ангиогенеза, в сочетании с активацией различных иммуносупрессивных механизмов может способствовать развитию устойчивости некоторых опухолей к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Та-

ким образом, медикаментозное влияние на микроокружение опухоли может восстановить и даже усилить эффект иммунотерапии. В свою очередь изменения, вызванные предшествующей иммунотерапией, позитивно сказываются на результатах последующей химиотерапии в сочетании с антиангиогенным препаратом. В любом случае данный опыт подтверждает, что предшествующее применение иммунотерапии не исключает дальнейшего успешного назначения комбинации нинтеданиба с доцетакселом. Консенсус испанских экспертов, опубликованный в июне 2019 году, рекомендовал назначение данной комбинации пациентам с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций, прогрессирующей после иммуноонкологических препаратов [27].

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что блокада ангиогенеза является важной частью лечения распространенной или метастатической аденокарциномы легкого. Комбинация нинтеданиба с доцетакселом является эффективной опцией второй линии терапии, максимальный выигрыш имеют пациенты с более агрессивным течением заболевания. При выборе между антиангиогенной стратегией и иммунотерапией назначение нинтеданиба с доцетакселом может быть предпочтительным у больных с рефрактерным течением НМРЛ, низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1, наличием драйверных мутаций, а также с предшествующим приемом стероидов. Наблюдательные

исследования продемонстрировали перспективы применения комбинации нинтеданиба с доцетакселом при прогрессировании после иммуноонкологических препаратов. Комбинация нинтеданиба с доцетакселом внесена в клинические рекомендации ESMO по лечению распространенной аденокарциномы легкого после предшествующей химиотерапии ± иммунотерапии.

Список литературы

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. // *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2095–2103.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F. V., et al. // *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1589–97.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., et al. // *N Engl J Med*. 2005; 353: 123–32.
4. Reck M, Kaiser R., Mellemegaard A., et al. // *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55.
5. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A., et al. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl.): Abstract LBA8011 and oral presentation.
6. Krzakowski M, Mellemegaard A, Orlov S., et al. // *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv158. — abstr. 473.
7. Mellemegaard A, Orlov S., Krzakowski M, et al. // *Ann Oncol* (2014); 25 (Suppl 4): iv157. — abstr. 471P.
8. Gridelli C., de Castro Carpeno J, Dingemans A-M C., et al. // *JAMA Oncol*. Published online August 30, 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3486.
9. Heigener D., Gottfried M., Bennouna J., et al. // *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 6): abstr 1276P.
10. Baas H., Garon E., Roy S., et al. // *J Clin Oncol* 2016 (suppl); abstr 9015.
11. Paz-Ares L., Horn L., Borghaei H., et al. // *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl); abstr LBA109.
12. Barlesi F., Park K., Ciardiello F., et al. // *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 6): abstr. LBA44. — doi.org/10.1093/annonc/mdw435.43
13. Rittmeyer, Barlesi F., Waterkamp D., et al. *Lancet* 2017; 389 (10066): 255–265.
14. Popat S., Mellemegaard A., Reck M., et al. // *Future oncology* 2017; 13 (13): 1159–1171.
15. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., et al. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1627–39.
16. Arbour K. C., Mezquita L., Long N., et al. // *JCO* 2018. — V. 36 (28): 2872–2878.
17. Kang J-H., Hong S., Kim K. H., et al. // *WCLC* 2017 P2. 03–022.
18. Corral J., Majem M., Rodriguez-Abreu D., et al. // *WCLC* 2017 P2. 01–022.
19. Corral J et al. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21: 1270.
20. Grohé C., Gleiber W, Haas S, et al. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl): abstract 9074.
21. Gavalas NG, Tsiatas M, Tsiailionis O, et al. *Br J Cancer* 2012; 107 (11): 1869–75.
22. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. *Cancer Res* 2013; 73 (2): 539–49.
23. Coukos G, Benencia F, Buckanovich RJ, et al. *Br J Cancer* 2005; 92 (7): 1182–1187.
24. Bouzin C, Brouet A, De Vriese J, et al. *J Immunol* 2007; 178: 1505–1511.
25. Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, et al. *Cancer Res* 2010; 70 (15): 6171–80.
26. Chen & Mellman *Immunity* 2013; 39 (1): 1–10.
27. Isla D, de Castro J, Garcia-Camelo R, et al. *Clinical and Translational Oncology*. DOI: 10.1007/s12094-019-02191-y.
28. Grohé C et al. Presented at ESMO 2019. Abstract 1505P.

Для цитирования. Артамонова Е. В., Егорова А. В. Антиангиогенная терапия распространенного неплазмноклеточного немелкоклеточного рака легкого в эру иммуноонкологии: роль, место и оптимизация лечебных подходов // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 18–24.



Продлить жизнь возможно!

Рекомендовано
ESMO,
RUSSCO,
AOP¹⁻³



У пациентов с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций в случае прогрессирования в течение 6 месяцев от начала химиотерапии первой линии назначение доцетаксела в комбинации с нинтеданибом (Варгатеф®) является предпочтительным^{*2,3}

мОВ
13,4
месяца

LUME-Lung 1: ВАРГАТЕФ® в сочетании с доцетакселом после химиотерапии значительно увеличил общую выживаемость – до 13,4 месяца^{4,а}

мВБП
7,1
месяца

VARGADO: ВАРГАТЕФ® в сочетании с доцетакселом после прогрессирования на ингибиторах контрольных точек иммунитета позволил продлить выживаемость без прогрессирования до 7,1 месяца^{5,б}

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг и 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протеинкиназа ингибитор. **Показания к применению:** местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) – для лечения и замедления прогрессирования заболевания. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью:** нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы:** капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ:** рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ® составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ® не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ® до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития непереносимой токсичности. **ИЛФ:** рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. **Побочное действие:** наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота, тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела – для ИЛФ. **Форма выпуска:** капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С и в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

^{*}если доцетаксел не применялся ранее.

мОВ – медиана общей выживаемости; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

а: увеличение медианы ОВ на 4,7 месяца (медиана ОВ: 13,4 месяца в комбинации Варгатеф® + доцетаксел vs 8,7 месяца на плацебо + доцетаксел) в популяции европейских пациентов (ОР=0,79 [95% ДИ: 0,65-0,97] p=0,0254); б: исследование реальной клинической практики применения препарата Варгатеф® у пациентов с НМРЛ без драйверных мутаций; в: медиана общей выживаемости не достигнута.

1. Novello S. et al. Ann Oncol. 2016;27(Suppl. 5):v1-v27. 2. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf. 3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. http://oncology-association.ru/docs/clinical-guidelines-new/rak_legkogo.pdf. 4. Gottfried M. et al. Target Oncol. 2017;12(4):475-485. 5. Grohri C et al. Presented at ESMO 2019. Abstract 1505P.



000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingenheim.com





М.Д. Тер-Ованесов



А.С. Габоян



М.Ю. Кукош

Прогнозирование исходов хирургического лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста

Д. А. Кочанов, к.м.н., врач 2-го отделения онкологии², доцент³

М.Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии и хирургии²

А.С. Габоян, д.м.н., проф.¹, зав. 2-м отделением онкологии²

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

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

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

³Кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Prognosis of outcomes of surgical treatment of colorectal cancer among older patients

D. A. Kochanov, M. D. Ter-Ovanesov, A. S. Gaboyan, M. Yu. Kukosh

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No. 40, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov; Moscow, Russia

Резюме

Общемировой современной тенденцией является увеличение когорты пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих раком прямой кишки. Доказана необходимость объективизации подхода к отбору пациентов с применением предиктивных шкал Charlson, CR-POSSUM, ACPGBI, а также всесторонней гериатрической оценки в предоперационном обследовании онкогериатрических больных колоректальным раком. Это позволило увеличить число пациентов, которым удалось реализовать радикальную программу противоопухолевого лечения со снижением летальности и числа послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, онкогеронтология, онкохирургия, пожилой и старческий возраст, прогностические шкалы.

Summary

The percentage of older adults with colorectal cancer has been increased. It is a worldwide trend. We proved a necessity of using special predictive scales Charlson, CR-POSSUM, ACPGBI and use of Comprehensive geriatric assessment (CGA) as a part of preoperation examination among older adults. This approach is improved outcomes of surgical treatment and increased the number of patients undergoing radical cancer therapy.

Key words: colorectal cancer, older oncology patients, predictive scales, comprehensive geriatric assessment, malnutrition.

Актуальность

Устойчивой тенденцией постиндустриального общества является увеличение средней продолжительности жизни населения. По данным Международного общества онкогеронтологии (SIOG), около 25 % пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями находятся в возрасте 65–74, 22 % — 75–84, и около 7,5 % из них — 85 лет и старше [23]. В Российской Федерации в 2016 году среди контингента онкологических пациентов, оцениваемого в 3518 842 человек, доля больных старше трудоспособного возраста (для женщин 55 лет и старше и мужчин 60 лет и старше) составила 63,1 % [5].

Общепризнано, что пожилой (60+) и старческий (75+) возраст является главным фактором развития колоректального рака (КРР). Заболеваемость данной патологией коррелирует с увеличением возраста. Это ведет к пропорциональному увеличению числа людей старческого возраста, страдающих раком прямой кишки: так, средний возраст таких пациентов составляет 72 года [6]. В России в 2017 году в структуре онкологической заболеваемости среди всех возрастных групп рак ободочной кишки занимал четвертое место, прямой кишки — седьмое [5]. При этом половина случаев КРР выявляется в старческом возрасте, таким

образом, в этой возрастной группе данная патология занимает первое место в структуре злокачественных заболеваний, характеризуясь высокой частотой летальных исходов и послеоперационных осложнений. С другой стороны, к 70 годам снижается функциональность, и происходит накопление морбидных и инволютивных изменений, формирующих так называемые гериатрические синдромы, приводящие к старческой хрупкости (frailty). К ним относят падения, головокружения, мальнутрицию, депрессию, гипомобильность, нарушения слуха и зрения, дезориентацию во времени и пространстве и т.д. Основными гериатрическими

синдромами являются саркопения, мальнутриция, когнитивный дефицит, снижение слуха и зрения, хронический болевой синдром, чувство одиночества, утрата смысла жизни.

На сегодняшний день не существует стандартизированных и обобщенных критериев отбора гериатрических больных для специализированного противоопухолевого лечения. Для этой группы больных характерно значительное преобладание распространенных форм заболевания: 61 % во всем мире, 77 % в Российской Федерации. Это приводит к возрастанию числа неотложных хирургических вмешательств, радикальность которых низка и не превышает 15 %. При этом риск летальных исходов в раннем послеоперационном периоде в три раза выше у пациентов, оперированных в экстренном порядке [17]. Таким образом, высокие показатели летальности (до 68 %) при оказании неотложной хирургической помощи больным КРР являются основой неудовлетворительных результатов лечения данной патологии.

Сложности, возникающие при принятии решения о хирургическом лечении и объеме предстоящего вмешательства, объективны и обусловлены следующими обстоятельствами.

1. Большинство пациентов полиморбидны, причем до 80 % имеют не менее пяти сопутствующих заболеваний, в основном сердечно-сосудистых, легочных, эндокринных [19]. По данным В.К. Орлова, при анализе результатов обследования и лечения больных раком ободочной кишки пожилого и старческого возраста, каждый из которых имел в среднем по шесть сопутствующих заболеваний, у всех пациентов в качестве конкурирующего заболевания отмечались хронические неспецифические заболевания легких, эмфизема легких, пневмосклероз, кардиосклероз. В целом конкурирующие заболевания отмечены у 92,4 % гериатрических пациентов, а у лиц моложе 60 лет — лишь в 51,0 % случаев [4].
2. Сниженные функциональные резервы организма, синдромальный комплекс старческой хрупкости

(frailty), которая очень приблизительно переводится как «старческая астения». Frailty определяется как «состояние уменьшения физиологических резервов нескольких систем органов, которое в целом ведет к повышенной чувствительности к воздействию стрессовых факторов» [2]. Распространенной является ситуация, при которой у онкогериатрического пациента, находящегося до операции в удовлетворительном состоянии, в послеоперационном периоде происходят множественные дисфункции органов и систем, то есть хирургическое вмешательство выступает в роли триггера. Причиной такого феномена является истощение физиологических резервов у пожилых и стариков [20].

3. Синдром мальнутриции (состояние нутритивного статуса [НС]), при котором дефицит или избыток энергии, белка и микронутриентов становится причиной измеряемых нежелательных эффектов, оказываемых на организм (форму и размеры тела, его структурные характеристики), а также физиологическое функционирование и исходы лечения [22].
4. Когнитивные нарушения.

Все эти особенности напрямую связаны с риском развития послеоперационных осложнений и высокой летальностью в раннем и позднем послеоперационных периодах.

Однако, согласно мнению экспертов SIOG, основой неоптимального лечения лиц старческого возраста являются переоценка лечебных рисков и сомнения в их физической, функциональной и психической сохранности. Выбор тактики лечения часто осуществляется на основании оценки хронологического (то есть паспортного), а не так называемого клинического возраста пациента, вследствие чего большинство хирургов воздерживаются от плановой операции или уменьшают ее объем [2]. Таким образом, главным препятствием для адекватного хирургического лечения онкогериатрического контингента является сомнение врача

в перспективности радикального вмешательства [16]. На самом же деле когорта гериатрических пациентов неоднородна по функциональному статусу. Кроме того, при сравнении канцероспецифической 5-летней выживаемости при раке толстой кишки у пациентов старческого и более молодого возраста, она практически не отличается (69 и 71 % соответственно; $p = 0,02$) [8]. В итоге задача сводится к оценке клинического возраста гериатрического пациента и, значит, прогнозированию лечебных рисков на сколько-нибудь валидной основе.

В качестве предикторов риска осложнений и летальности рутинно применяются следующие шкалы [1, 8]:

- шкала Американского общества анестезиологов (ASA) оценивает выраженность сопутствующей патологии, физиологическое состояние перед операцией;
- британская анестезиологическая оценочная шкала (CEPOD) учитывает только плановость и срочность проведения хирургического вмешательства;
- шкала Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) и индекс Карновского оценивают физический статус, повседневную активность, способность к самообслуживанию.

Однако все эти шкалы не являются инструментами для оценки переносимости коморбидным пациентом пожилого и старческого возраста планового хирургического вмешательства. Решение проблемы усложняется тем, что шкалы, применяемые в гериатрии, не адаптированы для онкологии, а онкологические шкалы не учитывают особенности гериатрических пациентов. В этой связи, как нам представляется, для клинического применения наиболее перспективны следующие шкалы:

- шкала Чарлсон (Charlson Comorbidity Index). Она учитывает возраст, сопутствующую и основную патологию. Шкала прогнозирует отдаленную летальность и была валидирована в проспективных исследованиях, проведенных в 1987, 1994 и 2014 го-



Рисунок. Алгоритм первичного обследования гериатрического пациента [9].

дах. Недостатки: не учитывается сама операция, не прогнозирует осложнения [11, 18];

- шкала CR-POSSUM. Учитывает возраст, физиологические параметры, сопутствующую и основную патологии, параметры хирургического вмешательства. Несмотря на то что дальнейшие клинические исследования показали переоценку прогнозируемой летальности, это единственная шкала, прогнозирующая риск развития осложнений [21, 25];
- шкала Ассоциации колопроктологов Великобритании и Ирландии (2003) ACPGBI-CRC. Учитывает возраст, основное заболевание и сопутствующую патологию, параметры хирургического вмешательства. Шкала с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует летальность в течение 30 дней после операции [9].

Также Национальная американская противораковая сеть (NCCN) рекомендует проводить отбор пациентов старческого возраста для хирургического лечения по трехэтапному оценочному модулю (см. рис.).

Первый этап: скрининг, состоящий из 15 вопросов по модулям шкал — три вопроса из ADL; четыре из IADL — шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни; четыре вопроса из MMSE — мини-шкалы ментального статуса; четыре вопроса из GDS — гериатрической шкалы депрессии, а также мини-шкалы оценки нутритивного статуса MNA-SF (табл. 1). Если после оценки на первом этапе рисков не выявлено, то назначается радикальное лечение в соответствии со стандартами национальных рекомендаций.

При выявлении рисков проводится второй этап: всесторонняя гериатрическая оценка (ВГО). ВГО —

совокупность диагностических мероприятий, которые ориентированы не столько на осуществление традиционной нозологической диагностики и выявление коморбидности, а на изучение социального статуса и рисков снижения качества жизни и социальной деятельности с точки зрения их соматического состояния у лиц пожилого и особенно старческого возраста.

При ВГО применяются следующие оценочные инструменты: шкала MNA-SF, индекс Бартела, MMSE, GDS, шкалы Чарлсон, Colorectal-POSSUM (CR-POSSUM), ACPGBI-CRC. Если после второго этапа риски расцениваются как минимальные, то назначается хирургическое или комбинированное лечение в соответствии с национальными рекомендациями. Если в итоге риск оценивается как существенный, то пациент направляется на коррекцию выявленного патологического состояния, которое занимает от 7 до 30

Таблица 1

Скрининговая шкала Short Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) для оценки нутритивного статуса в онкогеронтологии

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

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

Таблица 2

Маркеры белково-энергетической недостаточности [13]

Фенотипические критерии			Этиологические критерии	
Масса тела (%)	ИМТ (кг/м ²)	Редукция мышечной массы	Снижение потребления пищи / усвоения	Воспаление
> 5% за последние 6 месяцев или > 10% свыше 6 месяцев	< 20 до 70 лет или < 22 старше 70 лет	Доказана с использованием валидированных методов измерения	< 50% от потребностей > 1 недели Или хронические заболевания ЖКТ, неблагоприятно влияющие на усвоение пищи или ее абсорбцию	Острое состояние / травма / воспаление, связанное с хроническим заболеванием

[Cederholm, Jensen G, 2018]

дней. После чего повторяется ВГО: при достижении компенсации проводится радикальное лечение, если нет — паллиативное либо симптоматическое лечение.

При оценке НС важно учитывать не только индекс массы тела (ИМТ), но и динамику изменения массы тела за последние 3–6 месяцев (которая показывает, что более половины пациентов нуждаются в нутритивной поддержке, несмотря на ИМТ в пределах возрастной

нормы), а также целый комплекс лабораторных показателей, функциональных тестов, при возможности результатов биоимпедансометрии. Отметим, что, согласно рекомендациям ESPEN 2018 года, диагноз «белково-энергетическая недостаточность» требует как минимум одного этиологического и одного фенотипического критерия (табл. 2).

Показатели послеоперационных осложнений и летальности увеличиваются, если поступление макронутри-

ентов и энергии неадекватно в течение более 14 дней [26]. Показаниями для назначения нутритивной поддержки являются [7]: потеря массы более 10% за 6 месяцев; ИМТ ниже 18 кг/м² (у пациентов старше 60 лет ниже 21 кг/м²); альбумин менее 30 г/л.

Необходимость применения мини-исследования умственного состояния (по Folstein с соавт.; 1975) диктуется распространенностью когнитивных и ментальных расстройств в пожилом и старческом возрасте.

Таблица 3
Характеристика хирургической активности

Группы	Характер хирургического лечения			Летальность
	Радикальный	Паллиативный / симптоматический	Отказ от операции	
Основная, n = 122	76 (62,2%)	24 (19,6%)	22 (18%)	6 (4,6%)
Контрольная, n = 130	49 (37,6%)	36 (27,6%)	45 (34,6%)	8 (6,1%)

Таблица 4
Структура хирургической активности в основной и контрольной группах

Вид операции	Основная группа, n = 100, абс. число (%)	Контрольная группа, n = 85, абс. число (%)	p
Лапароскопические вмешательства			
Правосторонняя гемиколэктомия	8 (8)	2	> 0,05
Левосторонняя гемиколэктомия	5 (5)	1 (1,17)	> 0,05
Резекция сигмовидной кишки	4 (4)	1 (1,17)	> 0,05
Передняя резекция прямой кишки	3 (3)	—	> 0,05
Открытые вмешательства			
Правосторонняя гемиколэктомия	32 (32)	28 (32,70)	> 0,05
Левосторонняя гемиколэктомия	11 (11)	12 (14,00)	> 0,05
Передняя резекция прямой кишки	21 (21)	19 (32,30)	> 0,05
Брюшно-промежностная экстирпация	6 (6)	5 (5,80)	> 0,05
Резекция поперечной ободочной кишки	2 (2)	3 (3,50)	> 0,05
Операция типа Гартмана	4 (4)	5 (5,85)	> 0,05
Другие виды	4 (4)	9 (10,50)	> 0,05

Материалы и методы

В исследовании мы провели ретроспективный анализ результатов радикального хирургического лечения 252 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) с КРР в 2013–2018 годах на базе городской клинической больницы № 40 г. Москвы. Их возраст варьировал от 75 до 88 лет, в среднем — 84,6 года. Пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 122 пациента за период 2017–2018 годов, отбор которых для хирургического лечения осуществлялся с использованием прогностических шкал Charlson, CR-POSSUM, ACPGIBI, MNA-SF. При необходимости проводились предоперационная коррекция выявленных дисфункций, нутритивная поддержка прежде всего сипинговым специализированным питанием.

Контрольная группа объединила 130 пациентов, проходивших лечение с 2013 по 2016 год, когда отбор пациентов для хирургического лечения осуществлялся на основании субъективных критериев, а также общепринятых шкал, не адаптированных для данной возрастной группы.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, стадии онкологического процесса, объему предоперационной химио-, химиолучевой терапии, степени анестезиологического риска (шкала ASA).

Все пациенты были отягощены тремя и более сопутствующими хроническими заболеваниями, среди которых преобладали: ишемическая болезнь сердца в основной группе — 48,8%, в контрольной — 73,0%; артериальная гипертензия — 64,6 и 67,6% соответственно; хроническая обструктивная болезнь легких — 8,1 и 10,0% соответственно; сахарный диабет II типа — 3,2 и 6,1%.

