

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Современная Онкология

2019

Том 21, №2

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2019

vol. 21, No. 2

20 лет
журналу



MEDIAMEDICA

Современная Онкология

con-med.ru

том 21
№2
2019

«Современная онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии.
Год основания журнала – 1999.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

- Поддубная Ирина Владимировна**, академик РАН, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- Стилиди Иван Сократович**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- Важенин Андрей Владимирович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
- Горбунова Вера Андреевна**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- Дворниченко Виктория Владимировна**, д. м. н., профессор, Иркутская медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия
- Жордания Кирилл Иосифович**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- Алиев Мамед Джавадович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
- Гарин Август Михайлович**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- Давыдов Михаил Иванович**, академик РАН, д. м. н., профессор, Ассоциация онкологов России, Москва, Россия
- Каприн Андрей Дмитриевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия
- Кушлинский Николай Евгеньевич**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия
- Тюляндин Сергей Алексеевич**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

- Комарова Людмила Егоровна**, д. б. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- Подвязников Сергей Олегович**, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

- Кадагидзе Заира Григорьевна**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- Лазарев Александр Федорович**, д. м. н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия
- Моисеенко Владимир Михайлович**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия
- Поляков Владимир Георгиевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
- Хасанов Рустем Шамильевич**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

- Ван де Вельде Корнелис**, профессор, Университетский медицинский центр, Лейден, Голландия
- Галламины Андреа**, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккасанды, Ницца, Франция
- Диль Волкер**, профессор, Университет Кельна, Кельн, Германия
- Драйлинг Мартин**, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия
- Кавалли Франко**, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария
- Куфье Бертран**, профессор, Гематологическая клиника больничного центра Южного Лиона, Лион, Франция
- Лломбарт Антонио**, профессор, Онкологическая клиника больницы Арнау де Виланова, Валенсия, Испания
- Энгерт Андреас**, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964
Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ИП Хабиб О.Н.

Адрес издателя: 119421, Москва, ул. Новаторов, 36, 3, 496

Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственного-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция
Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научный редактор:
М.Б. Капелович

Литературные редакторы-корректоры:
М.Э. Витвицкая, Э.А. Богданова
Дизайн и верстка:
Д.А. Антонова

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Россия, Москва, Жуков проезд, 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
Директор по рекламе:
Н.М. Сурова
Менеджер по рекламе:
Т.А. Романовская
Подписка:
subscribe@con-med.ru
+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine. This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology. Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

EDITOR-IN-CHIEF

Irina V. Poddubnaya

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARIES

Ludmila E. Komarova,

Dr. Sci. (Biol.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Ivan S. Stilidi,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Vera A. Gorbunova,

M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Victoria V. Dvornichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya,

M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze,

M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexander F. Lazarev,

M.D., Ph.D., Professor, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Vladimir M. Moiseenko,

M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Vladimir G. Polyakov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

EDITORIAL COUNCIL

• **Mamed D. Aliev**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

• **Avgust M. Garin**, M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

• **Mikhail I. Davydov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Association of Oncologists, Moscow, Russia

• **Andrey D. Kaprin**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

• **Nikolay E. Kushlinski**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

• **Sergey A. Tyulyandin**, M.D., Ph.D., Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

• **Cornelis Van de Velde**, M.D., Ph.D., Professor, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

• **Andrea Gallamini**, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer Center, Nice, France

• **Volker Diehl**, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University of Cologne, Cologne, Germany

• **Martin Dreyling**, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University of Munich, Munich, Germany

• **Franco Cavalli**, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

• **Bertrand Coiffier**, M.D., Professor, Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Benite, France

• **Antonio Llombart**, M.D., Professor, Department of Oncology, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

• **Andreas Engert**, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Habib O.N.

Publisher address: 36c3-496, Novatorov st., Moscow, Russia

Printing House: 21, Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 5000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address: 31c4, Novoslobodskaya st.,

Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Site: orscience.ru

E-mail: or@hpm.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Margarita B. Kapelovich

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,

Zoryana A. Bogdanova

Design and layout:

Darya A. Antonova

MMA "MediaMedica"

Address: 19, Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address:

P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services Manager:

Tatyana A. Romanovskaya

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты)Е.Л. Чойнзон, Л.Д. Жуйкова, О.А. Ананина,
И.Н. Одинцова, Л.В. Пикалова

Обзор

**Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак:
новые возможности и перспективы терапии**Д.Т. Абдурахманов, В.В. Бредер, Л.В. Болотина,
В.Ю. Косырев, Б.М. Медведева, В.В. Петкау

Оригинальная статья

**Потенциал использования эрибулина при метастатическом
поражении головного мозга у больных раком молочной железы:
научные предпосылки и российский клинический опыт**И.В. Колядина, И.С. Булавина, В.В. Петкау, Н.В. Страхова,
В.А. Горбунова, Е.И. Коваленко, Л.В. Манзюк, Е.В. Артамонова,
Л.Г. Жукова, Л.В. Болотина, И.П. Ганьшина,
Т.Ю. Семиглазова, А.Г. Манихас, Н.А. Раевская и др.

Обзор

**Успешный опыт сочетанной иммунохимиотерапии
при рефрактерном течении первичной кожной периферической
Т-клеточной лимфомы неспецифицированной**Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко, И.Э. Белоусова,
Л.Г. Бабичева, Д.Д. Калашникова, И.В. Поддубная

Оригинальная статья

**Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического
лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса
и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность**

А.В. Рудакова, В.В. Стругов

Обзор

Применение регорафениба при колоректальном раке

М.И. Секачева, Н.Н. Багмет, А.А. Гурьянова, Д.О. Аль Раши

Обзор

**Ведение больных с герминогенными опухолями яичника
I стадии**И.В. Нечушкина, В.М. Нечушкина, Е.И. Бойченко,
Н.А. Сусулева

Оригинальная статья

**Современная ультразвуковая диагностика
при местно-распространенном раке шейки матки**Д.Л. Оводенко, Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, М.С. Пирогова,
А.А. Серегин, Ю.С. Голицына, Л.А. Ашрафян

Оригинальная статья

**Значимость эндосонографии в диагностике опухолевой
и предопухолевой патологии гортани, ротоглотки
и гортаноглотки**Г.Ф. Аллахвердиева, Г.Т. Синюкова, О.А. Малихова,
А.О. Туманян, Л.В. Черкес, Е.А. Гудилина, Т.Ю. Данзанова,
В.В. Опекунова

Клинический случай

**Эффективное применение эндоскопической вакуумной системы
в комплексном лечении больного с дефектом абдоминального
сегмента пищевода после гастрэктомии**О.Б. Абу-Хайдар, А.С. Водолев, С.С. Пирогов, В.М. Хомяков,
А.Б. Рябов

Оригинальная статья

**Качество жизни и психологический статус лиц,
в детстве излеченных от злокачественных новообразований
торакоабдоминальной локализации**С.Н. Михайлова, О.В. Сачук, Е.Н. Сухановская, Т.Т. Валиев,
А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, Р.И. Пименов, А.А. Малахова,
Е.С. Бабий

Оригинальная статья

**Лазерное облучение крови как метод профилактики
оральных мукозитов**

Л.И. Гусев, Д.А. Притыко, Е.Н. Лукаш, Н.М. Иванова, Е.Ю. Сергеев

CLINICAL ONCOLOGY

Original Article

6

Lung cancer in the Tomsk region (epidemiological aspects)Evgeny L. Choyzonov, Lilia D. Zhukova, Olga A. Ananina,
Irina N. Odintsova, Lidia V. Pikalova

Review

10

**Unresectable hepatocellular carcinoma: new opportunities
and prospects for therapy**Dzhamal T. Abdurakhmanov, Valerii V. Breder, Larisa V. Bolotina,
Vladislav Iu. Kosyrev, Bela M. Medvedeva,
Vladislav V. Petkau

Original Article

17

**The potential of using eribulin in patients with breast cancer,
associated with brain metastasis: the scientific background
and the Russian clinical experience**Irina V. Kolyadina, Irina S. Bulavina, Vladislav V. Petkau,
Natalia V. Strakhova, Vera A. Gorbunova, Elena I. Kovalenko,
Liudmila V. Manziuk, Elena V. Artamonova, Liudmila G. Zhukova,
Larisa V. Bolotina, Inna P. Gan'shina, Tatiana Iu. Semiglazova et al.