ИМТ в 38 и 35% случаев соответственно был в рамках нормы или был повышен. При этом около 50% пациентов основной группы в динамике имели снижение массы тела (потеря массы тела за 6 месяцев до 10% от исходной массы наблюдалась у 42% пациентов и еще у 10% более чем на 10%). В основной группе у 54 (44,2%) пациентов при оценке по скрининговой шкале MNA-SF 7 б и ниже (нутритивная недостаточность) осуществлялась энтеральная и парентеральная коррекция НС в течение 10–14 суток до операции

(7–10 суток — амбулаторное энтеральное искусственное питание, затем 3–5 суток — энтеральное, при необходимости парентеральное питание в стационаре перед хирургическим лечением).

Пациентам основной группы благодаря объективизации критериев отбора для хирургического лечения, учету результатов применения вышеуказанных шкал и коррекции функционального статуса в большинстве случаев (62,6%) удалось провести радикальное лечение, в 19,6% случаях выполнено паллиативное или симптоматическое вмешательство. У 22 пациентов оценка физического и функционального статуса выявила высокий риск неблагоприятных исходов хирургического лечения, и им операция не выполнялась. В то время как в контрольной группе радикальным вмешательствам были подвергнуты 37,6%, паллиативным и симптоматическим — 27,6%, отказано в лечении 34,6% пациентов. Летальность в основной группе составила 4,6% (6 больных), в контрольной — 6,1% (8 больных) (табл. 3).

При этом лапароскопическим доступом в основной группе были прооперированы 20,0% пациентов, в то время как в контрольной лишь 4,7% (табл. 4).

Таблица 5
Частота послеоперационных осложнений*

Группы осложнений	Виды осложнений	Основная группа, n = 100, абс. число (%)	Контрольная группа, n = 85, абс. число (%)	p
I	Нагноение послеоперационной раны	5 (5)	8 (9,36)	> 0,05
	Парез кишечника	2 (2)	3 (3,50)	> 0,05
	Лимфорея	6 (6)	4 (4,68)	> 0,05
	Послеоперационная пневмония	5 (5)	7 (8,19)	> 0,05
II	Несостоятельность анастомоза	1 (1)	1 (1,17)	> 0,05
	Эвентрация	-	1 (1,17)	> 0,05
	Кровотечение из острых язв желудка, двенадцатиперстной кишки	1 (1)	1 (1,17)	> 0,05
	Нарушение ритма сердца	2 (2)	5 (5,85)	> 0,05
	Острая сердечная недостаточность	1 (1)	3 (3,50)	> 0,05

Примечание: * — у 4 пациентов основной группы и 7 пациентов контрольной отмечено сочетание двух осложнений и более.

Развитие осложнений в послеоперационном периоде отмечено у 23 (23 %) больных основной группы и 33 (28 %) — контрольной. Для более детального анализа послеоперационных осложнений и оценки влияния применения прогностических шкал они были разделены на две группы в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (Clavien-Dindo classification of surgical complications; 2009) [15]. В первую группу вошли осложнения, не угрожающие жизни больных, потребовавшие проведения консервативных мероприятий (согласно классификации Clavien-Dindo — I–II степени осложнений). Вторую группу составили осложнения, угрожавшие жизни пациентов, потребовавшие либо повторных операций, либо интенсивной терапии в условиях реанимации (по классификации Clavien-Dindo — III–IV степени осложнений). Тяжелые послеоперационные осложнения в контрольной группе развивались в два раза чаще, чем в основной (табл. 5).

Результаты

В итоге объективный подход к отбору пациентов с КРР старческого возраста и адекватная, с привлечением мультидисциплинарной команды, предоперационная коррекция целого комплекса возрастных нарушений позволили увеличить число пациентов, которым удалось реализовать радикальную программу противоопухолевого лечения, с результатами, сопоставимыми у более молодых пациентов.

Выводы

1. При принятии решения о проведении специального противоопухолевого лечения у больных старческого возраста, страдающих КРР, применения стандартного диагностического алгоритма недостаточно. В план обследования пациентов старше 60 лет необходимо включать ВГО с применением валидных шкал Charlson, CR-POSSUM, ACPGBI.
2. Анализ результатов реализованного оптимального диагностического алгоритма, оценки хирургического и анестезиологического рисков, выбор лечебной тактики согласно современным стандартам лечения КРР — все это область деятельности мультидисциплинарной команды, включающей онкологов профильных специальностей, анестезиолога-реаниматолога, онкопсихолога, реабилитолога, при необходимости нутрициолога, кардиолога и т.д.
3. Отказ от проведения специального противоопухолевого лечения (хирургического, комплексного, комбинированного) или заведомое занижение его объема вследствие коморбидности должны иметь объективные, четко аргументированные основания: результаты использованных опросников, оценочных шкал, функциональных тестов.
4. При проведении хирургического лечения онкогериатрических больных считаем необходимым применение элементов ERAS-хирургии (периперационная нутритивная

поддержка; оптимизация объема вводимой жидкости; применение мультимодальной аналгезии без опиоидов; профилактика тошноты и рвоты; антибиотико- и тромбопрофилактика; предпочтение лапароскопическим вмешательствам и т.д.).

Заключение

В связи с общим старением населения актуальность проблемы реализации мультимодального противоопухолевого лечения у больных КРР старческого возраста со временем будет только нарастать. К сожалению, реалиями отечественной практической медицины являются устаревшие подходы — анализ возраста пациента исключительно в фокусе коморбидного фона без специальной гериатрической оценки. И следующий за этим необоснованный отказ в оказании специальной онкологической помощи в радикальном объеме. Ситуация требует скорейшего изменения путем внедрения валидных шкал Charlson, CR-POSSUM, ACPGBI, ВГО в повседневную клиническую практику. Считаем целесообразным их включение в виде калькуляторов наряду с другими шкалами в программы автоматизированных рабочих мест врача.

Список литературы

1. Гордеев С. С., Ковалева Ю. Ю., Расулов А. О. Методы всесторонней гериатрической оценки больных раком прямой кишки пожилого и старческого возраста. Онкологическая колопроктология. 2017. — Том 7, № 2. С. 43–52.
2. Кузнецов Н. А. Проблема операционного риска в плановой хирургии. Дисс. д-ра мед. наук. М., 2018. 324 с.

3. Маркарян Д.Р., Никода В.В., Царьков П.В. Мультидисциплинарный подход в периоперационном ведении больных колоректальным раком в старческом возрасте (обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 50–56.
4. Орлов В.К. Особенности клинического течения и тактика лечения рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста. Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.00.14. — М., 1990. — 19 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2017. 236 с.
6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2014. Pp. 44, 52, 53, 63. (In Russ.)].
7. Arends J, Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clinical Nutrition*, 2016. Aug 6, pii S0261-5614 (16) 30181-9.
8. Basili G. et al. Colorectal cancer in the elderly. Is there a role for safe and curative surgery? // *ANZ J. Surg.* 2008; 78 (6): 466–470.
9. Benson A.B. 3rd, Venook A.P., Cederquist L. et al. Colon cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15 (3): 370–98. PMID: 28275037.
10. Bozzetti F., Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 359–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.05.010.
11. Brooks M.J., Sutton R., Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score, POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients. *Br J Surg* 2005; 92 (10): 1288–92. DOI: 10.1002/bjs.5058. PMID: 15981213.
12. Burhenn P.S., McCarthy A.L., Begue A. Geriatric assessment in daily oncology practice for nurses and allied health care professionals: Opinion paper of the Nursing and Allied Health Interest Group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *J Geriatr Oncol* 2016; 7 (5): 315–24.
13. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.L.T.D., Fukushima R., et al. ESPEN Endorsed Recommendation Global Leadership initiative on Malnutrition criteria for the diagnosis of malnutrition: consensus report from the global clinical nutrition community // *Clinical Nutrition*. 2018. P. 1–9.
14. Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47 (11): 1245–51.
15. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five year experience. *Ann. Surg.* 2009; 250 (2): 187–196.
16. Decoster L., Van Puyvelde K., Mohile S. et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015; 26 (2): 288–300. DOI: 10.1093/annonc/mdl210.
17. Diggs J.C., Xu F, Diaz M. et al. Failure to screen: predictors and burden of emergency colorectal cancer resection. *Am J Manag Care.* 2007; 13: 157–64.
18. Frenkel W.J., Jongerius E.J., Mandjes-van Uiter M.J. et al. Validation of the Charlson Co-
- morbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62 (2): 342–6. DOI: 10.1111/jgs.12635.
19. Latkauskas T., Rudinskaitė G., Kurtinaitis J. et al. The impact of age on post-operative outcomes of colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2005; 5: 153. DOI: 10.1186/1471-2407-5-153. PMID: 16324216.
20. Marik P.E. Management of the critically ill geriatric patient. *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34, N9 (suppl.): 176–182.
21. Slim K., Panis Y., Alves A. et al. Predicting post-operative mortality in patients undergoing colorectal surgery. *World J Surg* 2006; 30 (1): 100–6. DOI: 10.1007/s00268-005-0081-2. PMID: 16369701.
22. Stratton R., Green C., Elia M. Scientific criteria for defining malnutrition. Disease related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. UK: CABI Publishing; 2003. P. 1–34.
23. Surveillance, Epidemiology, and End Results: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. *seer.cancer.gov/csr/1975_2010*.
24. Tan K.Y., Kawamura Y., Mizokami K. et al. Colorectal surgery in oncogeriatric patients — outcomes and predictors of morbidity. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24 (2): 185–9. DOI: 10.1007/s00384-008-0615-9.
25. Teeuwen P.H., Bremers A.J., Groenewoud J.M. et al. Predictive value of POSSUM and ACPGBI scoring in mortality and morbidity of colorectal resection: a case-control study. *J Gastrointest. Surg* 2011; 15 (2): 294–303. DOI: 10.1007/s11605-010-1354-0.
26. Waitzberg D.L., Saito H., Plank L.D. et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006; 30 (8): 1592–604. DOI: 10.1007/s00268-005-0657-x. PMID: 16794908.

Для цитирования. Кочанов Д.А., Тер-Ованесов М.Д., Габоян А.С., Кукош М.Ю. Прогнозирование исходов хирургического лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 26–32.

Boehringer Ingelheim приобрела компанию AMAL Therapeutics

Компания «Берингер Ингельхайм» объявила о приобретении полного пакета акций частной швейцарской биотехнологической фирмы AMAL Therapeutics, которая специализируется на иммунотерапии онкологических заболеваний и разработке инновационных терапевтических противораковых вакцин, созданных на технологической платформе KISIMA. Ключевая на данный момент разработка AMAL — вакцина ATR128 предназначена для лечения IV стадии колоректального рака, ее испытания на людях должны начаться в ближайшее время. «Берингер Ингельхайм» планирует разрабатывать новые методы лечения, объединив собственные ресурсы в области иммуноонкологии с возможностями запатентованной платформы KISIMA компании AMAL.

«Приобретение AMAL — это часть долгосрочной стратегии по укреплению позиций компании в области разработки новаторских методов лечения рака, включая иммунотерапию, которая объединила наиболее передовые научные достижения», — отмечает г-н Мишель Пэре (Michel Païret), член совета директоров «Берингер Ингельхайм», ответственный за подразделение инноваций. — Мы стремимся стать первыми, кто разработает новые стандарты биологической терапии для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, поэтому технологии и опыт компании AMAL для нас крайне важны».

«Я горжусь тем успехом, к которому привела упорная работа команды AMAL, и признанием которого явилась эта сделка. Я очень рада, что дальнейшее развитие технологической платформы KISIMA будет происходить в составе „Берингер Ингельхайм“, — говорит г-жа Мадия Деруази (Madiha Derouazi), основатель и генеральный директор компании AMAL. — Партнерство позволит нам полностью раскрыть потенциал технологической платформы KISIMA в борьбе с солидными опухолями и сохранить фокус компании AMAL на биологических исследованиях и взаимодействии с научным сообществом. Более того, объединение ресурсов и клинического опыта поможет значительно продвинуться в дальнейшем изучении вакцины ATR128 и других разработках».

Иммуноонкологическое подразделение компании «Берингер Ингельхайм» разрабатывает новые методы лечения, которые запускают ответную реакцию иммунной системы для борьбы с опухолями, которые не реагируют на многие виды терапии, в том числе на блокаторы иммунных контрольных точек. Поэтому иммунотерапия не оказывает значимого эффекта. Технология противораковых вакцин KISIMA, разработанная для стимуляции иммунного ответа, обладает значительным потенциалом в качестве новой терапии для пациентов с рефрактерными формами рака.

Трехфазная сцинтиграфия в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей



Я. А. Щипахина



А. С. Крылов



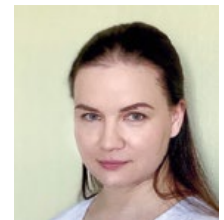
Н. В. Кочергина



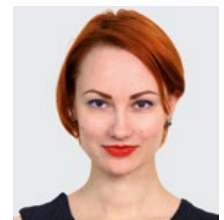
Л. Е. Ротобельская



А. Б. Блудов



А. С. Неред



А. В. Федорова

Я. А. Щипахина, к.м.н., научный сотрудник
 А. С. Крылов, к.м.н., врач-радиолог
 Н. В. Кочергина, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник
 Л. Е. Ротобельская, научный сотрудник
 А. Б. Блудов, к.м.н., научный сотрудник
 А. С. Неред, к.м.н., научный сотрудник
 А. В. Федорова, врач-рентгенолог

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

Three-phase scintigraphy in evaluation of preoperative chemotherapy of soft tissue sarcomas of extremities

Ya. A. Shchipakhina, A. S. Krylov, N. V. Kochergina, L. E. Rotobelskaya, A. B. Bludov, A. S. Nered, A. V. Fyodorova

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

Резюме

Цель. Определить диагностическую ценность трехфазной сцинтиграфии в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей на различных этапах обследования. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 76 больных с саркомами мягких тканей конечностей. В исследование включены данные 28 больных, которым проведена трехфазная сцинтиграфия (ТФСГ) с радиофармпрепаратом (РФП) Технетрил ^{99m}Tc. Данные сцинтиграфии до и после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) проанализированы у 16 больных, до и в процессе НХТ — у 6 больных, только в процессе НХТ — у 1 и только после всех курсов НХТ — у 5 больных. **Результаты.** Чувствительность метода (предсказание группы больных с III–IV степенью лечебного патоморфоза) составила 100 %, специфичность (предсказание группы больных с I–II степенью лечебного патоморфоза) — 87 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 63 и 100 % соответственно. **Заключение.** Трехфазная сцинтиграфия с препаратом Технетрил ^{99m}Tc является высокоинформативным методом оценки эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей.

Ключевые слова: саркома, мягкие ткани, химиотерапия, трехфазная сцинтиграфия, оценка эффекта лечения.

Summary

Purpose. To determine the diagnostic value of three-phase scintigraphy in the evaluation of the preoperative chemotherapy of soft tissue sarcomas of the extremities on different diagnostic stages. **Material and methods.** We analyzed the data of 76 patients with extremity soft tissue sarcomas. The study included data from 28 patients who underwent three-phase scintigraphy with Technetium ^{99m}Tc. Scintigraphic data before and after neoadjuvant chemotherapy were analyzed in 16 patients, before and during chemotherapy — in 6 patients, only during chemotherapy — in 1 and only after all courses of chemotherapy — in 5 patients. **Results.** The sensitivity of the method (prediction of grade III–IV pathologic response) was 100 %, specificity (prediction of grade I–II pathologic response) was 87 %. The predictive value of positive and negative results was 63 and 100 %, respectively. **Conclusion.** A three-phase scintigraphy with Technetium ^{99m}Tc is a highly informative method for evaluating the effectiveness of preoperative chemotherapy in patients with sarcomas of soft tissues of the extremities.

Key words: sarcoma, soft tissues, chemotherapy, three-phase scintigraphy, therapy monitoring.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу редких злокачественных новообразований разнообразного гистогенеза, объединенных общим происхождением из мезодермальных тканей. СМТ составляют менее 1 % всех злокачественных опухолей у взрослых [3], отличаются пестрой клинической картиной, частым рецидивированием, ранним появлением отдаленных гематогенных метастазов и, как правило, плохим прогнозом.

Выживаемость пациентов с СМТ зависит от адекватно и своевременно проведенного лечения. По различным данным, применение неoadъювантной химиотерапии (НХТ) позволяет достичь общей 5-летней выживаемости в 59–65 % случаев [4].

«Золотым стандартом» для оценки терапевтического лечения считается гистологическое определение степени лечебного патоморфоза опухоли (СЛП). Наиболее точная

оценка ответа опухоли на проводимую терапию возможна только на оперированном материале после всех курсов НХТ. Однако не менее важной задачей является определение ответа опухоли после первых 2–3 курсов НХТ. В такой ситуации оценка эффекта проводимой химиотерапии на основании методов лучевой диагностики становится актуальной.

На сегодняшний день в мире активно занимаются как усовершенствованием методов лучевой диагностики, так и разработкой критериев оценки эффекта НХТ у больных с СМТ. Наряду с традиционными методами лучевой диагностики, такими как УЗИ, ангиография, РКТ и МРТ [9], с этой целью стали применять сцинтиграфию с ^{99m}Tc -MIBI [8], динамическую МРТ с контрастным усилением [10], ПЭТ и ПЭТ — КТ [5]. Некоторыми авторами также были предложены МР-спектроскопия и диффузно-взвешенная МРТ.

Особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методу ядерной медицины [2]. Данные методики позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии начиная с первого курса НХТ [2].

В России в клинической практике для диагностики мягкотканых опухолей используются два туморотропных радиофармпрепарата (РФП): ^{67}Ga -цитрат и Технетрил ^{99m}Tc (отечественный аналог ^{99m}Tc -MIBI) [2]. Технетрил ^{99m}Tc является удобным для применения РФП как с физической, так и с методологической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрая аккумуляция в опухоли через 15–20 минут после внутривенного введения). Однако из-за физиологических особенностей биораспределения РФП имеет ограничения в диагностике опухолей живота и малого таза. Из обзора научной литературы известно, что сцинтиграфия с Технетрилом ^{99m}Tc может использоваться для решения нескольких диагностических задач:

- дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей;
- стадирования опухолевого процесса;
- оценки перфузии опухоли;
- оценки эффективности противоопухолевого лечения;
- прогнозирования эффективности химиотерапии.

^{99m}Tc -MIBI является транспортным субстратом Р-гликопротеина, и поглощение его снижается в клетках, которые содержат ген мультилекарственной устойчивости (гМЛУ). Экспрессия гМЛУ может быть ответственна за снижение уровня поглощения РФП. Механизм резистентности опухоли к химиотерапии отражается в снижении уровня захвата РФП, а уровень «вымывания» РФП из этих опухолей напрямую коррелирует с уровнем экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клетки [7].

Несмотря на то что Технетрил ^{99m}Tc уже давно и с успехом применяется в ядерной медицине, некоторые его диагностические аспекты остаются малоизученными.

В связи с этим в нашем исследовании поставлены следующие задачи:

1. разработать признаки трехфазной сцинтиграфии (ТФСГ) с Технетрилом ^{99m}Tc (так называемое решающее правило) для оценки эффекта предоперационной химиотерапии у больных с СМТ;
2. определить показатели информативности ТФСГ с Технетрилом ^{99m}Tc в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с СМТ;
3. установить взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью химиотерапии.

Цель исследования: определить диагностическую ценность ТФСГ с Технетрилом ^{99m}Tc в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с СМТ конечностей на различных этапах обследования.

Материалы и методы

Характеристика клинического материала и методы верификации результатов

В исследование были включены данные 28 больных. Незначительно преобладали пациенты женского пола в соотношении 1:0,9. Возраст больных варьировал от 14 до 75 лет (средний — 45 лет). У большинства пациентов, в 76 % случаев, опухоль располагалась в мягких тканях нижних конечностей. Большую часть составили больные с синовиальной саркомой — 8 (29 %), недифференцированной плеоморфной саркомой — 5 (18 %), по 3 случая с липосаркомой (11 %), саркомой Юинга (11 %) и миксофибросаркомой (11 %), по 2 пациента с лейомиосаркомой (7 %) и злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов (7 %), и по 1 случаю с эмбриональной рабдомиосаркомой (3 %) и светлоклеточной саркомой (3 %).

Из 28 больных 26 (93 %) была проведена НХТ. Двум пациентам (7 %) была проведена регионарная артериальная перфузия мелфоланом и фактором некроза опухоли. Все больные подверглись хирургическому лечению.

После проведения НХТ и радикальной операции опухоль исследовалась с целью установления степени лечебного патоморфоза [6] (табл. 1). Для этого из опухоли вырезался один срез толщиной 1,0–1,5 см в плоскости максимального размера с последующим разделением его на отдельные сегменты. В каждом сегменте определяли соотношение резидуальных клеток опухоли, миксоматозных и фиброзных изменений, а также изменений, возникающих на фоне лечения (очаги некроза, зоны кистозных изменений, поля ксантомных клеток, зоны фиброзных изменений, скопления гиалина, гемосидерина), в последующем этот показатель подсчитывался суммарно во всем срезе и вычислялся усредненный показатель СЛП. Дополнительно для исследования выборочно брали материал из различных участков опухолевого узла, как правило, с зоны периферии (рис. 1).

Лечебный патоморфоз I–II степени расценивался как отсутствие эффекта на проведенную НХТ, количество больных данной группы преобладало над больными с III–IV СЛП, что составило 23 (82 %) и 5 (18 %) случаев соответственно.

Инструментальные методы обследования и этапы мониторинга больных

Для оценки эффекта лечения больные обследованы до, в процессе и после проведения НХТ.

В исследовании была использована методика трехфазной (динамической) сцинтиграфии. В качестве индикатора использовался РФП Технетрил ^{99m}Tc . Его вводили внутривенно (в локтевую вену) в контралатеральную по отношению к очагу поражения руку. Вводимая активность составляла 370–740 МБк в зависимости от массы тела пациента. Исследования проводились на двухдетекторной гамма-камере фирмы Siemens (E. Cam или Symbia) с использованием программы Three-Phase Bone и Example Static. РФП вводили внутривенно под жгутом, когда больной находился в аппарате. С момента снятия жгута начинали регистрацию. Первая (динамическая) фаза исследования (перфузионная) с разрешением матрицы 64×64 включала 60 последовательных кадров длительностью 2 с, затем через 15 минут следовала статическая ранняя отсроченная фаза с разрешением матрицы 128×128 и длительностью от 3 до 10 минут в зависимости от скорости набора импульсов. Через 3 часа после внутривенного введения РФП в течение 3–10 минут проводилась третья фаза (поздняя отсроченная) с такими же характеристиками.

В процессе анализа изображений всех фаз исследования на этапе полуколичественного анализа (без забора проб крови пациента с последующей радиометрией) уровня накопления РФП в патологическом очаге выбирались две зоны интереса. Первая соответствовала патологическому очагу, а вторая отмечалась на симметричном участке в проекции здоровых тканей. Обработка данных проходила с использованием программы Region Ratio. Рассчитывали относительное накопление ($\text{ОН}_{\text{ср}}$) РФП в очаге по сравнению с симметричной здоровой областью после определения средних уровней накопления РФП в очаге ($\text{УН}_{\text{ср.очаг}}$) и в здоровой области ($\text{УН}_{\text{ср.фон}}$):

$$\text{ОН}_{\text{ср}} = \frac{\text{УН}_{\text{ср.очаг}}}{\text{УН}_{\text{ср.фон}}} \times 100\% \quad (\text{программный алгоритм}) \quad (1)$$

У больных без очаговой гиперфиксации индикатора в опухоли $\text{ОН}_{\text{ср}}$ принималось за 100 %.

Аналогично рассчитывался показатель ОН_{max} в зоне максимального накопления РФП в очаге по сравнению с симметричной зоной с контралатеральной стороны, выраженный в процентах. При однородном накоплении РФП опухолью за ОН_{max} принимался показатель $\text{ОН}_{\text{ср}}$.

По данным первой перфузионной фазы определялся уровень кровотока в зоне интереса по сравнению с симметричной зоной на контралатеральной стороне.

Таблица 1
Классификация степени патоморфоза СМТ [31]

Степень	Процент резидуальных опухолевых клеток
I	$\geq 50\%$
II	6–49 %
III	$\leq 5\%$
IV	Полное отсутствие резидуальной опухолевой ткани

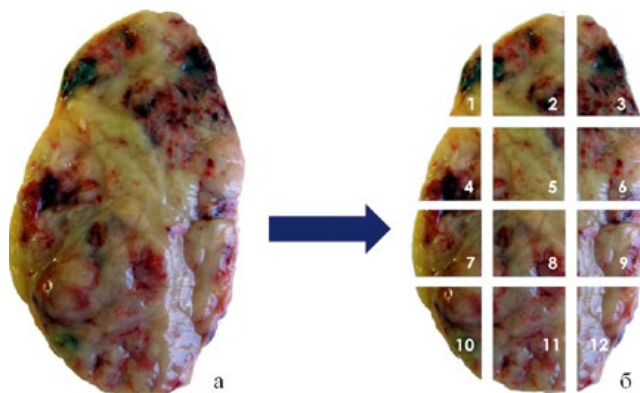


Рисунок 1. Срез удаленной опухоли в плоскости максимального ее размера (а), в дальнейшем разделенный на отдельные фрагменты (б).

Обработка данных и построение кривых накопления РФП в эту фазу осуществлялись с помощью программы Three-Phase Bone.

Ранняя отсроченная фаза характеризовала пик накопления Технетрила ^{99m}Tc , который приходится 15–20-ю минуту после внутривенного введения РФП. Показатели относительного накопления в эту фазу вместе с показателями накопления в позднюю отсроченную фазу использовались в расчете уровня «вымывания» РФП (УВ) по следующей формуле:

$$\text{УВ} = \frac{\text{ОНРФП в раннюю отсроченную фазу} - \text{ОНРФП в позднюю отсроченную фазу}}{\text{ОНРФП в раннюю отсроченную фазу}} \times 100\% \quad (2)$$

В процессе последующих исследований количественные показатели сравнивались в динамике для выявления абсолютного и относительного изменений уровня фиксации РФП в очаге поражения.

Методы статистического анализа результатов

Для решения статистических задач использованы программы Statistica 7.0 (Statsoft, США). Многофакторный анализ признаков проводился пакетом программ «АСТА», созданным лабораторией медицинской кибернетики НИИ КиЭР НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина для обработки медико-биологических данных [1]. Помимо различных статистических программ, в нем используются вероятностные математические методики, основанные на теоремах Байеса. При многофакторном анализе каждый количественный признак приобретал весовой коэффи-

Таблица 2
Признаки методики ТФСГ с их ВКИ

III–IV СЛП ВКИ	Признак	I–II СЛП ВКИ
Перфузионная фаза		
Показатель $ОН_{max}$ после НХТ*		
–200	$\leq 120\%$	
	$> 120\%$	+115
Уменьшение $ОН_{max}$ в относительных единицах*		
–150	$\geq 50\%$	
	$< 50\%$	+110
Ранняя отсроченная фаза (15 минут)		
Показатель $ОН_{max}$ после НХТ*		
–200	$\leq 125\%$	
	$> 125\%$	+120
Уменьшение $ОН_{max}$ в относительных единицах*		
–130	$\geq 40\%$	
	$< 40\%$	+120
Поздняя отсроченная фаза (3 часа)		
Показатель $ОН_{max}$ после НХТ*		
–200	$\leq 120\%$	
	$> 120\%$	+110
Уменьшение $ОН_{max}$ в относительных единицах*		
–130	$\geq 30\%$	
	$< 30\%$	+120

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3
Показатели информативности ТФСГ

Степень лечебного патоморфоза опухоли	Предполагаемая степень лечебного патоморфоза опухоли, по данным ТФСГ		Количество этапов обследования
	I-II	III-IV	
После химиотерапии			
III-IV степень лечебного патоморфоза	0	5	5
I-II степень лечебного патоморфоза	20	3	23
Количество этапов обследования	20	8	28
Чувствительность	ИПР/ИПР + ЛОР = 5/5		100%
ПЦПР	ИПР/ИПР + ЛПР = 5/8		62,5%
Доверительный интервал			45,0–80,0
Специфичность	ИОР/ИОР + ЛПР = 20/23		87%
Доверительный интервал			80,2–93,8
ПЦОР	ИОР/ИОР + ЛОР = 20/20		100%

циент информативности (ВКИ), который определялся частотой встречаемости данного признака в группах с I–II СЛП и III–IV СЛП. В последующем на основании совокупности признаков с их ВКИ создавались решающие правила (РП). По методу Байеса отбиралось наиболее информативное РП с использованием различных наборов признаков с их ВКИ.

Диагностическую ценность метода оценивали при помощи чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Чувствительность в контексте данного исследования — это способность метода предсказывать группу с III–IV СЛП, а специфичность — способность предсказывать группу больных с I–II СЛП.

Результаты и обсуждение

В исследование включены данные 28 больных, которым проведена ТФСГ с радиофармпрепаратом (РФП) Технетрил ^{99m}Tc . Данные скintiграфии до и после НХТ проанализированы у 16 больных, до и в процессе НХТ — у 6 больных, только в процессе НХТ — у 1 и только после всех курсов НХТ — у 5 больных. Учитывая малое количество материала, нами были объединены группы больных, проходивших обследование в процессе НХТ, с больными, обследованными после окончания лечения, перед операцией. Анализировались количественные параметры ОН РФП, полученные в перфузионную, раннюю и позднюю отсроченные фазы исследования во всей опухоли ($ОН_{cp}$) и во фрагменте с самым высоким уровнем фиксации РФП ($ОН_{max}$) по сравнению с неизменной контралатеральной областью. Наиболее информативные признаки с их ВКИ представлены в табл. 2, пороговое значение которых в разграничении групп больных с различной степенью ответа на лечение было равно 0. Для предсказания группы с III–IV СЛП опухоли ВКИ признака должен иметь значение < 0 , для группы с I–II СЛП — ≥ 0 .

Как показано в табл. 2, для группы больных с III–IV СЛП после лечения характерны следующие количественные признаки ТФСГ: наиболее высокими ВКИ (–200) обладают признаки показателя $ОН_{max}$ после проведения НХТ, в перфузионную фазу — $\leq 120\%$, в раннюю отсроченную — $\leq 125\%$, в позднюю отсроченную — $\leq 120\%$. При сравнении данного показателя в динамике наибольшее значение имеет его снижение в перфузионную фазу $\geq 50\%$, данный признак имеет ВКИ (–150), снижение $ОН_{max}$ в раннюю и позднюю отсроченные фазы на $\geq 40\%$ и $\geq 30\%$ соответственно имеют значения ВКИ (–130) (рис. 2).

Для группы больных с I–II СЛП после проведения НХТ характерны показатели $ОН_{max}$ более 120, 125, и 120 % в перфузионную, раннюю и позднюю отсроченные фазы соответственно с ВКИ, равными (+115) для перфузионной фазы, (+120) для ранней отсроченной фазы и (+110) для поздней. В динамике при сравнении исследований до и после проведения НХТ отмечалось как повышение, так и снижение показателя $ОН_{max}$, при этом любое повышение всегда ассоциировалось только с группой больных с I–II СЛП. Снижение показателя $ОН_{max}$ было признаком I–II СЛП при его уменьшении менее чем на 50 % в перфузионную фазу, менее чем на 40 и 30 % в раннюю и позднюю отсроченные фазы соответственно. ВКИ данных признаков имели показатели (+110) в перфузионную фазу, (+120) — в обе отсроченные фазы. Снижение показателя $ОН_{max}$ у данной

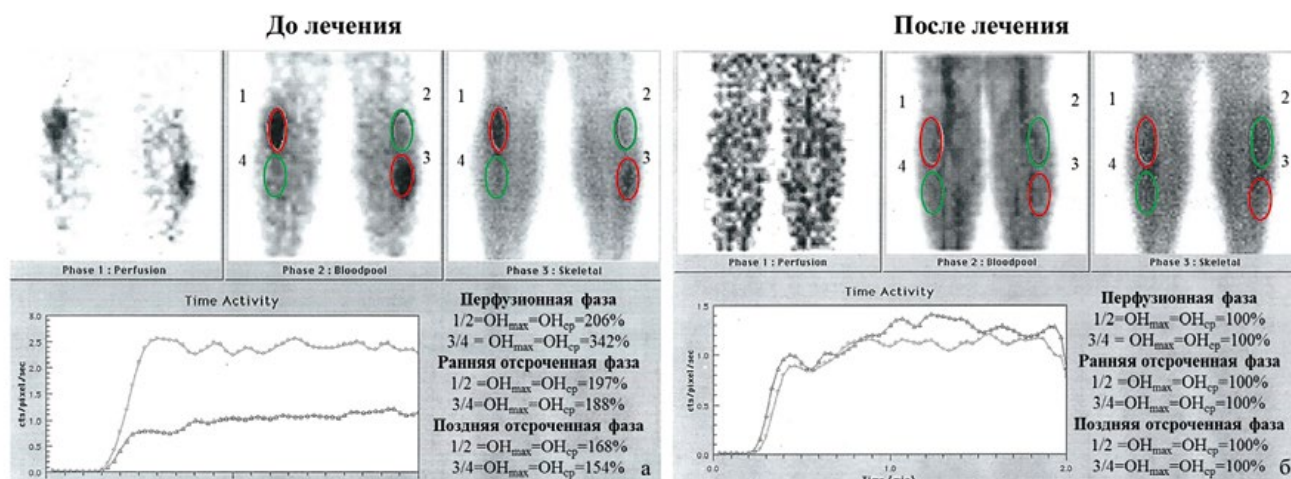


Рисунок 2 (А, Б). Больной Г., 50 лет. Злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей правой и левой голени, IV степень лечебного патоморфоза. ТФСГ с 740 МБк Технетрила $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

группы больных после проведения предоперационной химиотерапии в перфузионной и ранней отсроченной фазах происходило в основном у пациентов со II СЛП.

Информативность решающего правила ТФСГ, основанного на количественных признаках с их ВКИ, проверенная на 28 больных, обследованных перед операцией, представлена в табл. 3.

Как показано в табл. 3, верно предсказана группа с III–IV СЛП у всех пациентов (чувствительность составила 100%), I–II СЛП — у 20 пациентов из 23 (специфичность — 87%). Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 63 и 100 % соответственно.

Ложноположительные результаты были получены у двух пациентов с миксоидной липосаркомой. Накопление РФП в опухоли в данных случаях не отличалось от такового с контралатеральной здоровой стороны. Еще один ложноположительный результат был получен у пациента с саркомой Юинга, у которого при МРТ-исследовании практически вся опухоль была представлена тканью, которая по характеристикам сигнала в большей степени соответствовала фиброзной. При гистологическом исследовании в опухоли было обнаружено 40 % резидуальных опухолевых клеток, остальные 60 % были представлены фиброзной тканью, отложениями гемосидерина и мелкими очагами некроза.

Анализ показателя УВ РФП, который, по данным литературы [8], коррелирует с уровнем экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клетки, гиперпродукция которого приводит к резистентности опухоли к НХТ, что выражается в повышенном УВ РФП, показал следующие результаты.

Средние показатели УВ РФП в нашем исследовании до лечения в группе больных с I–II СЛП были выше, нежели чем для группы с III–IV СЛП: $25,45 \pm 6,53$ и $16,7 \pm 4,99$ соответственно. Однако данная разница не была статистически достоверной.

Полученные нами показатели чувствительности и специфичности ТФСГ с Технетрилом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ соотносятся с данными, полученными в литературных источниках.

Показатели чувствительности во всех работах превышали показатели чувствительности и варьировали у различных авторов от 81,6 до 91,0 %, а специфичности — от 38 до 80 % [8]. Так, в работе Moustafa и соавт. по исследованию диагностической ценности перфузии опухоли с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI у 28 больных с саркомами опорно-двигательного аппарата получены показатели чувствительности и специфичности метода, равные 83 и 69 % соответственно. В работе Ozcan и соавт. для мониторинга предоперационной химиотерапии рекомендуют использовать только перфузионную фазу, точность которой составила, по их данным, 88 %.

А. До начала НХТ. В мягких тканях передне-наружной поверхности верхней трети правой голени и передне-наружной поверхности средней трети левой голени отмечаются очаги интенсивного равномерного накопления радиофармпрепарата (РФП) Технетрил $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в перфузионную, раннюю и позднюю отсроченные фазы. Учитывая равномерное накопление РФП опухолью, показатель OH_{cp} был принят равным OH_{max} . Накопление РФП в перфузионную стадию (0–120 с после внутривенного введения РФП) в опухоли в мягких тканях правой голени составило 206 %, левой голени — 342 % по сравнению с контралатеральной стороной. Накопление РФП в раннюю отсроченную фазу (через 15 минут после внутривенного введения РФП) в опухоли в мягких тканях правой голени составило 197 %, левой голени — 188 % по сравнению с контралатеральной стороной. Накопление РФП в позднюю отсроченную фазу (через 3 часа после внутривенного введения РФП) в опухоли в мягких тканях правой голени составило 168 %, левой голени — 154 % по сравнению с контралатеральной стороной.

Б. После шестого курса НХТ, перед операцией. На момент исследования данных за наличие активной патологической ткани не получено. На скintiграммах обеих голени определяется равномерное симметричное распределение РФП в мягких тканях. При динамическом исследовании гиперваскулярных очагов не выявлено.

$OH_{cp} = OH_{max}$ в зонах обоих ранее выявляемых очагов было принято за 100 % во все фазы исследования. Относительное снижение OH_{max} во все фазы было ниже пороговых значений.

Сумма ВКИ решающего правила составила (–1010) для обеих опухолей. Таким образом, пациент был отнесен к группе с III–IV СЛП. При гистологическом исследовании удаленных опухолей резидуальные опухолевые клетки не были обнаружены. Данный случай является истинно положительным результатом.

Выводы

1. Сформированные РП, основанные на ВКИ, позволили уточнить информативность ТФСГ с Технетрилом ^{99m}Tc в оценке эффективности НХТ.
2. Чувствительность ТФСГ с с Технетрилом ^{99m}Tc (предсказание группы с III–IV СЛП) составила 100 %, специфичность (предсказание группы с I–II СЛП) — 87 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 63 и 100 % соответственно.
3. Количественные параметры, используемые при ТФСГ для оценки эффективности НХТ, более информативны для предсказания группы с III–IV СЛП опухоли.
4. Взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и ответом на НХТ — слабая ($p < 0,05$).

Для цитирования. Щипахина Я.А., Крылов А.С., Кочергина Н.В., Ротобельская Л.Е., Блудов А.Б., Неред А.С., Федорова А.В. Трехфазная скintiграфия в оценке эффекта предоперационной химиотерапии у больных с саркомами мягких тканей конечностей // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 33–38.

Список литературы

1. Глазкова Т.Г. Оценка качества методов диагностики и прогноза в медицине / Т.Г. Глазкова // Вестник ОНЦ АМН России. — 1994. — № 2. — С. 3–11.
2. Ширяев С.В. Ядерная медицина в онкологии // Энциклопедия Клинической онкологии / Под ред. Давыдова М.И. — М.: РЛС, 2004. — С. 117–125.
3. Fletcher C.D.M. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone / C.D.M. Fletcher. — Lyon: IARC Press, 2002. — 312 p.
4. Gortzak E. A randomized phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma / E. Gortzak, A. Azzarelli, J. Buesa et al. // Europ. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37. — P. 1096–1103.
5. Iagaru A. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas // A. Iagaru, R. Masamed, S.P. Chawla // Clin. Nucl. Med. — 2008. — Vol. 33, N1. — P. 8–13.
6. Lucas D.R. Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation / D.R. Lucas, M.P. Kshirsagar, J.S. Biermann et al. // Oncologist. — 2008. — Vol. 13, N4. — P. 451–458.
7. Sergieva SB, Timcheva KV, Hadjiolov ND. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients // J BUON. — 2006. — Vol. 11, N1. — P. 61–68.
8. Taki J. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with technetium- 99m -MIBI scintigraphy / J. Taki, H. Sumiya, H. Tsuchiya et al. // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38, N4. — P. 501–506.
9. Vanel D. Musculoskeletal tumors: follow-up with MR imaging after treatment with surgery and radiation therapy / D. Vanel, M.J. Lacombe, D. Couanet et al. // Radiology. — 1987. — Vol. 164, N1. — P. 243–245.
10. Van Rijswijk, C.S. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in monitoring response to isolated limb perfusion in high-grade soft tissue sarcoma: initial results / Van C.S. Rijswijk, M.J. Geirnaert, P.C. Hogendoorn et al. // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13, N8. — P. 1849–1858.

Olympus поддерживает развитие национальных скрининговых программ в области онкологии

В сентябре Москву впервые с официальным визитом посетил президент компании Olympus г-н Ясуо Такэучи (Yasuo Takeuchi). Цель визита — дальнейшее укрепление сотрудничества в сфере эндоскопии и поддержка развития национальных скрининговых программ в области онкологии.

В рамках визита состоялись встречи президента компании с представителями комитета по охране здоровья Госдумы и посольством Японии в Российской Федерации.

На встрече с депутатом, академиком РАН Н.Ф. Герасименко были затронуты вопросы поддержки отечественной программы скрининга рака желудка и колоректального рака, а также регулярная диспансеризация взрослого населения РФ.

Основной целью встречи в посольстве Японии стали вопросы дальнейшего развития двухстороннего партнерства. Благодаря поддержке правительства Японии российско-японские взаимоотношения все больше укрепляются. Компания активно поддерживает международное профессиональное сотрудничество. Так, России с 2018 года функционируют три тренинг-центра Olympus на базе медицинских университетов, где ежегодно проводится около 40 курсов для врачей и медсестер по различным методикам с обучением до 400 слушателей.

Делегация корпорации во главе с ее президентом посетила один из тренинг-центров, который был открыт в 2018 году на базе Боткинской больницы. Делегаты встретились с д.м.н., заведующим кафедрой хирургии РМАНПО, главным врачом ГКБ им. С.П. Боткина А.В. Шабуниним. На встрече были затронуты вопросы современных возможностей работы эндо-

скопических видеосистем, а также намечены планы развития дальнейшего сотрудничества на базе симуляционного центра. В планах — развитие программ по гибкой эндоскопии в рамках освоения методики ультрасонографии, а также увеличение числа учебных модулей в абдоминальной хирургии для выполнения эндоскопических резекций желудка, толстой кишки и печени.