Review

25

**Successful experience of combined immunochemotherapy
at refractory course of primary cutaneous peripheral T-cell
lymphoma, unspecified**Lilija G. Gorenkova, Sergei K. Kravchenko, Irena E. Belousova,
Lali G. Babicheva, Daria D. Kalashnikova, Irina V. Poddubnaya

Original Article

29

**The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory
chronic lymphocytic leukemia with a combination
of venetoclax and rituximab**

Alla V. Rudakova, Vladimir V. Strugov

Review

33

The use of regorafenib in colorectal cancerMarina I. Sekacheva, Nikolai N. Bagmet, Anastasia A. Guryanova,
Diana O. Al' Rashi

Review

37

**Management of the patients with stage I germ cell ovarian
tumors**Innesa V. Nechushkina, Valentina M. Nechushkina,
Elena I. Boychenko, Natalia A. Susuleva

Original Article

40

Modern ultrasound diagnostics for locally advanced cervical cancerDmitry L. Ovodenko, Grigory N. Khabas, Anna S. Makarova,
Mariya S. Pirogova, Alexandr A. Seregin, Yulia S. Golitsyna,
Lev A. Ashrafyan

Original Article

46

**Relevance of endosonography in diagnosis of tumor and pretumor
pathology of the larynx, oropharynx and laryngopharynx**Goncha F. Allahverdieva, Galina T. Sinyukova, Olga A. Malikhova,
Armen O. Tumanian, Leonid V. Cherkes, Elena A. Gudilina,
Tatiana Yu. Danzanova, Viktoriia V. Opekunova

Clinical Case

51

**Effective use of the endoscopic vacuum system
in the comprehensive treatment of a patient with a defect
in the abdominal segment of the esophagus after gastrectomy**Omar B. Abu-Khaidar, Aleksandr S. Vodoleev, Sergei S. Pirogov,
Vladimir M. Khomiakov, Andrei B. Riabov

Original Article

55

**Quality of life and psychological status of thoracic and abdominal
pediatric cancer survivors**Svetlana N. Mikhailova, Olga V. Sachuk, Elena N. Sukhanovskaya,
Timur T. Valiev, Anatolii P. Kazantsev, Marina V. Rubanskaya,
Roman I. Pimenov, Alina A. Malakhova, Ekaterina S. Babij

Original Article

62

**Laser irradiation of blood as a method of prevention
of oral mucositis**Leonid I. Gusev, Denis A. Pritiko, Elena N. Lukash,
Nadezhda M. Ivanova, Elena Y. Sergeenko

Оригинальная статья

Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты)

Е.Л. Чойнзон^{1,2}, Л.Д. Жуйкова¹, О.А. Ананина¹, И.Н. Одинцова², Л.В. Пикалова³¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;³ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