Эндоскопические видеосистемы с видеогастроскопами и видеоколоноскопами

Эндоскопические видеосистемы Olympus Evis Exera III позволяют проводить высококачественную диагностику предраковых состояний и ранних форм колоректального рака, а также малоинвазивные эндоскопические вмешательства — удаление ранних форм рака с использованием полностью совместимых с оборудованием инструментов. Технология Olympus NBI (Narrow Band Imaging) обеспечивает четкую визуализацию рисунка слизистой оболочки и сосудов, способствуя раннему обнаружению патологии. Преимущества клинического применения технологии NBI перед обычным осмотром слизистой в белом свете WLE (White Light Endoscopy) доказана в целом ряде рандомизированных клинических исследований.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK*

* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ
On the annual list of events supported by the Russian Ministry of Health Care

2–6 декабря 2019



За здоровую жизнь

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



Здравоохранение

29-я международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

13-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

2–5 декабря 2019



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

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



www.zdravo-expo.ru



Организаторы:

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

При поддержке:

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

 ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

Реклама **12+**



Е. В. Черкасова



Т. Ю. Семиглазова



Л. В. Филатова



В. А. Загоруйко

Влияние нутриционной поддержки на развитие и исход инфекционных осложнений неходжкинских лимфом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е. В. Черкасова, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации¹

Т. Ю. Семиглазова, д.м.н., доцент, зав. отделом — в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации¹, проф. кафедры онкологии²

Л. В. Филатова, д.м.н., в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации¹, проф. кафедры онкологии²

В. А. Загоруйко, клинический ординатор отделения химиотерапии и инновационных технологий¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

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

Impact of nutritional support on development and outcome of infectious complications of non-Hodgkin's lymphomas after hematopoietic stem-cell transplantation

E. V. Cherkasova, T. Yu. Semiglazova, L. V. Filatova, V. A. Zagoruyko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен обзор современных рекомендаций по нутриционной поддержке больных, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и оценена взаимосвязь риска и частоты развития инфекционных осложнений при наличии недостаточности питания.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, нутриционная поддержка, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, инфекционные осложнения.

Summary

This article provides an overview of current nutritional support recommendations for autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients, and the impact of nutritional status on infectious complications frequency.

Keywords: non-Hodgkin lymphomas, nutritional support, hematopoietic stem cell transplantation, infectious complications

Актуальность

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — это один из наиболее эффективных методов лечения гематологических и онкологических заболеваний [8].

Многочисленные осложнения, развивающиеся при ТГСК, среди которых панцитопения, тошнота, рвота, мукозит, энтеропатия, инфекция различной этиологии (бактериальная, вирусная, грибковая) и интерстициальный пнев-

монит, оказывают агрессивное воздействие на организм и могут вызывать грубые нарушения и сдвиги в гомеостазе и метаболизме человека [1].

Генерализованные инфекционные осложнения при ТГСК часто приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности, формированию белково-энергетической недостаточности, которые сопряжены с увеличением летальности. В связи с этим нутри-

ционная поддержка (НП) в составе сопроводительной терапии играет важную роль, необходимость которой зависит прежде всего от вида трансплантации: при аутологичной ТГСК необходимость в парентеральном питании (ПП) возникает у 37% больных, при аллогенной ТГСК — у 92% [6]. Также определена зависимость риска развития недостаточности питания от выбора режима кондициониро-

вания (табл. 1) [1]. Стоит отметить, что гипотрофия (индекс массы тела [ИМТ] ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$) и ожирение (ИМТ выше 30 кг/м^2) являются факторами риска развития осложнений и увеличения смертности у пациентов, перенесших ТГСК [6, 21].

Таким образом, обеспечение НП является неотъемлемой частью лечения больных при ТГСК и направлено на снижение риска возникновения осложнений, связанных с проведением режима кондиционирования, а также самой ТГСК [23].

Нутриционная поддержка при ТГСК

Недостаточность питания — известный самостоятельный фактор неблагоприятного прогноза при ТГСК [4]. В настоящий момент не представлены исследования, оценивающие эффективность ТГСК в зависимости от наличия или отсутствия НП. Скорее всего, это связано с невозможностью рандомизации пациентов с недостаточностью питания при ТГСК по этическим соображениям. Данные обзора исследований, оценивающих связь между недоеданием и клиническим исходом, представлены в табл. 2.

Из-за противоречивых данных нет единого мнения относительно того, какие параметры лучше всего определяют недостаточность питания. В большинстве исследований вследствие частого клинического применения для оценки недостаточности питания использовались индекс массы тела (ИМТ) и количество потерянного веса. Тем не менее ни ИМТ, ни потеря веса сами по себе не могут считаться адекватными параметрами для оценки недостаточности питания. В исследовании P. Liu и соавт. было обнаружено, что исходно большинство пациентов, получающих лечение методом ТГСК, не имели недостаточности питания [19]. Однако в процессе режима кондиционирования и в раннем посттрансплантационном периоде большинство пациентов столкнулись с проблемой развития недостаточности питания от умеренной до тяжелой степени. В настоящий момент активно ведутся исследования по изучению необходимости определения состава тела пациента. W. H. Navarro и соавт.

Таблица 1
Влияние режима кондиционирования при аутологичной ТГСК на риск развития недостаточности питания [1]

Низкий риск	Высокий риск
ICE Мелфалан 140 мг/м^2	BEAM Мелфалан 200 мг/м^2

Примечание: ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид; BEAM — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан.

продемонстрировали значительно повышенный риск смертности у пациентов с низкой массой тела, однако небольшой избыточный вес являлся более благоприятным фактором по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальный вес. Зная, что низкая мышечная и высокая жировая массы связаны с худшим прогнозом, логично предположить, что увеличение мышечной массы должно быть ассоциировано с лучшим прогнозом у данной группы пациентов [25]. Тем не менее ни одно исследование не выявило связи между проведением лечебной физкультуры с повышением общей выживаемости (ОВ) пациентов [35].

В 2017 году были опубликованы результаты систематического обзора, проведенного A. Baumgartner и соавт., в который было включено 13 исследований с участием 18 167 пациентов [5]. Во всех исследованиях, посвященных наблюдению за пациентами после проведения ТГСК, сообщалось о потере веса во время проведения ТГСК в диапазоне 5–10% от исходного ИМТ или 5–10% от массы тела до проведения ТГСК. В общей сложности шесть исследований, в которых участвовало большинство пациентов (49%), также показали отрицательную связь между недоеданием (определяемым по низкому ИМТ, равному $18,5 \text{ кг/м}^2$) и клиническим исходом. В исследованиях, проведенных G. T. Suck и соавт., C. T. Rieger и соавт., а также M. Nabjibabae и соавт., не сообщалось о значительных негативных влияниях недостаточности питания до проведения ТГСК, но эти исследования отличались небольшой выборкой пациентов [13, 32, 26]. Данные о том, что недостаточность питания имеет связь с уменьшением ОВ у пациентов при ТГСК, также подтвердились в результатах исследования, проведенного

W. H. Navarro и соавт. (относительный риск [ОР] = 2,23; 95% ДИ: 1,17–4,25; $p = 0,014$) [25].

Пациенты, проходящие интенсивные схемы кондиционирования для ТГСК, имеют повышенный риск развития инфекций, связанных с пищевыми продуктами. Одним из способов профилактики возникновения инфекционных осложнений стало применение низкомикробной диеты. Центр по контролю над заболеваниями разработал список продуктов, которых пациенту, перенесшему ТГСК, следует избегать [28].

Однако в 2015 году M. B. Sonbol и соавт. провели мета-анализ, определяющий эффективность нейтропенической диеты (НД) по сравнению со стандартной больничной диетой. В исследование были включены три небольших рандомизированных контролируемых исследования и одно обсервационное исследование [30]. Сравнивая две группы, соотношение рисков развития осложнений (лихорадка, инфекционные осложнения) было значительно выше ($p \leq 0,007$) у пациентов, находящихся на НД, по сравнению с группой стандартной больничной диеты. Также включенное обсервационное исследование оценивало влияние НД на развитие осложнений у пациентов при ТГСК [33]. В исследовании сравнивались пациенты, которые получили вместо НД модифицированную больничную диету (без сырого мяса, рыбы, неочищенных свежих фруктов и непастеризованных молочных продуктов). Результаты показали более высокую частоту развития инфекций у пациентов, получающих НД, по сравнению с модифицированной группой. Следовательно, НД не дает преимуществ по сравнению со стандартной больничной диетой, а также может увеличить риск возникновения инфекций.

Таблица 2
Обзор исследований, оценивающих связь между недоеданием и клиническим исходом

Авторы	Число пациентов (n)	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки
S. Fuji и соавт. [11]	12050	Ретроспективное обсервационное исследование (уровень III)	ОВ: ниже в группе со сниженным весом (HR = 1,10; 95% ДИ: 1,02–1,19; p = 0,018) Риск рецидива: выше в группе со сниженным весом (HR = 1,16; 95% ДИ: 1,06–1,28; p = 0,002)	
M. Habibbabaie и соавт. [13]	192	Проспективное обсервационное исследование (уровень III)	ОВ: нет разницы (p = 0,327) Смертность, связанная с трансплантацией: нет разницы (p = 0,123) Риск рецидива: нет разницы (p = 0,629)	Более позднее приживление нейтрофилов в группе сниженного веса (p = 0,010)
W. H. Navarro и соавт. [25]	4215 (373 из которых аутологичные ТГСК)	Ретроспективное обсервационное исследование (уровень III)	ОВ: ниже в группе со сниженным весом (ДИ: 1,28–2,89; p = 0,002) Смертность, связанная с трансплантацией: выше в группе со сниженным весом (ДИ: 1,17–4,25; p = 0,014) Риск рецидива: выше в группе со сниженным весом (ДИ: 1,20–3,54; p = 0,009)	
H. M. Sommacal и соавт. [29]	91	Нерандомизированное контролируемое исследование, частично ретроспективное (уровень III)	ОВ: нет разницы TRM: не оценивался Риск рецидива: не оценивался	Нет статистической разницы между группами по времени пребывания в стационаре, развитию инфекции и развитию РТПХ
G. T. Sucak и соавт. [32]	71	Ретроспективное обсервационное исследование (уровень III)	ОВ: нет разницы Смертность, связанная с трансплантацией: нет зависимости от ИМТ Риск рецидива: не оценивался	
C. T. Rieger и соавт. [26]	180	Проспективное обсервационное исследование (уровень III)	ОВ: нет ассоциации с потерей веса Смертность, связанная с трансплантацией: не оценивалась Риск рецидива: не оценивался	Нет связи потери веса и частоты развития РТПХ или влияния на приживление нейтрофилов

Исторически, несмотря на большой риск развития осложнений и высокую стоимость, ПП остается предпочтительным методом НП при ТГСК во многих трансплантационных центрах. Существует несколько исследований, которые оценивали различия между использованием энтерального питания (ЭП) и ПП (табл. 3). В проспективном когортном исследовании 94 из 121 пациента были первоначально включены в группу ЭП, но позже, из-за невозможности применения ЭП, 31 пациент нуждался в ПП [27]. НП в виде ЭП в общей сложности получал 61 пациент (50 % всех пациентов). Исследование показало лучшие клинические результаты в группе ЭП в отношении ОВ, приживления нейтрофилов и острого развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В исследовании, проведенном R. Guèze и соавт., ЭП было связано с более низкой средней продолжительностью

лихорадки, сниженной потребностью в эмпирической противогрибковой терапии, более низкой частотой замены центрального венозного катетера (ЦВК) и более низкой частотой перевода в отделение интенсивной терапии. По данным обзора Cochrane (Cochrane Collaboration), использование ПП также ассоциировано с повышенным риском возникновения инфекционных осложнений в виде катетер-ассоциированных инфекций [24].

Некоторые авторы рекомендуют использовать ПП только у пациентов с тяжелым мукозитом (3–4-й степени), колитом или при неконтролируемой рвоте [7], причем ЭП предпочтительнее при отсутствии этих осложнений [2].

В настоящий момент в современной литературе обсуждается вопрос влияния новых пищевых компонентов на иммунную систему. На сегодняшний день ни одно рандомизированное контролируемое исследова-

ние не продемонстрировало влияния таких пищевых компонентов, как омега-3 жирные кислоты, витамин С и микроэлементы, на ОВ или риск возникновения инфекционных осложнений. В исследовании, проведенном S. Fuji и соавт., добавление к питанию глутамина не повлияло на ОВ пациентов, перенесших ТГСК, однако было выявлено снижение выраженности симптомов мукозита и частоты развития РТПХ [11]. Их результаты соответствуют мета-анализу, проведенному H. Kota, R. S. Chamberlain в 2017 году [17]. В исследовании, представленном S. Iyama и соавт., добавление глутамина к НП позволило снизить риск возникновения диареи [20]. Более старые исследования показали повышенный риск возникновения рецидива заболевания при приеме глутамина, который не был обнаружен ни в исследовании S. Iyama и соавт., ни в более позднем мета-анализе [17].

Таблица 3
Обзор исследований по оценке ЭП, ПП и влияния НД на клинический исход

Авторы	Число пациентов (n)	Дизайн исследования	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки
R. Guièze и соавт. [12]	56	Ретроспективное когортное исследование (уровень III)	ОВ: нет разницы	Больше инфекционных осложнений в группе ПП (p = 0,0024) Более частое применение противогрибковой терапии при ПП (p = 0,0069) Более частая замена ЦВК в группе ПП (p = 0,036)
D. Seguy и соавт. [27]	121	Проспективное когортное исследование (уровень II)	ОВ: выше в группе ЭП (HR = 0,2; 95% ДИ: 0,05–0,77; p = 0,019)	Более раннее приживление нейтрофилов при ЭП (p = 0,004) Меньше трансфузий тромбоцитов при ЭП (p = 0,004) Меньше трансфузий при ЭП (p = 0,04) Ниже риск развития РТПХ при ЭП (p = 0,009) Более позднее приживление тромбоцитов при ПП (p = 0,04)
Оценка влияния НД				
S. Trifilio и соавт. [33]	726	Ретроспективное обсервационное исследование (уровень III)	ОВ: нет разницы (p = 0,58)	Меньше инфекционных осложнений в группе стандартной больничной диеты (p = 0,027) Больше инфекционных осложнений в группе НД (p = 0,042)

Инфекционные осложнения при ТГСК

Несмотря на огромное количество вариантов антимикробной терапии, инфекции остаются причиной значительной заболеваемости и смертности после ТГСК [10]. Международная кооперативная группа по антимикробной терапии Европейского общества по изучению и лечению рака проанализировала 1049 эпизодов нейтропении у больных гемобластомами и показала, что основными очагами инфекции были: кровоток — 34%, ротовая полость — 22%, респираторный тракт (преимущественно пневмонии) — 15%, кожа и мягкие ткани — 13%, желудочно-кишечный тракт — 7%, внутрисосудистые катетеры и флебиты — 5%, мочевыделительная система — 3%, прочие — 2% [14].

Режимы кондиционирования при ТГСК повреждают слизистые оболочки, что приводит к нарушению анатомических барьеров, вызывают развитие иммунодефицита [3, 36]. В настоящий момент остается неясной роль микробиоты в развитии и течении инфекционных осложнений. Систематический обзор A. Staffas и соавт. показал, что микробиота играет роль в переваривании пищи, а также важна для производства короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата и ацетата), которые используются в качестве источника энергии для эпителиальных клеток кишечника [31]. До настоящего времени ни в одном исследовании не оценивалось влия-

ние пробиотиков по сравнению с плацебо на снижение риска развития осложнений. В данный момент опубликованы результаты пилотного исследования, в котором было показано, что применение лактобактерий у детей и подростков, перенесших ТГСК, безопасно [18]. Необходимо проведение двойных слепых многоцентровых рандомизированных исследований для определения влияния применения пробиотиков на ОВ и развитие осложнений у пациентов, перенесших ТГСК.

После завершения проведения ТГСК происходит длительный период восстановления организма реципиента, который в этот период наиболее восприимчив к развитию инфекционных осложнений. Восстановление иммунитета после ТГСК происходит в три этапа: фаза перед приживлением (менее 30 дней после ТГСК); ранняя фаза после приживления (30–100 дней после ТГСК); поздняя фаза после приживления (более 100 дней после ТГСК) [22, 16]. Каждая из них характеризуется определенным дефектом защиты хозяина с различным риском развития присоединения инфекций (табл. 4).

В последнее десятилетие изменения в тактике лечения и симптоматической терапии неизбежно привели к смене рекомендаций по профилактике инфекционных осложнений у пациентов при ТГСК. Несмотря на эти достижения, инфекционные осложнения остаются основной при-

чиной смерти у 8% пациентов при аутологичной ТГСК и у 17–20% при аллогенной ТГСК.

Профилактика возникновения инфекционных осложнений

Важным компонентом, влияющим на развитие инфекционных осложнений, является вид НП. Как было указано выше, данные показывают тенденцию к уменьшению числа осложнений при использовании ЭП по сравнению с ПП. Также установлено, что ЭП оказывает положительное влияние на трофику слизистой оболочки, которая, как известно, ограничивает транслокацию бактерий и ограничивает последующее распространение инфекции.

Возникновение грибковых инфекций по-прежнему играет важную роль в заболеваемости и смертности у пациентов при ТГСК. В качестве профилактической меры развития грибковых инфекций как при аллогенной, так и аутологичной ТГСК, в большинстве случаев назначается флуконазол в дозе 200–400 мг в сутки от начала кондиционирования до приживления трансплантата. Также для лечения грибковых инфекций в рекомендациях ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) 2012 года предлагается профилактическое использование эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), что может приводить к формированию резистентности к данной группе

Таблица 4
Зависимость присоединения оппортунистической инфекции от фаз ТГСК [10]

Фазы после проведения ТГСК	Фаза 1: ранняя фаза перед приживлением (до 30 дней)	Фаза 2: ранняя фаза после приживления (30–100 дней)	Фаза 3: поздняя фаза после приживления (более 100 дней)
Риски, связанные с данной фазой	Нейтропения, снижение защитных функций естественных барьеров (мукозит, ЦВК)	Снижение защитных функций иммунной системы	РТПХ (алло-ТГСК) Высокий риск прогрессирования и рецидива основного заболевания (для ауто-ТГСК)
Бактерии	Грамотрицательная флора (<i>Bacteria enteric</i>) Грамположительная флора (<i>Streptococcus viridans</i>) <i>Clostridium difficile</i>	Грамотрицательная флора (<i>Bacteria enteric</i>) Грамположительная флора	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> и др.)
Грибы	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>	<i>Aspergillus spp.</i> Грибы-аскомицеты (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	<i>Aspergillus spp.</i> Грибы-аскомицеты (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)
Вирусы	Вирус простого герпеса (ВПГ)	Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) Цитомегаловирус (ЦМВ) Вирус герпеса человека 6-го типа	Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) Цитомегаловирус (ЦМВ) Вирус ветряной оспы

препаратов [34]. Учитывая недостаточную эффективность лечения грибковых инфекций при ТГСК, проводятся исследования с применением цитотоксических лимфоцитов, на которых находятся антигены против *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* и других грибковых инфекций [9].

В соответствии с рекомендациями NCCN в качестве противовирусной профилактики рекомендуется назначение ацикловира, фамцикловира или валацикловира. Пациенты с выраженным иммунодефицитом имеют высокий риск возникновения угрожающих жизни осложнений, связанных с вирусом ЭБВ. Помимо ЭБВ-инфекции, в посттрансплантационный период угрозу представляют и другие вирусы — ЦМВ, аденовирус (АВ) и герпес-вирус шестого типа. Предтрансплантационный скрининг является также важной опцией в качестве профилактики возникновения ЦМВ-инфекции у пациентов после ТГСК. В качестве еще одной опции для профилактики возникновения вирус-ассоциированных осложнений показана возможность использования цитолитических Т-лимфоцитов, направленных на элиминацию нескольких вирусов одновременно. В настоящее время созданы 3- и 5-вирусоспецифические Т-клетки, которые поражают несколько видов вирусов (ЭБВ, аденовирус, ЦМВ), что позволяет быстро и безопасно восстанавливать вирусоспецифический иммунитет больных [15].

Заключение

ТГСК является эффективным методом лечения, который часто ассоциируется с большим количеством осложнений. Обусловленные иммуносупрессией вследствие применения режимов кондиционирования, метаболические нарушения наряду с инфекционными осложнениями часто провоцируют развитие дефицита питания. Эти осложнения в свою очередь ведут к более длительному реабилитационному периоду, снижению ОВ.

Для выбора своевременной и оптимальной схемы НП необходима оценка нутритивного статуса больного. К сожалению, в настоящий момент не существует единого протокола оценки нутритивного статуса и алгоритма планирования активной НП.

В настоящий момент ЭП является предпочтительным методом НП, несмотря на то, что ПП остается основной частью сопроводительной терапии пациентов, однако ассоциируется с развитием инфекционных осложнений. Также нет никаких данных об эффективности применения НД в отношении меньшего риска развития инфекционных осложнений и увеличения ОВ пациентов.

В настоящее время в литературе недостаточно данных о влиянии различных схем НП на исход и развитие инфекционных осложнений. Однако изучение и разработка НП для коррекции недостаточности питания у пациентов с инфекционными осложнениями, перенесших ТГСК, и последующая интеграция ее в клиническую практику, несомненно, имеют большую значимость.

Список литературы

- Atkins L. et al. Implementing and sustaining an evidence-based nutrition service in a haematology unit for autologous stem cell transplant patients // *Support. Care Cancer*. 2019. V. 27, N3. P. 951–958.
- August D. A., Huhmann M. B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2009. V. 33, N5. P. 472–500.
- Balletto E., Mikulska M. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients* // *Mediterr J Hematol Infect Dis* www.mjhid.org Open J. Syst. 2015. V. 7, N1. P. 12–13.
- Baumgartner A. et al. Association of nutritional parameters with clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation // *Ann. Nutr. Metab.* 2016. V. 69, N2. P. 89–98.
- Baumgartner A. et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation — A systematic review // *Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group*, 2017. V. 52, N4. P. 506–513.
- Bearman S.I., Nieto Y. C.P.J. High-dose chemotherapy and autologous transplantation followed by non-myeloablative allogeneic transplantation: separating cytoreduction from adoptive immunotherapy // *Blood*. 2000. V. 96, N1. P. 1767.
- Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology // *Clin. Nutr. Elsevier Ltd*, 2009. T. 28, N4. P. 445–454.
- Cohen J., Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2010. V. 27, N1. P. 40–47.
- Deo S.S., Gottlieb D. J. Adoptive T-cell therapy for fungal infections in haematology patients // *Clin. Transl. Immunol. Nature Publishing Group*, 2015. V. 4, N8. P. 40–41.
- Espinoza J.L., Wadasaki Y., Takami A. Infection complications in hematopoietic stem cells transplant recipients: Do genetics really matter? // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9, N1. P. 10–11.
- Fuji S. et al. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // *Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc*, 2015. V. 21, N10. P. 1707–1713.
- Guizèze R. et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation // *Clin. Nutr. Elsevier Ltd*, 2014. V. 33, N3. P. 533–538.

НУТРИДРИНК КОМПАКТ ПРОТЕИН

Инновация в специализированном питании для онкологических больных
Помогает сгладить негативное влияние инверсии вкуса у пациентов
с онкологическим заболеванием



НОВИНКА



ОХЛАЖДАЮЩИЙ ВКУС

Освежающие красные фрукты содержат производные ментола, которые дают эффект охлаждения. Помогает сгладить ощущение жжения у пациентов, проходящих лучевую терапию.

СОГРЕВАЮЩИЙ ВКУС

Горячий тропический имбирь содержит согревающие вещества естественного происхождения, такие же, как в остром перце. Помогает сгладить ощущение металлического привкуса во рту у пациентов, проходящих химиотерапию.



НЕЙТРАЛЬНЫЙ ВКУС

Предназначен для пациентов, которым необходимо уменьшить дополнительные раздражители на фоне болезни и проводимой терапии.

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION*

*Питание, меняющее жизнь.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858).

Адрес: Россия, 143421, Московская обл., Красногорский район, 26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88.

Узнайте больше на www.nutricia-oncology.ru, www.nutricia-medical.ru

СГР Нутридринк Компакт Протеин с нейтральным, охлаждающим фруктово-ягодным и согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов СГР: RU.77.9932.004.E.005181.11.18 от 22.11.2018

ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутридринк Компакт Протеин, предназначен для взрослых (старше 18 лет). Нутридринк Компакт Протеин показан пациентам с недостаточностью питания или риском ее развития.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

13. Habjibabae M. et al. The relationship between body mass index and outcomes in leukemic patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Clin. Transplant.* 2012. V. 26, N 1. P. 149–155.
14. Hematology: national leadership / edited by O. A. Rukavitsyn — M.: GEOTAR-Media. 2017. — 784 p.
15. Ifigeneia Tzannou A.M.L. Preventing stem cell transplantation-associated viral infections using T-cell therapy // *Immunotherapy.* 2015. V. 118, N 24. P. 6072–6078.
16. Justyna Ogonek, et al. Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation // *Hematop. Stem Cell Transplant. Pediatr. Hematol.* 2016. V. 7, N November. P. 371–383.
17. Kota H., Chamberlain R. S. Immunonutrition Is Associated With a Decreased Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Bone Marrow Transplant Recipients: A Meta-Analysis // *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2017. V. 41, N 8. P. 1286–1292.
18. Ladas E. J. et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group.* 2016. V. 51, N 2. P. 262–266.
19. Liu P. et al. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases // *Chinese J. Cancer Res.* 2017. V. 28, N 6. P. 626–633.
20. Lyama S. et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation // *Case Rep. Oncol.* 2014. V. 7, N 3. P. 692–699.
21. Majhail N. S. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 2009. V. 43, N 1. P. 49–54.
22. Marcel R. M. van den Brink, Enrico Velardi M.-A.P. Immune reconstitution following stem cell transplantation // *Hematology.* 2015. V. 45, N 6. P. 1093–1101.
23. Maurizio Muscaritoli et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 2, N 2. P. 89–98.
24. Murray S., Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 1. 2009. V. 4, N 1. P. 65–71.
25. Navarro W. H. et al. Obesity does not preclude safe and effective myeloablative hematopoietic cell transplantation (HCT) for acute myelogenous leukemia (AML) in adults // *Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Ltd.* 2010. V. 16, N 10. P. 1442–1450.
26. Rieger C. T. et al. Weight Loss and Decrease of Body Mass Index during Allogeneic Stem Cell Transplantation Are Common Events with Limited Clinical Impact // *PLoS One.* 2015. V. 10, N 12. P. 5–6.
27. Seguy D. et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation // *Transplantation.* 2012. V. 94, N 3. P. 287–294.
28. Slater S., Maziarz R. T. *Blood and Marrow Transplant Handbook.* 2015. P. 81–83.
29. Sommacal H. M. Clinical impact of systematic nutritional care in adults submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2012. P. 334–338.
30. Sonbol M. B. et al. The Effect of a Neutropenic Diet on Infection and Mortality Rates in Cancer Patients: A Meta-Analysis // *Nutr. Cancer.* 2015. V. 67, N 8. P. 1230–1238.
31. Staffas A. et al. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease // *Blood.* 2017. V. 129, N 8. P. 927–933.
32. Sucak G. T. et al. The role of body mass index and other body composition parameters in early post-transplant complications in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with busulfan-cyclophosphamide conditioning // *Int. J. Hematol.* 2012. V. 95, N 1. P. 95–101.
33. Trifilio S. et al. Questioning the Role of a Neutropenic Diet following Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc.* 2012. V. 18, N 9. P. 1385–1390.
34. Ullmann A. J. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT) // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. V. 18, N SUPPL. 7. P. 53–67.
35. Wiskemann J. et al. Effects of physical exercise on survival after allogeneic stem cell transplantation // *Int. J. Cancer.* 2015. V. 137, N 11. P. 2749–2756.
36. Zama D. et al. Gut microbiota and hematopoietic stem cell transplantation: Where do we stand? // *Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group.* 2017. V. 52, N 1. P. 7–14.

Для цитирования. Черкасова Е. В., Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Загоруйко В. А. Влияние нутриционной поддержки на развитие и исход инфекционных осложнений неходжкинских лимфом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».* — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 40–46.

Вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции у женщин значительно снижает уровень заражения мужчин вирусом папилломы человека

К таким выводам пришли специалисты онкологического центра Андерсона в Хьюстоне (США), изучив данные распространенности вируса папилломы человека (ВПЧ) с 2009 по 2016 год среди мужчин в возрасте 18–59 лет.

У мужчин на 37% снизилась распространенность наиболее онкогенных типов ВПЧ — 16-го и 18-го, а также 6-го и 11-го, приводящих к аногенитальным бородавкам. Ученые связывают это с эффектом так называемого коллективного иммунитета, который формируется у мужчин благодаря росту охвата вакцинацией против ВПЧ среди женщин.

ВПЧ опасен развитием онкологических заболеваний репродуктивных органов у мужчин и женщин, рака анального канала и ротоглотки. Восемьдесят процентов сексуально активного населения инфицируются вирусом в течение жизни.

Эффективным и безопасным способом защиты от ВПЧ-ассоциированных заболеваний является вакцинация. В мире вакцинация против ВПЧ проводится с 2006 года, на сегодняшний день она включена в национальные календари профилактических прививок 96 стран. С 2011 года в США вакцинация также рекомендована и мальчикам. Вакцинация против ВПЧ наиболее эффективна, если проводится среди подростков до первой встречи с вирусом (до начала половой жизни), то есть в возрасте 12–13 лет.

Андрей Поляков, д.м.н., заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии Минздрава России прокомментировал новость:

«У мужчин ВПЧ может вызвать рак ротоглотки, рак полового члена, головы и шеи. Рак ротоглотки — серьезная проблема для нашей страны. Это заболевание инвалидизирует молодое поколение, репродуктивное и работоспособное население. К 2030 году он может выйти на первые позиции по заболеваемости. В России у 70% больных рак ротоглотки диагностируется на поздних стадиях (III и IV). К сожалению, у нас пока нет реальных скрининговых технологий для предотвращения этого рака. Поэтому единственная надежда онкологов — это эффективная вакцинопрофилактика против причины — ВПЧ. При этом вакцинировать против ВПЧ нужно не только девочек-подростков, но и мальчиков. У мужчин в целом иммунный ответ на инфекцию ниже, и не сохраняется длительная естественная иммунизация после заражения. Мужчины чаще повторно заражаются. Включение в национальные программы вакцинации мальчиков и мужчин имеет благотворное влияние и на снижение число случаев заболеваемости у женщин в связи с природой распространения вируса. Как показывает опыт других стран, гендерно-нейтральный подход (вакцинация и женщин, и мужчин) позволяет избежать массового распространения вируса и связанных с ним ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний. В России вакцинация против ВПЧ пока проводится только в рамках региональных программ вакцинации, не входит в национальный календарь профилактических прививок и не покрывает все целевые группы подростков по всей стране».

Внеклеточная ДНК при онкологических и других заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза

И. Н. Васильева, к.б.н., с.н.с. лаборатории¹
В. Г. Беспалов, д.м.н., зав. научной лабораторией^{1,2}
А. Л. Семенов, к.м.н., н.с. лаборатории¹
Г. В. Точильников, к.м.н., н.с. лаборатории¹

¹ Научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»,
г. Санкт-Петербург

Extracellular DNA in oncological and other diseases related to apoptosis disorder

I. N. Vasilyeva, V. G. Bepalov, A. L. Semyonov, G. V. Tochilnikov

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

Резюме

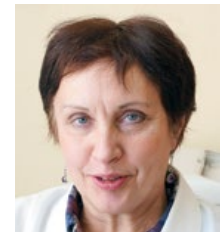
Представлены результаты собственных исследований внеклеточной ДНК (вкДНК) в экспериментах у животных с перенесенным раком яичника, после воздействия ионизирующей радиации, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а также клинических исследований у больных хронической обструктивной болезнью легких и при острых нарушениях мозгового кровообращения. Рассматриваются возможности определения вкДНК в доклинических исследованиях лекарственных средств, в минимально инвазивной диагностике рака, для формирования групп риска, мониторинга заболеваний, изучения механизмов действия и индивидуальной чувствительности к лекарственной терапии.

Ключевые слова: внеклеточная ДНК, нуклеосомы, апоптоз, предраковые заболевания, патологии.

Summary

Results are presented of own studies of extracellular DNA (exDNA) in experiment of animals with transplanted ovarian cancer, after exposure to ionizing radiation, with benign prostatic hyperplasia, clinical studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease and with acute disorders of cerebral circulation. The possibilities of exDNA determination for minimally invasive diagnostics in oncological diseases, formation of risk groups, monitoring of diseases, studying mechanisms of action and individual sensitivity to drug therapy are considered.

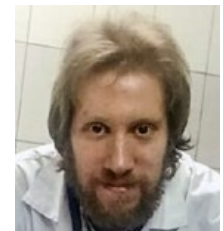
Key words: extracellular DNA, nucleosomes, apoptosis, precancerous diseases, pathologies.



И. Н. Васильева



В. Г. Беспалов



А. Л. Семенов



Г. В. Точильников

Нарушения в системе апоптоза вовлечены в патогенез многих заболеваний. Так, с ингибированием апоптоза ассоциируют онкологические, аутоиммунные и прочие заболевания, а с усилением апоптоза — нейродегенеративные заболевания, ишемические повреждения и некоторые другие [1]. Способность избегать апоптоз считается характерной чертой злокачественных и предопухолевых клеток [2]. Апоптоз является механизмом супрессии опухоли и способствует удалению клеток, несущих генетические aberrации, в том числе с онкогенным потенциалом. Индукция апоптоза в опухолевых клетках служит распространенным способом действия как фармацевтической, так и радиационной противораковой терапии [3], а также считается клю-

чевым механизмом профилактики рака практически на всех стадиях канцерогенеза. Несмотря на способность раковой клетки усиливать выживаемость и пролиферацию за счет сверхэкспрессии антиапоптотических и инактивации проапоптотических белков, потеря клеток является существенным компонентом агрессивных злокачественных опухолей. Высокие индексы пролиферации обычно сопровождаются высокими индексами апоптоза в агрессивных опухолях различных типов [3]. Это связано не только с конкуренцией за ограниченные питательные вещества, но также и с регуляторной активностью протоонкогенных компонентов, в частности с-Мус [3]. Полагают, что апоптоз — это не просто запрограммированное удаление

клеток, а процесс, двухсторонне влияющий на регенерацию тканей, поскольку, в зависимости от потребности, происходит замена удаленных клеток или дальнейшая индукция апоптоза в соседних клетках [3].

Выделяются два основных пути передачи сигнала апоптоза: рецептор-зависимый (внешний) сигнальный путь с участием рецепторов гибели клетки и митохондриальный (внутренний) путь. В обоих случаях происходит активация каскада каспаз, организующих клеточную гибель. В результате клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной, вне зависимости от пути передачи сигнала [4]. Последствием апоптоза ядродержащих клеток является фрагмента-

ция ДНК. Изначально образуются крупные, 30–700 т. п. н. фрагменты, которые расщепляются в межнуклеосомной области на фрагменты из 160–180 п. н. или кратные этим величинам [4]. Поскольку апоптотические тела трудноопределимы и апоптоз определяют по остаткам тел мертвых клеток или везикулам, которые высвобождаются из умирающей клетки [3], в качестве интегрального маркера протекания процессов апоптоза предложена внеклеточная ДНК (вкДНК), которая циркулирует в плазме крови и других биологических жидкостях в виде фрагментов нуклеосом [5].

Исследование фракционного состава внеклеточной ДНК

Первые сведения о фракционном составе вкДНК онкологических пациентов свидетельствуют о наличии двух фракций — высокомолекулярной (21 т. п. н.) и низкомолекулярной (менее 0,5 т. п. н.) [6]. Изучению вкДНК крови в процессе опухолевого роста посвящены ряд экспериментальных и клинических работ А. С. Белохвостова [5]. Расширение объектов исследования, в частности изучение крыс с гепатомой Зайделла, мышей с опухолью Эрлиха, пациентов с опухолями яичников, и развитие методологии позволили провести фракционный анализ вкДНК с применением горизонтального электрофореза в 1 %-ном агарозе и вертикального электрофореза в 2–16 %-ном градиенте полиакриламида. Было обнаружено, что длина молекул высокомолекулярной фракции лежит в интервале 3,5–6 т. п. н., а низкомолекулярная фракция представляет собой пятно, состоящее из молекул около 160–180 п. н. соответствующей ДНК нуклеосомы.

Исследование содержания вкДНК в плазме крови экспериментальных животных после воздействия ионизирующей радиации [7] показало, что после облучения в дозах от 2 до 100 Гр концентрация вкДНК в плазме крови возрастала с увеличением дозы, и это наблюдалось для временного интервала от 1 часа до 3 дней. Концентрации вкДНК были наибольшими через 5 часов после облучения

в дозах от 8 до 100 Гр. Содержание низкомолекулярной фракции вкДНК также значимо возрастало с увеличением дозы облучения: до 20 Гр зависимость была прямо пропорциональная, от 20 до 100 Гр — логарифмическая [8, 9]. Получены уравнения линейной и логарифмической регрессии, позволяющие достоверно рассчитать дозу облучения по содержанию низкомолекулярной вкДНК [8, 9]. Известно, что лучевая патология вызывает p53-зависимый апоптоз — так, белок P53 блокирует клеточный цикл в фазе G1, стимулирует репарационные процессы, а если активность репарационных систем недостаточна, то модулирует апоптоз, защищая организм от появления мутантных клеток [9].

Низкомолекулярная ДНК находилась в комплексе с РНК и белками. Химиотерапия в ряде случаев приводила к снижению содержания вкДНК в асцитной жидкости больных с опухолями яичников. Кроме того, было показано, что радиопротекторный эффект может быть вызван апоптотическим действием [10].

Секвенирование внеклеточной ДНК

Современные исследования на ксенографных моделях мультиформной глиобластомы, а также у пациентов с меланомой или раком легкого методом секвенирования случайной массивированной выборки фрагментов вкДНК (shotgun libraries), показали, что в среднем длина низкомолекулярных фрагментов вкДНК из опухоли составляет 134–144 п. н., а из нормальных тканей — 167 п. н. [11]. Так, в составе нуклеосомы ДНК длиной 147 п. н. закручена вокруг гистонового октамера, а линкерная ДНК длиной 20–90 п. н. стабилизирована гистоном H1, и появление фрагментов с длиной менее 145 п. н., по-видимому, связано с ее выделением в результате онкоза [12]. Полагают, что целостность вкДНК является отличительным признаком для доброкачественных или злокачественных заболеваний. Солидные опухолевые клетки выделяют фрагменты вкДНК, переменные по длине, в то время как из неопуховых тканей

вкДНК выделяется в результате апоптоза, когда преимущественно образуются фрагменты нуклеосомной величины [13]. Полагают, что в случае доброкачественных новообразований вкДНК выделяется в результате сопровождаемых апоптозом воспалительных процессов [13].

Нами была секвенирована вкДНК крови крыс после воздействия ионизирующего облучения в дозах 8 и 100 Гр, приводящих к возникновению различных форм лучевой болезни — костномозговой и церебральной соответственно. Анализ 80 полученных рекомбинантных клонов показал, что после облучения в дозе 8 Гр длина вставки вкДНК составляла 123–180 п. н., а после облучения 100 Гр — 80–400 п. н. [4, 14]. Увеличение разброса свидетельствует о более значительном повреждении ДНК (двухнитевые разрывы) после воздействия дозы 100 Гр. Значимые различия обнаружены в распределении динуклеотидов [8, 14]. Наши данные свидетельствуют о выделении вкДНК после облучения в дозах 8 или 100 Гр из различных типов тканей, современные исследования с применением метода глубокого секвенирования и определения позиционирования нуклеосом позволяют определять тканевую принадлежность на основании особенностей позиционирования нуклеосом [12].

К настоящему времени исследованы сиквенсы вкДНК здоровых доноров, беременных, больных раком простаты и культуральной среды HUVEC [4]. Обнаружено, что вкДНК представлена ДНК генома, позиционирует нуклеосомы, обогащена G/C-парами и элементами повторов. Полагают, что эти особенности обусловлены свойствами ДНК в кровотоке или механизмом апоптоза.

Работы по исследованию вкДНК при радиационных воздействиях проводятся некоторыми исследователями и, наряду с использованием в дозиметрии, нашли теоретическое продолжение. Так, обнаружено, что выделяемая гибнущими клетками вкДНК содержит значительную часть окисленных нуклеотидов, и эта окисленная ДНК опосредует эффект свидетеля и адаптивный эффект [15].

Таблица
Количество внеклеточной ДНК в плазме крови в норме и при различных патологиях

Вид	Норма / патология	Способ определения	Количество вкДНК в плазме крови	Источник
Крыса	Норма	Выделение фенолом, спектрофлуорометрия с дигидрохлоридом диаминобензойной кислоты	26,3 ± 1,8 нг/мл	7
Крыса	Облучение 2–100 Гр, 5 часов	Тот же	34,8–396,0 нг/мл	7
Крыса	Норма	Выделение фенолом, электрофорез в градиенте полиакриламида	5,5–11,0 нг/мл	9
Крыса	Облучение 8–100 Гр, 5 часов	Тот же	53,2–338,5 нг/мл	9
Крыса-самец	Норма у молодых	ИФА, Cell Death Detection ELISA Plus	1,02 ± 0,30 нг/мкл	18
Крыса-самец	Норма у старых	Тот же	2,00 ± 0,14 нг/мкл	18
Крыса-самец	ДГПЖ у молодых	Тот же	0,80 ± 0,14 нг/мкл	18
Крыса-самец	ДГПЖ у старых	Тот же	3,14 ± 0,76 нг/мкл	18
Крыса-самка	Норма	Тот же	1,76 ± 0,33 нг/мкл	
Крыса-самка	Рак яичника	Тот же	9,84 ± 3,96 нг/мкл	
Человек	Норма	Выделение фенолом, электрофорез в градиенте полиакриламида	30–32 нг/мл	21
Человек	ХОБЛ в ремиссии	Тот же	7,8 ± 2,0 нг/мл	21
Человек	ОНМК, ишемия, 24 часа	Тот же	77,8 нг/мл	24
Человек	ОНМК, геморрагия, 3 часа	Тот же	81,5 нг/мл	24

Примечание: ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Показано, что хроматин, выделяемый из умирающих клеток, способен встраиваться в хромосомы, приводя к увеличению репарационных процессов [16]. Повышение содержания вкДНК через 5 часов после облучения с последующим снижением через сутки, впервые выявленное нами, может использоваться в качестве показателя эффективности лучевой терапии онкологических больных и применимо для новых методов терапии, таких как селективная внутренняя радиотерапия с адресной доставкой меченых микросфер [5]. Развитие жидкостной биопсии широко применяется для ведения онкологических пациентов. При исследовании вкДНК могут быть получены характеристики генетических и эпигенетических изменений для стратификации индивидуальной терапии, прослежены молекулярные изменения во время терапии для мониторинга ее эффективности, обнаружена и охарактеризована возможная молекулярная резистентность при проведении терапии, а также возможно высокочувствительное обнаружение минимальной остаточной болезни или доклинического прогресса [17].