✉ ananina.olga@bk.ru

Аннотация

Цель. Изучить заболеваемость и смертность от рака легкого (РЛ) в Томской области с оценкой экономического ущерба.**Материалы и методы.** Использованы данные канцер-регистра ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и Федеральной службы государственной статистики о численности населения за 2007–2017 гг. Проведен анализ экстенсивных, интенсивных и стандартизованных показателей.**Результаты.** РЛ в структуре онкологической заболеваемости населения Томской области в 2017 г. занимал 4-е место (10,4%, Российская Федерация – 10,1%): первую ранговую позицию среди мужчин (17,0%), 6-ю (4,7%) – среди женщин. Заболеваемость РЛ (стандартизованный показатель – 29,5±1,3 на 100 тыс. населения) в динамике уменьшилась на 19,6% ($p=0,0149$): у мужчин снизилась ($p=0,0006$), у женщин – значимо не изменилась. В 2017 г. риск развития РЛ в течение жизни при условии отсутствия всех причин смерти в области был выше, чем в среднем по стране, для мужчин – 7,3% и женщин – 1,5%. В структуре онкологической смертности (оба пола) РЛ лидировал (18,9%): у мужчин занимал 1-е место (28,1%), у женщин – 4-е (8,0%). Выше смертность регистрировалась у мужчин (55,6) со снижением годовых показателей ($p=0,0012$), ниже (6,0) – у женщин, без значимых изменений в динамике. Общие потери (2016 г.) утраченного жизненного потенциала у мужчин составили 8,4 тыс., у женщин – 2,5 тыс. человеко-лет. Экономический ущерб в виде условно непроизведенного национального дохода растет и в 2016 г. составил 263,7 млн руб.**Заключение.** Эпидемиологический анализ РЛ в Томской области указывает на актуальность совершенствования противоопухолевой борьбы с разработкой и внедрением мероприятий, направленных на повышение онкологической грамотности населения и настороженности врачей общей лечебной сети, формирование и мониторинг групп риска, грамотную маршрутизацию больных с подозрением на рак.**Ключевые слова:** рак легкого, заболеваемость, смертность, экономический ущерб, Томская область.**Для цитирования:** Чойнзон Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты). Современная Онкология. 2019; 21 (2): 6–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190413

Original Article

Lung cancer in the Tomsk region (epidemiological aspects)

Evgeny L. Choyzonov^{1,2}, Lilia D. Zhuikova¹, Olga A. Ananina¹, Irina N. Odintsova², Lidia V. Pikalova³¹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;³Tomsk Regional Cancer Center, Tomsk, Russia

✉ ananina.olga@bk.ru

Abstract

Aim. To study the incidence and mortality of lung cancer (LC) in the Tomsk region and to assess the economic damage.**Materials and methods.** The population-based cancer registry data collected at Tomsk Regional Cancer Center and the Federal State Statistics for 2007–2017 were used. The extensive, intensive and standardized variables were analyzed.**Results.** LC was the 4-th most common cancer, comprising 10.4% (10.1% in the RF) of all cancer cases in the Tomsk region in 2017. It ranked as the first most prevalent cancer for men (17.0%) and the 6-th for women (4.7%). The LC incidence rate decreased by 19.6%, reaching 29.5±1.3 per 100 000 ($p=0.0149$). It decreased in men ($p=0.0006$) but was stable in women. In 2017, the lifetime risk of cancer was higher in the Tomsk region than that in the RF, being 7.3% for men and 1.5% for women. LC was the most common cause of mortality from cancer for both sexes (18.9%), being the most common in men (28.1%) and the 4-th most common in women (8.0%). The mortality rate was higher in men than in women (55.6 versus 6.0; $p=0.0012$). In 2016, the total loss of the life potential in men amounted to 8.4 thousand, for women – 2.5 thousand man-years. Economic damage in the form of conditionally non-produced national income was growing and in 2016 amounted to 263.7 million rubles.**Conclusion.** Epidemiological analysis of LC in the Tomsk region indicates the relevance of improving the anticancer struggle with the development and implementation of ideas aimed at increasing the cancer literacy of the population and the alertness of primary care physicians, the formation and monitoring of risk groups, the timely routing of patients with suspected cancer.**Key words:** lung cancer, cancer incidence, cancer mortality, economic damage, Tomsk region.**For citation:** Choyzonov E.L., Zhuikova L.D., Ananina O.A. et al. Lung cancer in the Tomsk region (epidemiological aspects). Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 6–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190413