Исследование содержания внеклеточной ДНК в крови молодых и старых крыс при индукции доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Нами изучено содержание вкДНК в плазме крови молодых (3 месяца) и старых (2 года) самцов крыс с индуцированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в сравнении с интактными молодыми и старыми животными. ДГПЖ индуцировали с помощью введения пролонгированного препарата тестостерона после кастрации. Обнаружено значимое увеличение уровня вкДНК у интактных старых самцов крыс по сравнению с молодыми [18]. У пожилых людей также отмечается повышенный уровень вкДНК в крови; полагают, что вкДНК выделяется не только в связи с системной потерей клеток с возрастом, но и в результате хронических воспалительных процессов [18]. ДГПЖ развивалась через месяц от начала введения тестостерона, при этом у старых крыс степень ДГПЖ была значимо выше, чем у молодых. По-видимому, реакция на введение экзогенного

тестостерона молодым и старым животным различна. У молодых крыс с увеличением уровня тестостерона в крови содержание вкДНК не изменялось значимо, тогда как у старых крыс содержание вкДНК было существенно выше, чем у молодых животных, при одинаковом уровне тестостерона в крови. Таким образом, мы впервые выявили, что у старых крыс при развитии ДГПЖ наблюдается усиление гибели клеток в тканях, проявляемой в увеличении содержания вкДНК [18]. Полученные нами результаты обосновывают возможность применения вкДНК в качестве диагностического критерия при исследовании состояния здоровья пожилых мужчин с ДГПЖ.

Исследование внеклеточной ДНК в крови крыс с перевитым раком яичника

Нами оценена динамика изменения содержания вкДНК в плазме крови и асците при развитии перевиваемого асцитного рака яичника (РЯ) у самок крыс. Исследование проведено на 12-недельных крысах-самках Вистар массой 210 ± 35 г. В работе использована адекватная модель перевиваемого РЯ, которая развивается

в брюшной полости так же, как РЯ на поздних стадиях у человека [19]. По-видимому, увеличение содержания вкДНК при РЯ ассоциировано с повышением соотношения митотического и апоптозного индексов. Вызываемое диоксидом значимое (на 56%) увеличение продолжительности жизни сопровождается снижением уровня вкДНК через 2 дня после внутрибрюшинного введения препарата, уровень вкДНК также остается ниже, чем в контрольной группе, в течение 4–6 последующих дней после трансплантации РЯ. Таким образом, определение вкДНК может быть использовано для оценки эффективности действия цитостатика, а также диагностики патологического процесса и мониторинга лечения в клинике.

Внеклеточная ДНК у больных с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы

Нами обнаружено пониженное содержание вкДНК в плазме крови больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в состоянии ремиссии по сравнению с больными хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и здоровыми донорами, причем содержание вкДНК у больных ХНБ и здоровых доноров не различалось достоверно [14, 20]. Содержание вкДНК у близких родственников пациентов с ХОБЛ и ХНБ не различалось значимо и не отличалось от содержания у здоровых доноров [20]. С возрастом у больных ХОБЛ наблюдалась тенденция к увеличению содержания вкДНК, однако ее содержание было значимо ниже, чем у здоровых доноров того же возраста. Возрастные увеличения уровня вкДНК отмечены другими авторами [18]. Снижение содержания вкДНК в крови у пациентов ХОБЛ в ремиссии согласуется с общими представлениями о снижении апоптоза в патогенезе развития заболевания [1] и соответствует современным представлениям о происхождении значительной ее части из нейтрофилов в результате нетоза в ответ на провоспалительные агенты [21]. Так, снижение уровня вкДНК при ХОБЛ в ремиссии сопровождается

снижением уровня нейтрофилов [22]. Если обострение ХОБЛ характеризуется усилением апоптоза, то при ремиссии могут происходить восстановительные процессы в легочной ткани, когда процессы регенерации преобладают над процессами апоптоза, что может служить одним из объяснений повышения развития рака легкого у данных пациентов в связи с накоплением генетически поврежденных клеток [20]. Это согласуется с общими представлениями о том, что у людей с высоким риском развития злокачественных опухолей процессы клеточной гибели и соответственно уровень вкДНК снижены, а при развитии злокачественных опухолей растут [23]. Определение вкДНК можно использовать при наблюдении за больными ХОБЛ с целью ранней диагностики рака легкого.

Исследование низкомолекулярной внеклеточной ДНК у больных с острым нарушением мозгового кровообращения

Нами обнаружено, что острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) характеризуется повышением содержания вкДНК в течение 3 суток после острого периода [9, 14, 24]. При ОНМК геморрагического типа максимальное увеличение содержания вкДНК в плазме крови отмечено через 3 часа после начала болезни, а в случае ОНМК ишемического типа — через 24 часа. Аналогичная фракция вкДНК в том же количестве была обнаружена в спинномозговой жидкости больных с ишемическим ОНМК [14]. Полученные результаты обосновывают возможность использования определения вкДНК для дифференциальной диагностики ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу на ранних стадиях заболевания, а также подтверждают роль апоптоза в развитии ОНМК и могут служить показателем тяжести повреждения головного мозга [24].

Количественные показатели содержания вкДНК в плазме крови, полученные в наших экспериментальных и клинических исследованиях, приведены в таблице.

Заключение

Уровень вкДНК отражает процессы апоптоза в организме. В проведенных нами экспериментальных и клинических исследованиях выявлены изменения содержания вкДНК в плазме крови при различных патологиях. Ионизирующее облучение крыс вызывает увеличение содержания вкДНК пропорционально дозе облучения. Секвенирование вкДНК облученных крыс показывает, что вкДНК выделяется из различных участков генома и тканей. Исследовано содержание вкДНК при предраковых заболеваниях. У старых интактных крыс самцов уровень вкДНК значимо повышается по сравнению с молодыми самцами крыс; при индукции ДГПЖ тестостероном у молодых крыс уровень вкДНК не меняется, тогда как у старых значительно увеличивается, что говорит об усилении процессов апоптоза с возрастом и при развитии ДГПЖ у старых животных. У пациентов с ХОБЛ в период ремиссии содержание вкДНК снижается, что говорит об уменьшении гибели клеток в легких и ослаблении воспалительного процесса. У больных с ОНМК содержание вкДНК увеличено в течение 3 суток после острого периода, причем динамика уровней вкДНК у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом различается, что может использоваться как для оценки тяжести повреждения головного мозга, так и дифференциальной диагностики различных типов инсультов. Таким образом, определение вкДНК в плазме крови может быть использовано в доклинических исследованиях лекарственных средств, в минимально инвазивной диагностике рака, для формирования групп риска, мониторинга заболеваний, изучения механизмов действия и других целей.

Список литературы

1. Thompson C. B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease // *Science*. — 1995. — Vol. 267, N. 5203. — P. 1456–1462.
2. Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer // *Cell*. — 2000. — Vol. 100, N. 1. — P. 57–70.
3. Gregory C. D., Peterson M. An apoptosis-driven 'onco-regenerative niche': roles of tumour-as-

- sociated macrophages and extracellular vesicles // *Phil. Trans. R. Soc. B.*— 2017.— Vol. 373.— 20170003.
4. Васильева И. Н., Подгорная О. И., Беспалов В. Г. Нуклеосомная фракция внеклеточной ДНК как показатель апоптоза // *Цитология.*— 2015.— Т. 57, № 2.— С. 87–94.
 5. Васильева И. Н., Беспалов В. Г. Роль внеклеточной ДНК в возникновении и развитии злокачественных опухолей и возможности ее использования в диагностике и лечении онкологических заболеваний // *Вопр. онкол.*— 2013.— Т. 59, № 6.— С. 673–681.
 6. Stroun M., Anker P., Lyautey J. et al. Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*— 1987.— Vol. 23, N. 6.— P. 707–712.
 7. Vladimirov V. G., Belokhvostov A. S., Sherlina S. S. et al. Extracellular DNA level in the blood of irradiated rats // *Intern. J. Radiat. Biol.*— 1992.— Vol. 62.— P. 667–671.
 8. Vasilyeva I. N. Low-molecular-weight DNA in blood plasma as an index of the influence of the influence of ionizing radiation // *Ann. NY Ac. Sci.*— 2001.— Vol. 942.— P. 221–228.
 9. Зинкин В. Н., Васильева И. Н., Вознюк И. А. Определение внеклеточной низкомолекулярной ДНК в крови как диагностический метод для клинических и экспериментальных исследований // *Авиакосм. и экол. мед.*— 2011.— Т. 45, № 5.— С. 47–51.
 10. Vasilyeva I., Bepalov V., Baranova A. Radioprotective combination of α -tocopherol and ascorbic acid promotes apoptosis that is evident by release of low-molecular weight DNA fragments into circulation // *Intern. J. Radiat. Biol.*— 2015.— Vol. 91.— P. 872–877.
 11. Underhill H. R., Kitzman J. O., Hellwig S. et al. Fragment Length of Circulating Tumor DNA // *PLoS Genet.*— 2016.— Vol. 12, N. 7.— P. e1006162.
 12. Thierry A. R., Messaoudi S. El., Gahan P. B. et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology // *Cancer Metastasis Rev.*— 2016.— Vol. 35.— P. 347–376.
 13. Feng J., Gang F., Li X. et al. Plasma cell-free DNA and its DNA integrity as biomarker to distinguish prostate cancer from benign prostatic hyperplasia in patients with increased serum prostate-specific antigen // *Int. Urol. Nephrol.*— 2013.— Vol. 45.— P. 1023–1028.
 14. Васильева И. Н., Зинкин В. Н. Значение низкомолекулярной ДНК плазмы крови в диагностике патологических процессов различного генеза. // *Биомед. химия.*— 2013.— Т. 59, вып. 3.— С. 58–73.
 15. Kostyuk S. V., Tabakov V. J., Chestkov V. V. et al. Oxidized DNA induces an adaptive response in human fibroblasts // *Mutat. Res.*— 2013.— Vol. 747–748.— P. 6–18.
 16. Mitra I., Khare N. K., Raghuram G. V. et al. Circulating nucleic acids damage DNA of healthy cells by integrating into their genomes // *J. Biosci.*— 2015.— Vol. 40, N. 1.— P. 91–111.
 17. Holdenrieder S. Liquid Profiling of Circulating Nucleic Acids as a Novel Tool for the Management of Cancer Patients // *Advances in Experimental Medicine and Biology.*— 2016.— Vol. 924.— P. 53–60.
 18. Vasilyeva I. N., Bepalov V. G., Von J. D. et al. Cell-free DNA plasma levels differ in age-specific pattern in healthy rats and castrated with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Genomics.*— 2019. doi.org/10.1155/2019/8173630.
 19. Bepalov V. G., Kireeva G. S., Belyaeva O. A. et al. Experimental study of antitumor activity and effects on leukocyte count of intraperitoneal administration and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with dioxadet in a rat model of ovarian cancer // *J. Chemotherapy.*— 2016.— Vol. 28.— P. 203–209.
 20. Васильева И. Н., Беспалов В. Г. Низкомолекулярная ДНК плазмы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Тер. архив.*— 2017.— Т. 89, № 3.— С. 24–28.
 21. Wright T. K., Gibson P. G., Simpson J. L. et al. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease // *Respirology.*— 2016.— Vol. 21, N. 3.— P. 467–475.
 22. Liu J., Pang Z., Wang G. et al. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases // *J. Immunol. Res.*— 2017.— 6710278.
 23. Wielscher M., Vierlinger K., Kegler U. et al. Diagnostic Performance of Plasma DNA Methylation Profiles in Lung Cancer, Pulmonary Fibrosis and COPD // *EBioMedicine.*— 2015.— Vol. 2, N. 8.— P. 929–936.
 24. Васильева И. Н., Вознюк И. А., Беспалов В. Г. Содержание низкомолекулярной ДНК в плазме крови и спинномозговой жидкости больных с острым нарушением мозгового кровообращения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.*— 2015.— Т. 9, № 2.— С. 50–53.

Для цитирования. Васильева И. Н., Беспалов В. Г., Семенов А. Л., Точильников Г. В. Внеклеточная ДНК при онкологических и других заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».*— 2019.— Т. 3.— 28 (403).— С. 47–51.





MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ



M O S C O W

14–16 NOVEMBER 2019
НОЯБРЯ

M O S K V A

**X Interdisciplinary
International Congress
«Manage Pain»**

**X Междисциплинарный
Международный Конгресс
«Управляй Болью»**




Первичная муцинозная аденокарцинома лоханки почки (описание случая)

С. А. Гуторов, д.м.н., в.н.с.¹

А. В. Павлов, врач-онколог²

Е. И. Борисова, к.м.н., с.н.с.¹

Я. В. Вишневская, к.м.н., врач-патологоанатом¹

О. С. Собея, биолог¹

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

²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва

Primary mucinous adenocarcinoma of renal pelvis (case description)

S. L. Gutorov, A. V. Pavlov, E. I. Borisova, Ya. V. Vishnevskaya, O. S. Sobelya

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Представлено описание случая чрезвычайно редкой патологии — первичной муцинозной аденокарциномы лоханки почки. Приведены данные обследования, в том числе компьютерной томографии, а также результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Проводились попытки химиотерапии при прогрессировании после хирургического лечения, приведены режимы лечения и их эффективность.

Ключевые слова: муцинозная аденокарцинома лоханки почки, метастатическая, химиотерапия, бевацизумаб.

Summary

This is a description of a case of extremely rare pathology, a primary mucinous adenocarcinoma of renal pelvis. The survey data, including CT-scan, as well as the results of histological, immunohistochemical and molecular genetic studies are presented. The disease progressed after surgical treatment; chemotherapy regimens and their effectiveness are given.

Key words: mucinous adenocarcinoma of renal pelvis, metastatic, chemotherapy, bevacizumab.

Крайне редким злокачественным новообразованиям почечной лоханки относятся аденокарциномы, составляющие менее 1 % среди первичных опухолей данной локализации. Особое место среди аденокарцином занимают еще более редкие муцинозные аденокарциномы (МА). Учитывая орфанность патологии, наличие в доступной литературе описаний только малых серий или отдельных случаев, отсутствие алгоритма лекарственной терапии при метастатических формах, представляется интересным наше наблюдение.

Насколько редко встречается эта патология, демонстрируют статистические выкладки. Частота локализации первичного новообразования лоханки варьирует от 2,6 до 10,7 % от всех опухолей почки. Большинство из них являются эпителиальными по происхождению, примерно в 90 % представлены переходно-клеточным раком, около

10 % — плоскоклеточным, и менее 1 % — аденокарциномами. Одним из подтипов аденокарцином является МА, вырабатывающая обильный внеклеточный муцин. Обычно МА выявляется в толстой кишке и яичниках [1]. К настоящему времени описано около ста клинических наблюдений первичной опухоли почечной лоханки данного гистологического подтипа, в основном в азиатской популяции.

Вторичное или метастатическое поражение почечной лоханки МА встречается чаще. Как правило, это метастазы или продолженный рост рака мочевого пузыря, мочеточников, толстой кишки или предстательной железы [13]. В связи с этим необходимо тщательно исключить вторичный (метастатический) характер болезни. Необходимо отдавать отчет, что при метастатической болезни в нерезектабельных ситуациях поиск первичной опухоли имеет скорее академический ин-

терес, так как выбор лекарственной терапии МА ограничен.

Этиопатогенез заболевания остается неясным. Предполагается, что его развитие связано с кишечной метаплазией переходно-клеточного эпителия лоханок в железистый эпителий. Последний подвергается злокачественной трансформации под влиянием длительной обструкции мочевыводящих путей конкрементами, хронической инфекции и (или) механического раздражения [2, 7, 9, 17]. Имеются данные, что более двух третей хорошо прослеженных случаев ассоциированы с наличием патологии мочевыводящих путей — мочекаменной болезнью и гидронефрозом. В большинстве описанных случаев МА была выявлена у больных старше 60 лет. Не установлено различий в частоте патологии у мужчин и женщин [3]. Диагноз во всех описанных случаях был установлен на основании морфологического исследования операционного материала [5].

В большинстве наблюдений клинически МА проявляются жалобами на дискомфорт в проекции почек [6] и часто макро- и микрогематурией [10].

Лучевая диагностика при МА малоинформативна. Равные значения плотности ткани почки при МА лоханки и гидронефрозе затрудняют интерпретацию данных при проведении ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [8]. Данные методы исследования неспецифичны [2]. В большинстве описанных случаев МА лоханки исходные (до морфологического подтверждения) результаты обследования были расценены как расширение ЧЛС, гидронефроз и мочекаменная болезнь; вероятность МА не рассматривалась вообще. Диагноз во всех случаях был установлен после морфологического исследования.

Возможно, под маской мочекаменной болезни, особенно у пожилых пациентов, болезнь и протекает в ряде случаев.

Довольно значимым признаком является выявление мукоидного содержимого в моче. При обнаружении слизистых выделений из нефростомы, особенно при мочекаменной болезни, оправданна настороженность на МА почечной лоханки [10].

В сочетании с клиническими данными в постановке диагноза важную роль может сыграть цитологическое исследование мочи, полученной именно при катетеризации мочеточника на пораженной стороне [15]. Моча характеризуется вязкой консистенцией (секреция муцина) и может содержать сферические кластеры опухолевых клеток, в ряде случаев с вакуолизированой и базофильной цитоплазмой.

Имеются данные, что при МА лоханки может наблюдаться повышение уровня раковоэмбрионального антигена (РЭА), что обусловлено иммуноцитохимическими характеристиками опухоли [3, 12]. Исходно повышенный маркер потенциально позволяет проводить мониторинг эффективности последующего лечения.

Первичные МА мочевыводящих путей аналогичны по иммуногистохимическим характеристикам метастазам аденокарциномы толстой кишки и яичников. Соответственно рутинная иммуногистохимическая панель с определением статуса CK7, CK20 и CDX2 в конечном итоге не позволяет дифференцировать первичную и метастатическую МА лоханки [13].

Заболевание обычно выявляется после появления клинических симптомов и последующего оперативного вмешательства на основании морфологического исследования. Данных о частоте прогрессирования (рецидивирования) МА почечной лоханки, сведений о преимущественной локализации метастазов, длительности безрецидивной и общей выживаемости нами не найдено ввиду крайне малого числа и неполного описания клинических случаев.

В доступных публикациях отсутствуют данные о молекулярно-генетических особенностях опухоли и частоте выявления возможных мишеней для лекарственной терапии, в частности статуса RAS, BRAF, HER2, MSI.

Основным методом лечения является радикальная нефроректомия, включая удаление интравезикальной части мочеточника. В связи с редкостью патологии нет данных об эффективности и целесообразности того или иного адъювантного лечения, включая лучевую терапию [3]. В подавляющем большинстве клинических наблюдений авторы ограничивались только хирургическим этапом. Лишь

в одном случае в послеоперационном периоде был эмпирически назначен интерлейкин-2 в послеоперационном лечении; на момент публикации безрецидивный период составил 14 месяцев [16].

Роль хирургического удаления метастазов неизвестна, хотя представляется логичной в ряде случаев.

В связи с отсутствием в доступной литературе сообщений о метастатическом заболевании и лечении рецидивов МА почечной лоханки приводим наше наблюдение.

Больной С. 38 лет, европеец, с неотяженным семейным анамнезом, обратился в клинику с жалобами на боли в поясничной области справа и рецидивирующую гематурию. Ранее длительное время получал лечение по поводу мочекаменной болезни. В анамнезе: цистолитотомия, пиелолитотомия, уретролитотрипсия, люмботомия по поводу гематомы.

По данным УЗИ, были признаки гидронефроза справа и киста правой почки. При МРТ выявлены послеоперационные изменения задней губы правой почки в виде тонкостенной не накапливающей контраст полости, сообщающейся с ЧЛС, и пристеночно расположенный мягкотканый компонент. По краю шейки полости определялись тромбированные ветви почечной артерии с частичным обызвествлением, что, вероятно, служило источником рецидивирующей гематурии. Отмечено рубцовое сужение верхней трети мочеточника; уретропиелозктазия справа, крупный

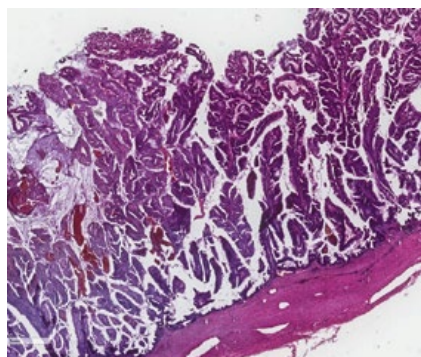


Рисунок 1. КТ перед оперативным лечением. В области ЧЛС правой почки объемное ворсинчатое образование кистозно-солидного строения размерами около 3 см, блокирующее чашечно-лоханочную систему и деформирующее лоханку справа.

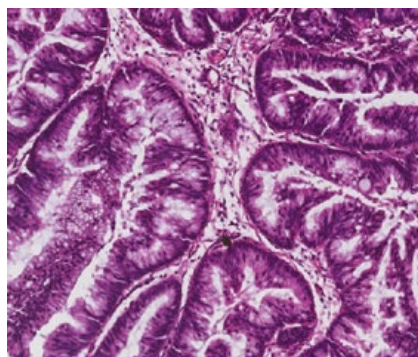


Рисунок 2. КТ перед началом химиотерапии. Данных за рецидив в ложе удаленной почки не выявлено. Инфильтративные изменения в заднем параренальном пространстве справа с распространением на 11-е межреберье и в толщу мышц спины справа.

Гистология

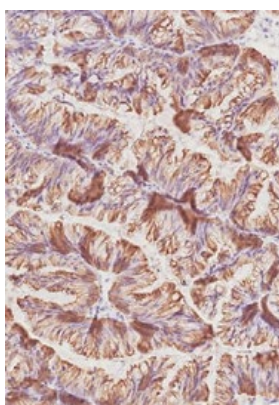


А. Гематоксиллин и эозин, ув. 10×.

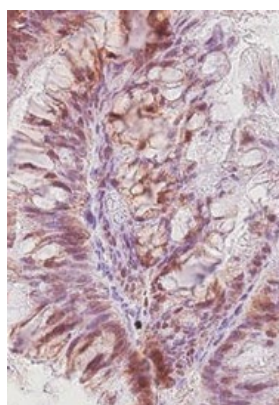


Б. Гематоксиллин и эозин, ув. 40×.