Введение

Из 7,4 млрд жителей планеты ежегодно заболевают злокачественными новообразованиями (ЗНО) свыше 18,1 млн, более чем в 2,1 млн случаев ставится диагноз рака легкого (РЛ), занимающего ведущую позицию (11,6%) в структуре онкологической заболеваемости населения мира, затем следуют новообразования молочной железы (11,6%), колоректальный рак (10,2%), опухоли предстательной железы (7,1%) и желудка (5,7%) [1]. В мужской популяции удельный вес РЛ в структуре онкопатологии выше (14,5%), и заболевание находится на 1-м месте по частоте встречаемости. В женской популяции его доля ниже (8,4%), занимает 3-е место после рака молочной железы (24,2%) и колоректального рака (9,5%). Показатели заболеваемости РЛ в странах мира значительно варьируют, что связано с различиями в возрастной структуре населения, распространенности факторов риска, объеме и качестве проводимых профилактических мероприятий. Наибольшее число заболевших регистрируется в странах Азии (58,5% от общего числа больных ЗНО), Европы (22,4%) и Северной Америки (12,1%), наименьшее – в государствах Африки (1,9%) и Океании (0,8%). К 2040 г. прогнозируется рост числа заболевших до 3 610 896. Показатели заболеваемости среди мужчин (31,5 на 100 тыс. населения) в 2,2 раза выше, чем среди женщин (14,6). РЛ является и основной причиной смерти от ЗНО, в течение года в мире от него умирают более 1,7 млн человек (или 81,2% от числа заболевших), по прогнозу в 2040 г. число умерших может составить 3,1 млн. Показатель смертности у мужчин (27,1 на 100 тыс.) в 2,5 раза выше, чем у женщин (11,2) (2018 г.) [1].

В России ежегодно регистрируется более 62 тыс. случаев РЛ (2017 г. – 62 175), свыше 50 тыс. больных (2017 г. – 50 186) умирают от него (80,7% от числа заболевших). В структуре онкозаболеваемости у мужчин РЛ занимает 1-е (17,4%), у женщин – 11-е (3,9%) место. Среди причин смерти от ЗНО удельный вес данной локализации составляет 26,1% у мужчин и 7,1% – у женщин, занимая соответственно 1-е и 4-е места [2].

Проблема РЛ была и остается актуальной как в мире в целом, так и на отдельных территориях [1–6].

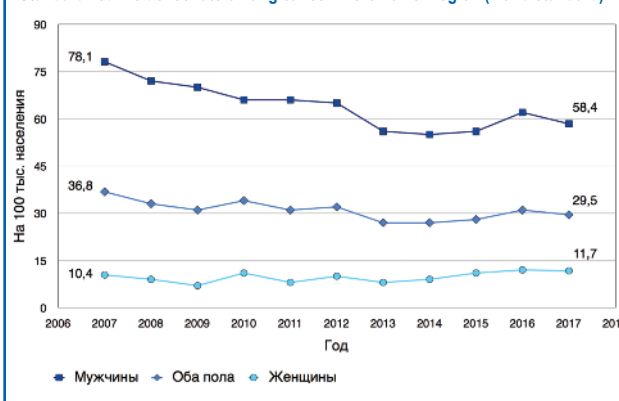
Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения РЛ, выживаемость больных данным заболеванием остается низкой [7–9]. Смертность от РЛ имеет большое социально-экономическое значение, так как снижает среднюю ожидаемую продолжительность жизни населения [1, 2, 5, 8]. Этот показатель является основным рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения в качестве критерия состояния здоровья и уровня жизни населения того или иного региона. При оценке экономического ущерба от РЛ выделяют затраты: прямые – на профилактику, медицинское обследование, лечение, реабилитацию и социальное обеспечение больных и косвенные – оцениваемые по потере национального дохода из-за нетрудоспособности или безвременной смерти больного [10]. Определение косвенных социально-экономических потерь, связанных со смертностью от ЗНО в целом и отдельных локализаций, позволяет обосновать выбор приоритетных направлений научных исследований и противораковых мероприятий для оптимального использования ресурсов территориального здравоохранения.

Цель работы – изучить заболеваемость и смертность от РЛ населения Томской области. Оценить экономический ущерб, связанный со смертностью от данного заболевания.

Материалы и методы

Использованы данные канцер-регистра ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и Федеральной службы государственной статистики о половозрастной численности населения за 2007–2017 гг. [11]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным и стандартизованным показателям (мировой стандарт), определялись темп прироста показателей и их динамика. Статистическая обработка материала проводилась с применением программы «ОНКОСТАТ» [12].

Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ населения Томской области (мировой стандарт).
Standardized incidence rate of lung cancer in the Tomsk region (world standard).



Результаты

С 2007 по 2017 г. в Томской области зарегистрировано 47 550 новых случаев ЗНО, из них в 5407 случаях был диагностирован РЛ, т.е. практически у каждого 8-го больного. Среди них – 4305 (79,6%) лиц мужского и 1102 (20,4%) – женского пола. За год в среднем выявлялись около 490 больных РЛ (445 – в 2012 г., 535 – в 2016 г.). В течение времени ежегодное число заболевших мужчин значимо не менялось, у женщин – выросло ($p=0,0067$). Максимальное число больных и мужчин, и женщин были в возрасте 70 лет и старше – 29,6 и 44,6%. Женщин, диагноз которым поставлен в возрасте старше 60 лет, стало больше на 51,6% (62 человека – в 2007 г., 94 человека – в 2017 г.; $p=0,0005$).

РЛ в общей (оба пола) структуре онкозаболеваемости населения области в 2017 г. занимал 4-е место (10,4%, РФ – 10,1%) после колоректального рака (12,1%), новообразования кожи (11,7%) и молочной железы (11,0%), оставаясь основной локализацией по частоте встречаемости у мужчин (17,0%) и занимая 6-е место (4,7%) у женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ (на оба пола), составивший в 2017 г. $29,5 \pm 1,3$ на 100 тыс. населения, уменьшился в сравнении с 2007 г. на 19,6% ($p=0,0149$). Произошло это за счет значительного снижения заболеваемости у мужчин ($p=0,0006$), у женщин же показатели не претерпели значимых изменений (см. рисунок).

Максимальные уровни заболеваемости РЛ (на оба пола) в целом за период исследования наблюдались в возрастной группе 65–69 лет, 70 лет и старше ($206,0 \pm 4,8$ и $199,8 \pm 7,0$ на 100 тыс. населения соответствующего возраста). У детей (0–14 лет) данная локализация не диагностировалась. Соотношение показателей заболеваемости мужского и женского населения различалось в разных возрастных группах, максимально оно в 65–69 лет – 8,1, 60–64 года – 7,3 и 55–59 лет – 7,1.

В течение 2007–2017 гг. интенсивный показатель заболеваемости мужского населения значимо снизился в возрастных группах 40–44 года ($p=0,0400$), 55–59 лет ($p=0,0010$), 60–64 года ($p=0,0293$) и 70 лет и старше ($p=0,0115$), в женской популяции вырос в 35–39 ($p=0,0032$) и 65–69 лет ($p=0,0023$). Средний возраст заболевших в 2017 г. вырос в сравнении с 2007 г. и составил 64,5 года (РФ – 65,7), для мужчин – 64,3 года (РФ – 65,2), для женщин – 65,3 года (РФ – 67,3; в 2007 г. – 62,6; 62,9 и 64,3 года соответственно), т.е. средний возраст больных моложе, чем в среднем по стране.

В 2017 г. кумулятивный риск, т.е. риск развития РЛ, которому подверглось бы лицо в течение жизни при условии отсутствия всех причин смерти, в области составил 3,7% (РФ – 3,3%), для мужчин – 7,3% (РФ – 6,6%), для женщин – 1,5% (РФ – 1,0%). В течение времени он имел тенденцию к снижению (2007 г. – 4,5%), так как в динамике уменьшились показатели заболеваемости РЛ у мужчин (2007 г. – 9,5%), в женской же популяции показатель вырос (2007 г. – 1,3%).