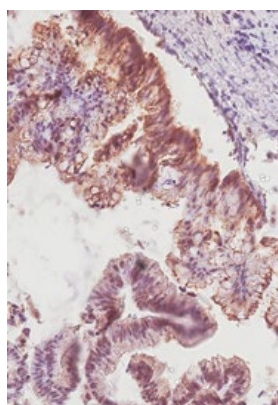
Иммуногистохимия



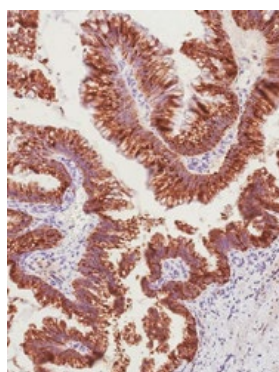
В. CK20, ув. 20×.



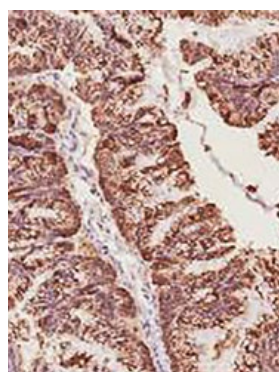
Г. Cdx2, ув. 40×.



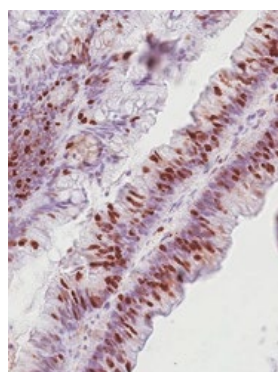
Д. Villin, 1 ув. 0×.



Е. MUC 5AC, ув. 10×.



Ж. MUC 2, ув. 10×.



З. Ki67, ув. 20×.

Рисунок 3. Морфология удаленной муцинозной аденокарциномы лоханки почки.

конкремент в правой почке (12×8 мм), конкремент средней трети правого мочеточника и объемное ворсинчатое образование кистозно-солидного строения размерами около 3 см, блокирующее чашечно-лоханочную систему и деформирующее лоханку справа (рис. 1).

Заподозрен уротелиальный рак. При цитологическом исследовании мочи атипических клеток не выявлено. Была выполнена перкутанная нефроскопия с биопсией. Гистоло-

гическая картина расценена как рак папиллярно-железистого строения, кишечного типа с многочисленными вакуолями, содержащими слизь. Опухолевые маркеры РЭА, СА 19.9 и другие не исследовались.

В клинике по месту жительства была выполнена радикальная нефруретерэктомия справа передним доступом. При морфологическом исследовании — макроскопически в верхнем полюсе в стенке лоханки опухолевый узел каменистой плот-

ности размерами $2,5 \times 2,5 \times 0,5$ см, при разрезе в большом количестве выделялась слизь, рядом участков размерами $2,5 \times 2,5 \times 0,7$ см зернистого вида. При микроскопии диагностирована муцинозная аденокарцинома кишечного типа с образованием внутри стенки лоханки полей слизи с инвазией в стенку лоханки, выстланную опухолевым эпителием кишечного типа с перифокальной воспалительной инфильтрацией, полиморфноядерными лейкоцитами, скоплением солей кальция; опухолевые комплексы в прилежащей окологерничной жировой клетчатке в виде гнезд аденокарциномы и полей слизи; G2, pT3 pN0 (0/4) M0.

При тщательном обследовании была исключена отдаленные метастазы. Послеоперационного лечения не было.

Через 15 месяцев после операции развились тупые боли справа в области 11-го межреберья, стало определяться быстро (в течение 3 месяцев) увеличивавшееся в размерах новообразование мягких тканей до $5,0 \times 4,0$ см.

При повторном обследовании выполнена колоноскопия для исключения метастатической природы опухоли лоханки. Выявлены единичные полипы слепой и сигмовидной кишок, при гистологическом исследовании биоптатов полипов клеток злокачественного новообразования не обнаружено. По данным МСКТ, — отек клетчатки заднего параренального пространства справа и в толще мышц спины на уровне 11-го межреберья справа мягкотканое хорошо васкуляризованное новообразование $4,4 \times 2,6$ см (рис. 2); жидкость в правой плевральной полости слоем до 4 см и множественные новообразования до 2 см по париетальной и висцеральной плевре справа. При цитологическом исследовании плевральной жидкости опухолевых клеток не обнаружено. РЭА — 31,75 нг/мл.

По месту жительства было проведено два курса химиотерапии в режиме mFOLFOX в комбинации с бевацизумабом с клиническим эффектом — практически полной регрессией болевого синдрома.

По обращении в нашу клинику были выполнены пересмотр гистологических препаратов и биопсия новообразования мягких тканей спины. В ткани почки — картина хронического пиелонефрита, в стенке лоханки — вилезная аденома с участками малигнизации — высокодифференцированной муцинозной аденокарциномы с прорастанием на отдельных участках всей стенки лоханки и вращением в прилежащую клетчатку. В биоптате рецидивной опухоли — в фиброзно-жировой ткани с прилежащей скелетной мышцей — очаги слизееобразующей аденокарциномы и отложение солей кальция. Диагноз первичной МА лоханки, с учетом отсутствия первичной опухоли другой локализации, подтвержден данными тщательного дообследования. В ткани опухоли выявлена мутация в 13-м экзоне гена *KRAS* Gly13Asp (38G>A); мутации гена *BRAF* не обнаружено. Опухоль Her2/neu. негативна (ИГХ и FISH); при фрагментарном анализе микросателлитная нестабильность опухолевой ДНК не выявлена, что расценено как MSS; PD-L1 менее 1% в клетках опухоли и микроокружения. Опухолевые клетки экспрессировали CK20, Villin, MuC 5AC, MuC 2; фокально — Cdx2. Экспрессия Vimentin, CD 10 отсутствовала. Ki67–70%, рис. 3.

По результатам гистологического и ИГХ-исследования, опухоль лоханки почки имеет строение вилезной слизееобразующей аденокарциномы кишечного типа G2 (рис. А, Б), прорастает стенку лоханки и врастает в жировую ткань, окружающую чашечки почки. В почке вне опухоли выявлена картина хронического пиелонефрита.

Диагноз аденокарциномы кишечного типа подтвержден с помощью ИГХ-исследования, при этом метастатический характер поражения исключен клинически. Опухолевые клетки имеют кишечный иммунофенотип: CK20+ (рис. В), Villin+ (рис. Д), MUC 5AC+ (рис. Е), MUC 2+ (рис. Ж), Cdx2± (рис. Г), Vimentin–, CD 10–. Индекс пролиферации Ki67 равен 70% опухолевых клеток (рис. 3). Дополнительно про-

ведены реакции с HER2, PD-L1, PD 1. Гиперэкспрессии HER 2 не выявлено. Реакция с PD-L1 и PD 1 отрицательна как в опухолевых, так и в иммунных клетках.

По данным УЗИ, перед третьим курсом размеры мягкотканного образования области спины справа, исходящего из межреберного промежутка, размером 5,2 × 2,2 × 4,0 см. РЭА 19,70 нг/мл. Лечение продолжено в прежнем режиме (mFOLFOX + бевацизумаб). При контроле после четырех курсов — стабилизация болезни. Образование в мягких тканях спины в размерах не изменилось. Отмечалось клиническое улучшение в виде визуального уменьшения размеров образования, но, по данным УЗИ, эффект был обусловлен уменьшением отека окружающих тканей, а не солидного компонента (5,0 × 4,0 см). После пяти курсов бевацизумаб был отменен из-за значимой неконтролируемой протеинурии. РЭА снизился до 14,24 нг/мл перед восьмым курсом. Всего проведено восемь курсов.

При контрольном осмотре — отрицательная динамика. Возник нарастающий болевой синдром. По данным УЗИ, — увеличение размеров мягкотканного образования до 5,5 × 3,5 × 6,0 см, вероятно инвазия диафрагмы. При КТ — увеличение количества и размеров узлов костальной, медиастанальной и базальной плевры справа от 1 до 4 см; на междолевой — от 0,5 до 3,0 см (ранее 0,5–2,0 см). Увеличилась толщина заднекостальной плевры (область заднего синуса) с 1,3 до 1,8 см; опухолевая инфильтрация распространяется через 11-е межреберье в мягкие ткани спины, размер опухолевого инфильтрата увеличился с 4 до 5 см в поперечнике. Плеврит справа слоем до 3 см (рис. 4). Увеличение РЭА до 22,40 нг/мл.

Принято решение сменить режим химиотерапии на FOLFIRI. После двух курсов введение бевацизумаба возобновили, так как степень протеинурии снизилась (белок в суточной моче менее 1,0 г) и перестала быть лимитирующим фактором. При контроле после двух курсов полностью регрессировал



Рисунок 4. КТ после восьми курсов химиотерапии первой линии. Опухолевый инфильтрат распространяется через 11-е межреберье в мягкие ткани спины; увеличение его размеров с 4 до 5 см в поперечнике.

болевой синдром, уровень РЭА снизился до 16,15 нг/мл; по данным УЗИ, отмечено уменьшение размера узла до 5,3 × 3,4 × 4,0 см (до начала второй линии — 5,5 × 3,5 × 6,0 см). После трех курсов — дальнейшее снижение РЭА до 13,54 нг/мл. Всего проведено четыре курса FOLFIRI + бевацизумаб. В дальнейшем больной выбыл из наблюдения в связи со сменой места жительства.

Обсуждение

Если при крайне редко встречающейся болезни применим этот термин, то представленный случай можно расценить как относительно типичный. Мужчина 38 (обычно старше 60) лет, европеец (в преобладающем большинстве случаев — азиаты; возможно, отсюда плохая прослеженность отдаленных результатов), имел многолетний анамнез мочекаменной болезни и гидронефроз.

Согласно имеющейся теории патогенеза, фоновой патологией у нашего больного была кишечная метаплазия эпителия почечной лоханки (см. гистологическое исследование). Провоцирующими или пусковыми факторами послужили ее длительное механическое раздражение (конкременты, гидронефроз) и сопутствующая хроническая инфекция. Возможно, роль сыграли пиелолитотомия и уретролитотрепия. Болезнь манифестировала болью в поясничной области и гематурией, интерпретация которых была затруднена с учетом анамнеза. При МРТ была картина

объемного новообразования; последующая биопсия при нефроскопии выявила злокачественную слизеобразующую опухоль кишечного типа. Окончательный диагноз был установлен при морфологическом исследовании после нефрэктомии. В послеоперационном периоде лекарственное и лучевое лечение не проводилось в связи с отсутствием доказательств их эффективности. При гистологическом исследовании — типичная картина муцинозной аденокарциномы кишечного типа с наличием мутации KRAS и отсутствием мутации BRAF, MSS. Проведенные обследования с высокой вероятностью позволили исключить метастатический характер новообразования.

Безрецидивный период составил 15 месяцев. Далее — прогрессирование болезни, не в зоне нефрэктомии, но в области выполненной ранее люмботомии справа по поводу гематомы — возможно, имплантационный метастаз с последующим местнодеструктивным характером роста. Исходя из этого, можно предположить, что целесообразно проводить послеоперационное лечение, в частности лучевой терапией при рТ3–4. Эту позицию поддерживают данные о гибели около 50 % больных в течение первых 2 лет после оперативного лечения [4], но эти результаты основаны на малом числе больных и были опубликованы в 2009 году.

Отдаленных метастазов не выявлено, но объем и характер рецидивной опухоли лимитировали возможности локального воздействия (метастазэктомии или лучевой терапии).

Оптимальные варианты лекарственной терапии при МА нестандартных локализаций (не рака яичников и толстой кишки) не разработаны. Существующая практика — применение режимов, рекомендуемых для терапии рака толстой кишки на основе оксалиплатина, иринотекана и фторпроизводных.

В частности, А. М. Tatli и соавт. [11] представили наблюдение

первичной МА мочевого пузыря. Поскольку иммуногистохимические характеристики опухоли были аналогичны таковым при раке толстой кишки, авторы применили химиотерапию в режиме FOLFOX-4 с последующей поддерживающей фазой капецитабином. Эффект лечения был расценен как частичная регрессия канцероматоза брюшины и асцита. При 10-месячной прослеженности прогрессирования болезни не было. О сходстве гистологических и иммуногистохимических характеристик МА почечной лоханки с МА других локализаций сообщал Н.-У. Lee и соавт. [10]. Авторы также предлагали рассмотреть режимы химиотерапии рака толстой кишки на основе оксалиплатина или иринотекана.

В нашем случае потенциальные мишени для таргетной и иммунотерапии отсутствовали, и, с учетом ограниченного выбора, лечение было начато с комбинации бевацизумаба с химиотерапией в режиме mFOLFOX6. Достигнута стабилизация болезни по критериям RECIST с умеренным снижением маркера; следует отметить клинический положительный эффект в виде значительного уменьшения болевого синдрома. Прогрессирование в виде продолженного роста метастатической опухоли отмечено довольно быстро (5 месяцев). Вторая линия FOLFIRI + бевацизумаб имела умеренную эффективность.

Таким образом, эффективность режимов, применяемых в лечении МА толстой кишки, относительно невысока. Возможно, стоит сосредоточиться на поиске молекулярно-генетических маркеров как мишеней для терапии метастатической формы МА редких локализаций.

Список литературы

1. Chen CC, Kuo CL, Lin MS, et al. Mucinous adenocarcinoma of renal pelvis: An analysis of 5 cases. *J Taiwan Urol Assoc.* 2007; 18: 219–24.
2. Kaur G, Naik VR, Rahman MN. Mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis associated with lithiasis and chronic gout. *Singapore Med J.* 2004; 45: 125–6. [PubMed]

3. Xambre L, Cerqueira M, Cardoso A, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis — Adicional case report. *Actas Urol Esp.* 2009; 33: 200–4. [PubMed]
4. Huang KH, Lee WC, Chang SC, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis: A case report *Journal of the Taiwan Urological Association.* 2004; 15: 75–7.
5. Patel KN, Patel NA, Gandhi SP. Presentation of mucinous adenocarcinoma of renal pelvis masquerading as gross hydronephrosis: A histopathological surprise. *South Asian J Cancer.* 2017; 6 (2) 78–84. DOI: 10.4103/2278–330X.208838. PMID: 28702413; PMCID: PMC 5506816.
6. Han DS, Yuk SM, Youn CS, et al. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the renal pelvis misdiagnosed as ureteropelvic junction stenosis with renal pelvis stone: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 2015; 13324. DOI: 10.1186/s12957–015–0739–7. PMID: 26612470; PMCID: PMC 4662030.
7. Abbas M, Kramer MW, Spieker T, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis with carcinoma in situ in the ureter. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute, Volume 26, Issue 1, 2014, Pages 51–54, ISSN 1110–0362*
8. Joseph LD, Krishnamoorthy S, Swaminathan R, et al. Mucinous Cystadenocarcinoma in a Horse Shoe Kidney Masquerading as Giant Hydronephrosis — A Case Report: Diagnostic Challenges, Lessons Learnt and Review of Literature. *J Clin Diagn Res.* 2016 Nov; 10 (11) PD 12-PD 14. DOI: 10.7860/JCDR/2016/22057.8834. PMID: 28050435; PMCID: PMC 5198388.
9. Zhang B-Y, Aguilar J, Yang M, et al. Mucinous metaplasia in urothelial tract may be the pre-cancerous lesion of mucinous adenocarcinoma: report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (1): 285–289.
10. Lee H-Y, Jang M-Y, Wu W-J, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis. *Urological Science* 2014 25: 65e-67.
11. Tatli AM, Uysal M, Goksu SS, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the bladder: complete response with FOLFOX-4 regimen. *Med Oncol* 2012; 29: 1935e7.
12. Ho CH, Lin WC, Pu YS, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of renal pelvis with carcinoembryonic antigen production. *Urology* 2008; 71: 984e7e8.
13. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci.* 100 (2009) 546–551.
14. Chand M, Rasheed S, Bhangui A, et al. Adjuvant chemotherapy improves overall survival after TME surgery in mucinous carcinoma of the rectum. *Eur. J. Surg. Oncol.* 40 (2014) 240–245.
15. Yonekawa M, Hoshida Y, Hanai J, et al. Catherized urine cytology of mucinous carcinoma arising in the renal pelvis — a case report. *Acta Cytol.* 44 (2000) 442–444.
16. Lai C, Teng X-D. Primary enteric-type mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis masquerading as cystic renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Pathology — Research and Practice, Volume 212, Issue 9, 2016, 842–848, ISSN 0344–0338, doi.org/10.1016/j.prp.2016.06.006.*
17. Kakkar N, Joshi K, Mandal AK. Mucinous adenocarcinoma of the renal pelvis — A case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 1997; 40: 393–5



Лечение и профилактика ладонно-подошвенной кожной реакции — дерматологического нежелательного эффекта регорафениба (обзор литературы)



Е. А. Шатохина



А. С. Круглова

Е. А. Шатохина, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
А. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе
П. Г. Носикова, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Treatment and prevention of hand-foot skin reaction — dermatological adverse effect of regorafenib (literature review)

E. A. Shatokhina, L. S. Kruglova, P. G. Nosikova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Регорафениб является препаратом противоопухолевой таргетной терапии, который представляет собой ингибитор многочисленных протеинкиназ, подавляющий онкогенез, ангиогенез, микроокружение и иммунную систему опухоли. Благодаря уникальному механизму действия регорафениб демонстрирует высокую эффективность при лечении различных опухолей. Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с регорафенибом и приводящим к снижению дозы или его отмене, является проявление кожной токсичности — ладонно-подошвенная кожная реакция. В обзоре собраны опубликованные данные, основанные на результатах исследований и опыте по управлению этим дерматологическим нежелательным явлением. Надлежащая осведомленность персонала и пациентов, мониторинг, профилактика и лечение необходимы для снижения частоты, продолжительности и тяжести связанной с регорафенибом ладонно-подошвенной кожной реакции. Определение оптимального алгоритма ведения пациентов с данным осложнением становится необходимой составляющей комплексного лечения пациентов, получающих противоопухолевую терапию регорафенибом, особенно учитывая тот факт, что ладонно-подошвенная кожная реакция является маркером ее эффективности.

Ключевые слова: таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, регорафениб, кожная токсичность, ладонно-подошвенная кожная реакция, пальмарно-плантарная эритродизестезия, поддерживающая онкодерматология.

Summary

Regorafenib is an agent of targeted cancer therapy, that is a multikinase inhibitor of angiogenesis, oncogenesis, microenvironment and tumor immune system. Due to the unique mechanism of action, regorafenib is highly effective in the treatment of various tumors. The most common adverse event associated with regorafenib, leading to a dose reduction or its cancellation, is a manifestation of skin toxicity — hand-foot skin reaction. The review compiles published data based on research and experience in managing this dermatological adverse event. Adequate staff and patient awareness, monitoring, prevention, and treatment are necessary to reduce the incidence, duration, and severity of hand-foot skin reaction associated with regorafenib. Determining the optimal management for patients with this complication becomes an essential component of the complex treatment of patients receiving regorafenib anti-tumor therapy, especially considering the fact that hand-foot skin reaction is a marker of its effectiveness.

Key words: target therapy, multikinase inhibitors, regorafenib, skin toxicity, hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia, supportive oncodermatology.

Введение

Регорафениб (Stivarga, Bayer Health Care Pharmaceuticals) является новым пероральным противоопухолевым мультикиназным ингибитором, который блокирует клеточные сигнальные пути, участвующие в образовании и прогрессировании опухоли — протеинкиназы, связанные с ангиогенезом (VEGFR 1–3 и TIE 2), онкогенезом (c-KIT и RET) и участвующие в поддержании микроокружения опухоли (PDGFR и FGFR), а также нарушает иммунную систему опухоли, ингибируя CSFR-1 — рецептор, необходимый для дифференцировки и набора опухолевых макрофагов [1,

2, 32, 33]. Регорафениб оказывает выраженный антиангиогенное и антипролиферативное воздействие и показан для:

- лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые ранее получали или которым не показаны стандартные опции лекарственной терапии;
- пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО), которые не могут быть удалены хирургическим путем и не отвечают на стандартную терапию [3–5];

- терапии печеночно-клеточного рака у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом.

Рекомендуемая доза регорафениба составляет 160 мг и принимается раз в день в течение 3 недель, после чего следует неделя перерыва. Этот 4-недельный период считается циклом лечения. Лечение следует продолжать до тех пор, пока не будет получен эффект или не возникнет неприемлемая токсичность. Следует отметить, что регорафениб метаболизируется CYP3A4 и UGT1A9, поэтому

Таблица 1

Модификации дозы регорафениба в зависимости от степени тяжести ЛПКР согласно общим терминологическим критериям неблагоприятных событий в. 4.03 Национального института рака (NCI, США) [8, 10, 12]

	I степень	II степень	III степень
ЛПКР (синдром пальмарно-плантарной эритродизестезии)	Минимальные изменения кожи или дерматит (эритема, отек или гиперкератоз) — нет боли	Кожные изменения (шелушение, пузыри, кровоточивость, отек или гиперкератоз) — боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженные изменения кожи (шелушение, пузыри, кровоточивость, отек или гиперкератоз) — боль, ограничивающая самообслуживание
Принципы модификации дозы регорафениба - Уровень дозы 0 (стандартная доза) = 160 мг перорально раз в день (4 × 40 мг таблетки) - Уровень дозы –1 = 120 мг перорально раз в день (таблетки 3 × 40 мг) - Уровень дозы –2 = 80 мг перорально раз в день (2 × 40 мг в таблетках) Пациенты, требующие снижения дозы на –2 уровень (т.е. до < 80 мг), должны прекратить терапию Если токсичность возвращается к 0–1 степени после снижения дозы, повторное повышение дозы разрешается по усмотрению врача	Не уменьшайте дозу и немедленно начните поддерживающее лечение	Первый эпизод: рассмотрите возможность снижения дозы на 1 уровень и примите немедленные меры по поддерживающему лечению (уровень дозы 1, 160 мг в день; уровень дозы –1, 120 мг в день; уровень дозы –2, 80 мг в день). Если улучшения нет, прервите терапию минимум на 7 дней, пока токсичность не достигнет 0–1 степени Нет улучшения в течение 7 дней или второй эпизод: прервите терапию, пока токсичность не достигнет уровня 0–1. При возобновлении лечения используйте сниженный уровень дозы Третий эпизод: прервите терапию, пока токсичность не достигнет уровня 0–1. При возобновлении лечения используйте препарат в уменьшенной дозе (минимум 80 мг в день) Четвертый эпизод: прекратите терапию	Первый эпизод: немедленное поддерживающее лечение, прервите терапию минимум на 7 дней, пока токсичность не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения уменьшите дозу на 1 уровень Второй эпизод: немедленное поддерживающее лечение, прервите терапию минимум на 7 дней, пока токсичность не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения уменьшите дозу на 1 уровень Третий эпизод: прекратите лечение

желательно избегать одновременно-го применения сильных индукторов и ингибиторов CYP3A4 [6].

Частота возникновения и клинические проявления ладонно-подошвенной кожной реакции

Эффективность регорафениба и поддерживающей терапии при его использовании основаны на данных международных рандомизированных исследований III фазы CORRECT у пациентов с мКРР, которые имели прогрессию после стандартной терапии, GRID — у пациентов с метастатическими и (или) неоперабельными ГИСО с прогрессией, несмотря на предшествующее лечение, а также исследования RESORCE у пациентов с печеночно-клеточным раком, которым уже проводилась терапия сорафенибом [7–10, 34]. Наиболее частой причиной изменения дозы были нежелательные явления (НЯ): 67 % пациентов с регорафенибом испытывали различные нежелательные явления, что приводило к модификации дозы.

В исследовании CORRECT наиболее распространенными НЯ, связанными с регорафенибом, были ладонно-подошвенная кожная реакция (ЛПКР) — 47 % пациентов (из которых у 17 % 3-я степень), утомляемость — 47 % (все степени, из них

у 9 % 3-я степень; у менее 1 % 4-я степень), гипертония — 28 % (все степени, у 7 % из них 3-я степень) [7–9].

В исследовании GRID НЯ были зарегистрированы у 98,5 % пациентов, получавших регорафениб, наиболее распространенными из которых были ЛПКР — 56,1 % (все степени; у 19,7 % 3-я степень), гипертония — 48,5 % (из них у 22,7 % 3-я степень и у 0,8 % — 4-я), диарея — 40,2 % (все степени, из них у 5,3 % 3-я степень) и утомляемость — 38,6 % (все степени, из них у 2,3 % 3-я степень).

В исследовании RESORCE наиболее распространенными НЯ, связанными с регорафенибом, были ЛПКР — 53 % пациентов (из которых у 13 % 3-я степень), диарея — 41 % пациентов (из которых 3-я степень у 3 %), утомляемость — 40 % пациентов (из которых 3-я степень у 9 %), гипертония — 31 (из них у 15 % 3-й степени и у менее 1 % 4-й степени тяжести) [7–9, 34].

Опыт, накопленный на сегодняшний день, показывает, что регорафениб может обеспечивать выживаемость у пациентов с мКРР, ГИСО или ГЦР, но и НЯ имеют достаточную частоту проявлений и могут потребовать изменения дозы [8–11]. В то время как другие НЯ (например, тошнота и анорексия) также возникают, они не оказывают влияния на качество жизни пациентов в той

степени, в которой на это влияют основные НЯ, ведущим из которых является ЛПКР. Развитие данной кожной реакции может потребовать пересмотра дозы препарата и даже тактики ведения, поэтому знания о данном дерматологическом побочном эффекте, профилактика, активный мониторинг и лечение ЛПКР могут помочь достичь лучшей переносимости и оптимизировать результаты лечения.

Ладонно-подошвенная кожная реакция согласно версии 4.03 общих терминологических критериев неблагоприятных событий (CTCAE) имеет три степени тяжести и определяется как синдром пальмарно-плантарной эритродизестезии (табл. 1) [12].

ЛПКР характеризуется локализованными гиперкератотическими поражениями, которые могут быть окружены эритематозными участками кожи. Наиболее часто поражены участки кожи, подвергающиеся наибольшему давлению или сгибанию, такие как ладони, кончики пальцев рук, подошвенная поверхность стоп и пальцы ног [13]. ЛПКР обычно возникает рано (в течение 4 недель после начала лечения регорафенибом, чаще всего в течение первых 2 недель) [13–15] и может негативно влиять на физическое самочувствие, психологическое состояние и социальную адаптацию [16].

Профилактика и лечение ЛПКР

Как и в случае со многими другими НЯ, раннее выявление и быстрое начало лечения могут уменьшить тяжесть и продолжительность ЛПКР [13, 14]. Тщательный мониторинг имеет решающее значение: в течение первых двух циклов лечения рекомендуется еженедельно осматривать кожные покровы и опрашивать пациентов с целью выявления даже легких проявлений ЛПКР; начиная с третьего цикла мониторинг осуществляется каждые 4 недели. Важно мотивировать самих пациентов и лиц, осуществляющих уход, следить за возможными симптомами ЛПКР и поддерживать связь между пациентом и медицинским работником, чтобы диагностировать ЛПКР на самой ранней стадии ее развития.

Профилактические меры могут снизить вероятность развития и степень тяжести ЛПКР. Перед началом лечения следует провести осмотр кожных покровов всего тела для выявления любых изменений, при наличии повреждений, мозолей раздражения должны быть по возможности заживлены и (или) смягчены [13]. Важно, чтобы пациенты понимали, какие действия предпринять дома, чтобы предотвратить ЛПКР:

- следует избегать давления на кожу и ее трения;
- избегать травматической активности, чтобы минимизировать нагрузку на кожу;
- чувствительные к давлению участки на ногах могут быть защищены хлопковыми носками, удобной, при этом хорошо облегающей обувью с амортизирующей подошвой и мягкими стельками;
- перчатки с мягкой подкладкой следует надевать при использовании инструментов, которые могут повредить кожу рук;
- эффективное использование кремов и увлажняющих средств может помочь сохранить целостность кожи;
- при наличии омовололостей следует провести аппаратный педикюр;
- мыло, дезинфицирующие средства для рук, содержащие спирт,

горячая вода могут высушить кожу, поэтому и их следует избегать (табл. 2) [8, 10, 13, 14, 17].

Если ЛПКР не выявлена на ранних стадиях и активно прогрессирует, сопровождается болью, то может потребоваться изменение дозы, что обычно приводит к быстрому облегчению симптомов (в течение 1–2 недель) [13, 14]. Протоколы исследований регорафениба содержат подробную информацию о соответствующих модификациях дозы при необходимости (табл. 1) [8, 10]. Надо отметить, что рекомендации по лечению ЛПКР в данных крупных исследованиях (CORRECT, GRID, RESORCE), с дерматологической точки зрения, недостаточно информативны, в большей степени борьба с кожной токсичностью основана на редукции дозы регорафениба. В большинстве статей даны рекомендации по ведению ЛПКР, связанной с регорафенибом, которые получены в рамках изучения различных проявлений токсичности, не только кожной

Таблица 2
Профилактика ЛПКР [8, 10, 13, 14, 17]

	Рекомендации
Общие принципы профилактики НЯ	• Подчеркните важность общения между пациентами и медицинским персоналом • Обратите внимание пациента на то, что раннее выявление и терапевтическое вмешательство (где это уместно) могут уменьшить тяжесть нежелательных явлений и снизить вероятность того, что потребуются модификация дозы регорафениба • Посоветуйте пациентам вести дневник своего физического состояния, чтобы не забыть об изменениях между визитами
Профилактика ЛПКР	До лечения • Проведите обследование кожи всего тела • Смягчите и удалите гиперкератоз (в том числе мозоли) до лечения Мониторинг • Активно контролируйте каждую неделю в течение первых двух циклов, а затем каждые 4 недели после третьего цикла Рекомендации пациентам Избегайте: • горячей воды; • спиртосодержащих мыл и (или) дезинфицирующих средств, одежды или действий, которые могут вызвать трение; • травм Уход: • поддерживайте увлажненность кожи — используйте жирные, липидовосполняющие крем и мазь; • надевайте хлопчатобумажные носки и перчатки на ночь, чтобы избежать повреждения; • носите удобную, при этом хорошо облегающую обувь с амортизирующей подошвой и мягкими стельками; • охлаждайте кожу холодными компрессами так часто, как это необходимо, но периодически, не постоянно; • защищайте поврежденные участки кожи

[18–22], или рекомендации по лечению ЛПКР, связанной со всеми таргетными препаратами, используемыми при лечении колоректального рака [23, 24].

В целом существует мало качественных данных рандомизированных клинических исследований в поддержку определенных методов лечения ЛПКР, связанных с любым ингибитором, при этом большинство рекомендаций основаны на опыте и мнении экспертов и перечислены на отдельных случаях или на небольших группах пациентов, получающих другие ингибиторы (наиболее часто сорафениб). Большинство из этих вариантов лечения ЛПКР включают местное применение кортикостероидов, кератолитиков, увлажняющих средств. Наиболее структурированные, в зависимости от тяжести кожных проявлений, методы лечения ЛПКР, вызванная мультикиназными ингибиторами, разрешается или эффективно контролируется.

Таблица 3
Лечение ЛПКР

Источник	I степень	II степень	III степень
Исследования CORRECT, GRID, RESORCE [8, 10, 34]	Частое применение смягчающих средств и кремов для поддержания увлажненности, предотвращения трещин и облегчения симптомов	Клобетазол (мазь 0,05%) для эритематозных очагов два раза в день Актуальные анальгетики для снятия боли (например, крем лидокаина или пероральные болеутоляющие средства) Салициловая кислота (6%)	Местная терапия для облегчения симптомов; сочетание крема кортизона и местного антибиотика
[25–28]	Мочевина (крем 2–10%); крем с молочной и гликолевой кислотами три раза в день Антиоксидантная гель-пленка три раза в день Салициловая мазь (2%) два раза в день Пантенол (5%, 9%) два раза в день Тиоктовая кислота 600 мг в день	Гидрокортизона-17-бутират два раза в день Клобетазона бутират (мазь 0,05% или крем 0,05%) 1–2 раза в день Флуметазона пивалат (мазь или крем; 1 г крема или мази — 0,0002 г флуметазона пивалата) Тиоктовая кислота 600 мг в день	Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и [или] антимикотический компонент): бетаметазон + фузидовая кислота два раза в день Гидрокортизон + неомицин + натамицин два раза в день Местные антибактериальные средства — эритромициновая мазь (10000 ЕД в 1 г) два раза в день Кортикостероид в комбинациях: бетаметазон + кальципотриол два раза в день Местный анестетик — лидокаин (гель 5%, 1–2 г) два раза в день

Закключение

Мультикиназный ингибитор регорафениб доказал свою эффективность при применении у пациентов с колоректальным раком, гастроинтестинальными стромальными опухолями и гепатоцеллюлярной карциномой, что отразилось на увеличении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания, но использование данного высокоэффективного препарата, по данным клинических исследований и практическому опыту, сопровождается высоким риском развития дерматологической токсичности в виде ладонно-подошвенной кожной реакции.

ЛПКР является основным побочным эффектом и других мультикиназных ингибиторов и значительно ухудшает качество жизни пациентов, получающих препараты из данной группы. Однако кожная токсичность имеет корреляционную связь с клиническим исходом заболевания, в том числе доказана связь между противоопухолевой эффективностью регорафениба и развитием ЛПКР. Пациенты с метастатическим колоректальным раком, получавшие регорафениб с тяжелой степенью ЛПКР, показали лучшую общую выживаемость, чем пациенты без тяжелых проявлений ЛПКР, поэтому ее тяжесть определена как возможный ранний маркер эффективности регорафениба у пациентов с mCRC [29], что также было отме-

чено в исследовании регорафениба у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [30]. Кроме того, генетические варианты в сигнальном пути CCL5 / CCR5 могут служить прогностическими маркерами тяжелой ладонно-подошвенной кожной реакции у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получающих терапию регорафенибом, и соответственно его клинической эффективности [31].

Таким образом, развитие ЛПКР можно рассматривать как прогностически благоприятный критерий основного лечения, а методы ее профилактики и лечения должны являться неотъемлемой частью эффективной терапии онкологических заболеваний. Как медицинский персонал, так и пациенты должны знать о риске развития ЛПКР, принимать надлежащие профилактические меры, распознавать ранние симптомы и вовремя начинать поддерживающее дерматологическое лечение, по возможности не допуская редукции дозы основного препарата. Рекомендации основаны на опыте и экспертных оценках авторов при отсутствии рандомизированных клинических испытаний специфических симптоматических методов лечения. Необходимы клинические исследования, которые предназначены для оценки лечения ЛПКР и других токсических воздействий на кожу, связанных с мультикиназными ингибиторами, к группе которых относится регорафениб.

Конфликт интересов: Публикация при поддержке АО «Байер».

Conflict of interests: Publication with the support of Bayer.

Список литературы

1. Wilhelm S. M., Dumas J., Adnane L. et al. Regorafenib (BAY73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129:245–255. DOI: 10.1002/ijc.25864.
2. Mross K., Frost A., Steinbild S., Hedbm S. et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2658–2667. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1900.
3. European Medicines Agency (2013) Summary of opinion (initial authorisation): Stivarga regorafenib. EMA, London.
4. US Food and Drug Administration (2012) Drugs: regorafenib. www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm321378.htm. Accessed 17 Sept 2013.
5. US Food and Drug Administration (2013) FDA news release: FDA approves Stivarga for advanced gastrointestinal stromal tumors. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm340958.htm. Accessed 17 Sept 2013.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата Стиварга (Stivarga) www.rlsnet.ru/tn_index_id_87761.
7. ClinicalTrials.gov (2013) Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy. clinicaltrials.gov/show/NCT01103323. Accessed 17 Sept 2013.
8. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
9. ClinicalTrials.gov (2013) Study of regorafenib as a 3rd-line of beyond treatment for gastrointestinal stromal tumors (GIST) (GRID). clinicaltrials.gov/show/NCT01271712. Accessed 17 Sept 2013.
10. Demetri G. D., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international,

- multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
11. ClinicalTrials.gov (2013) Regorafenib in subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONSIGN). clinicaltrials.gov/show/NCT01538680. Accessed 17 Sept 2013.
 12. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (2009). National Institute of Health, National Cancer Institute 4 (03).
 13. Wood L.S., Lemont H., Jatoi A. et al. Practical considerations in the management of hand-foot skin reaction caused by multikinase inhibitors. *Commun Oncol* 2010; 7: 23–29. DOI: 10.1016/S1548-5315(11)70385-0.
 14. De Wit M., Boers-Doets C.B., Saettini A. et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014; 22: 837–846. DOI: 10.1007/s00520-013-2085-z.
 15. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A.F. et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 34): 467. DOI: 10.1200/jco.2013.31.4_suppl.467.
 16. Aklilu M., Anderson R.T., Keating K.N., O'Leary J.J. Patient interviews on hand-foot syndrome: symptom assessment and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): 20713.
 17. Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Профилактика ладонно-подошвенного синдрома — кожной токсической реакции таргетной терапии больных онкологического профиля. *Кремлевская медицина* 2018; 1: 79–83.
 18. Grothey A., George S., Van Cutsem E. et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist* 2014; 19: 669–680. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0059.
 19. Mitchell J., Khoukatz T., McNeal D., Brent L. Adverse event management strategies: optimizing treatment with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18 (2): E19–E25. DOI: 10.1188/14.CJON.E19-E25.
 20. Khan G., Moss R.A., Braith F., Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorectal cancer: implications for optimal patient management. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 93–103. DOI: 10.2147/CMAR.S52217.
 21. Chan S.L., Ma B.B. An update on the safety and efficacy of regorafenib in the treatment of solid cancers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1607–1614. DOI: 10.1517/17425255.2014.970169.
 22. Sastre J., Argiles G., Benavides M. et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 942–953. DOI: 10.1007/s12094-014-1212-8.
 23. Urban C., Anadkat M.J. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 319–327. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.033.
 24. Belum V.R., Cercek A., Sanz-Motilva V., Lacouture M.E. Dermatologic adverse events to targeted therapies in lower GI cancers: clinical presentation and management. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14: 389–404. DOI: 10.1007/s11864-013-0254-4.
 25. Практические рекомендации по поддерживающей терапии rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf.
 26. Румянцев П.О., Волкова М.И., Подвизников С.О. и др. Управление токсичностью ингибиторов ангиогенеза: резолюция совета экспертов. *Эндокринная хирургия* 2017; 11(3): 157–163.
 27. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Шушов О.А. Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома — токсической кожной реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мультикиназными ингибиторами. *Эндокринная хирургия*. 2018; 12 (3): 140–149.
 28. Shatokhina E., Kruglova L., Shuhov O. Clinical assessment of the effectiveness of treatment for hand-foot skin reaction, caused by the targeted antitumor therapy with multikinase inhibitors of angiogenesis. *Supportive Care in Cancer*, 2019; 27 (1): 254–255.
 29. Kobayashi K., Kawakami K., Yokokawa T. et al. Association of Hand-Foot Skin Reaction with Regorafenib Efficacy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology*. 2019; 96 (4): 200–206. DOI: 10.1159/000495989.
 30. Bruix J., Merle P., Granito A. et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36 (4): 412–412. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.412.
 31. Suenaga M., Schirripa M., Cao S. et al. Gene Polymorphisms in the CCL5/CCR5 Pathway as a Genetic Biomarker for Outcome and Hand-Foot Skin Reaction in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Regorafenib. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17 (2): e395–414. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.02.010.
 32. Matsushima H. et al. *Cell*. 1991; 65 (4): 701–713.
 33. Abou-Elkacem L. et al. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12 (7): 1322–1331.
 34. Bruix J. et al. *Lancet*. 2017; 389 (10064): 56–66.

Для цитирования. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Носикова П.Г. Лечение и профилактика ладонно-подошвенной кожной реакции — дерматологического нежелательного эффекта регорафениба (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — С. 28 (403). — С. 57–61



В России зарегистрирован препарат для лечения раннего HER2-положительного рака молочной железы

Компания «Рош» сообщает о регистрации в России нового показания к применению трастузумаба эмтанзина (Кадсила). Препарат может быть назначен в качестве адъювантной терапии пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии таксаном и трастузумабом. Обновленная инструкция по применению трастузумаба эмтанзина одобрена Минздравом России и опубликована на портале Госреестра лекарственных средств.

Новое показание основано на результатах исследования III фазы KATHERINE, которое показало, что трастузумаб эмтанзин на 50% снижает риск рецидива инвазивной злокачественной опухоли молочной железы или смерти от любой причины по сравнению с адъювантной терапией трастузумабом у пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы с инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии таксаном и трастузумабом. По данным 3-летнего наблюдения, у 88,3% пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, не было рецидива рака молочной железы по сравнению с 77,0% пациентов, получавших трастузумаб. Абсолютное улучшение составило 11,3%. Прогноз у пациентов, имеющих остаточную опухоль после проведенной неoadъювантной терапии, хуже, чем у пациентов, достигших полного патоморфоза.

«Одобрение нового показания к применению трастузумаба эмтанзина — это значительный прогресс в лечении HER2-положительного рака молочной железы в России,—

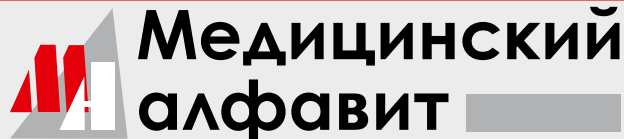
подчеркнула Екатерина Фадеева, медицинский директор АО «Рош-Москва». — Снижая риск рецидивов заболевания, врачи приближаются к заветной цели: добиться излечения для каждой пациентки с ранней стадией рака молочной железы».

Повышение шансов на излечение является главной задачей в терапии раннего HER2-положительного рака молочной железы, которая может включать применение лекарственной терапии до и после операционного вмешательства. Несмотря на достигнутый прогресс, у многих пациентов наблюдаются рецидивы заболевания в долгосрочной перспективе. Неoadъювантную терапию проводят перед хирургическим вмешательством с целью уменьшения опухолевой массы и улучшения отдаленных результатов лечения и оценки чувствительности опухоли к проводимому лечению. Адъювантная терапия проводится после операции и направлена на устранение оставшихся в организме опухолевых клеток, снижая тем самым риск рецидива онкологического заболевания.

Трастузумаб эмтанзин — это конъюгат моноклонального тела трастузумаб с химиопрепаратом эмтанзин, разработанный для доставки химиопрепарата непосредственно в HER2-положительные опухолевые клетки, потенциально ограничивая повреждение здоровых тканей. Препарат впервые зарегистрирован в России в 2015 году для применения в лечении HER2-положительного метастатического рака молочной железы.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (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**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 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**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

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

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.

Стиварга®
(регорафениб) таблетки



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с мКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: — Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); — Неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; — Печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** — Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. — Детский возраст до 18 лет. — Беременность и период грудного вскармливания. — Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью). — Терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). — Совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: — при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; — при наличии факторов риска кровотечения; а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; — при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-

подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, алоpecia, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гиподифосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

* Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 27.06.2019. Производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303–312.

МКРР — метастатический колоректальный рак.

Для специалистов здравоохранения.

Реклама
L.RU.MKT.01.2018.0721

12-14 НОЯБРЯ 2019
МОСКВА • КРОКУС ЭКСПО



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2019

WWW.ROSONCOWEB.RU