Смертность от РЛ у населения области выше, чем по стране. С 2007 по 2017 г. умерли от РЛ 4640 пациентов (85,8% от числа впервые поставленных на учет). В среднем за период исследования в структуре онкологической смертности

Таблица 1. Потери человеко-лет жизни в результате смерти от РЛ населения Томской области
Table 1. Loss of life person-years as a result of death from lung cancer in the Tomsk region

Потери	Показатель	Пол	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2012 г.	2014 г.	2016 г.
Общие	Абсолютное число (утраченный жизненный потенциал)	муж.	8032,5	8963,5	9056,6	6853,7	7465,9	8445,6
		жен.	1877,7	2156,7	2199,0	2368,5	2385,6	2553,9
	Относительный показатель утраченного жизненного потенциала на 1 тыс. населения	муж.	10,9	12,0	12,0	8,9	9,7	11,1
		жен.	2,1	2,4	2,5	2,6	2,6	2,8
	Стандартизованный по возрасту показатель утраченного жизненного потенциала	муж.	12,0	13,3	12,3	9,0	9,8	11,0
		жен.	2,0	2,3	2,3	2,4	2,4	2,5
В трудоспособном возрасте	Абсолютное число (утраченный жизненный потенциал в трудоспособном возрасте)	муж.	1561,9	1510,7	1258,7	1209,7	1131,9	1273,6
		жен.	130,9	92,9	197,6	148,9	115,0	127,3
	Относительный показатель утраченного жизненного потенциала в трудоспособном возрасте на 1 тыс. населения	муж.	2,5	2,4	2,0	1,9	1,8	2,1
		жен.	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2
	Стандартизованный по возрасту показатель утраченного жизненного потенциала в трудоспособном возрасте	муж.	1,9	1,9	1,6	1,6	1,5	1,7
		жен.	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2

Таблица 2. Экономический ущерб в результате смерти от РЛ населения Томской области (млн руб., в ценах текущего года)
Table 2. Economic damage caused by death from lung cancer in the Tomsk Region (million rubles, in current year prices)

Показатель	Пол	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2012 г.	2014 г.	2016 г.
Общие потери	муж.	228,9	271,0	293,5	356,4	396,3	479,4
	жен.	19,2	16,7	46,1	43,9	40,3	47,9
Чистые потери	муж.	114,5	135,5	146,7	178,2	198,2	239,7
	жен.	9,6	8,3	23,0	21,9	20,1	24,0

населения (на оба пола) данная локализация находилась на 1-м месте (18,9%); у мужчин – 1-е место (28,1%), у женщин – 4-е (8,0%).

С 2007 по 2017 г. наблюдались значимое снижение доли РЛ у мужчин (с 31,8 до 26,8%; $p<0,05$) и тенденция роста удельного веса РЛ у женщин (с 7,9 до 10,0%).

За период исследования (2007–2017 гг.) у мужчин наиболее высокие показатели смертности регистрировались при РЛ (55,6), желудка (20,2), предстательной железы (14,0), печени (11,2), ободочной (9,5) и прямой (10,6) кишки. В динамике наблюдалось статистически значимое снижение показателя при РЛ (с 69,2 в 2007 г. до 50,0 в 2017 г.; $p=0,0012$). В женской популяции наибольшие показатели смертности наблюдались при раке молочной железы (13,9), желудка (6,6), шейки матки (6,5), трахеи, бронхов, легкого (6,0), ободочной кишки (5,3). С течением времени значимо снижались уровень смертности от новообразований желудка, мягких тканей и яичника ($p<0,05$), тенденцию к снижению имела смертность от рака молочной железы. Показатель смертности от РЛ значимо не изменился (8,5 – 2007 г., 6,6 – 2017 г.).

Риск умереть от РЛ для населения области (оба пола) снизился с 3,9 (2007 г.) до 2,2% (2017 г.; $p=0,0013$), уменьшился он и у мужчин (с 8,5 до 6,3; $p=0,0013$), у женщин значимых изменений не наблюдалось (1,1 – 2007 г. и 0,8 – 2017 г.; $p=0,0730$).

В связи с социальной значимостью данного заболевания рассчитаны потери человеко-лет жизни («недожитых» до срока средней продолжительности предстоящей жизни человека-лет в связи с конкретной причиной смерти) [10] для мужчин и женщин Томской области в результате смерти от РЛ как для всех возрастов, так и для трудоспособного возраста с 2006 по 2016 г. (табл. 1).

Общие потери (см. табл. 1) утраченного жизненного потенциала в 2016 г. были выше уровня 2006 г., достигнув в мужской популяции 8445,6 человеко-лет, в женской – 2553,9. Относительный показатель утраченного жизненного потенциала у мужчин составил 11,1 у женщин – 2,8 на 1 тыс. населения (0/00). В 2006 г. этот показатель был ниже: 10,9/00 – у мужчин, 2,1/00 – у женщин. Стандартизованный по возрасту показатель утраченного жизненного потенциала в динамике у мужчин (11,0/00) в целом снижается, а у женщин растет (2,5/00).

Значительный экономический ущерб приносит смерть в работоспособном возрасте или до его наступления [10].

Утраченный жизненный потенциал в трудоспособном возрасте в 2016 г. составил 1273,6 человеко-лет у мужчин и 127,3 человеко-лет у женщин. Относительный показатель утраченного жизненного потенциала в трудоспособном возрасте в 2016 г. у мужчин составил 2,1, у женщин – 0,2 на 1 тыс. населения. Стандартизованный по возрасту показатель утраченного жизненного потенциала в трудоспособном возрасте у мужчин – 1,70/00, у женщин – 0,20/00. В динамике потери в трудоспособном возрасте у мужчин несколько снизились, у женщин значимых изменений не наблюдалось (см. табл. 1), что связано со снижением численности трудоспособного населения в области.

Экономический ущерб в виде условно не произведенного национального дохода из-за преждевременной смерти больных РЛ в 2016 г. составил 263,7 млн руб. (239,7 млн руб. для мужчин и 24,0 млн руб. для женщин); табл. 2.

В динамике размер экономического ущерба растет как у мужчин, так и у женщин, что обусловлено погодным ростом размера валового регионального продукта на душу населения.

Закключение

Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ, составивший в 2017 г. 29,5±1,3 на 100 тыс. населения, уменьшился в сравнении с 2007 г. в популяции в целом на 19,6% ($p=0,0149$).

В динамике наблюдалось статистически значимое снижение показателей смертности у мужчин при РЛ (с 69,2 в 2007 г. до 50,0 в 2017 г.; $p=0,0012$). Показатели смертности от РЛ у женщин значимо не изменились (8,5 – 2007 г., 6,6 – 2017 г.).

Общие потери (2016 г.) утраченного жизненного потенциала, связанные с преждевременной смертностью от РЛ, у мужчин составили 8,4 тыс. человеко-лет, у женщин – 2,5 тыс. Экономический ущерб в виде условно не произведенного национального дохода в 2016 г. в целом по Томской области достиг 263,7 млн руб. Данные по социально-экономическим потерям, ущербу, связанные с преждевременной смертностью населения Томской области от РЛ, являются частью экономического анализа в здравоохранении, доказательной базой для принятия управленческих решений, направленных на эффективное использование ресурсов. Эпидемиологический анализ РЛ в Томском регионе указывает на актуальность совершенствования противораковых мероприятий. В целях оптимизации ранней диагностики рака

необходимы разработка и внедрение мероприятий, направленных на повышение онкологической просвещенности населения с осознанной ответственностью за контроль своего здоровья и грамотности врачей общей лечебной сети, ответственных за формирование и мониторинг групп риска, корректную и своевременную маршрутизацию больных с подозрением на рак.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Data source: GLOBOCAN 2018. Global Cancer Observatory: International Agency for Research on Cancer 2019. <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis/>
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii (in Russian)]
3. Писарева Л.Ф., Одицова И.Н., Воробьев В.А. и др. Заболеваемость раком легкого населения Томской области. Сиб. онкологич. журн. 2012; 4: 43–7. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Vorob'ev V.A. et al. Zabolevaemost' rakom legkogo naseleniia Tomskoi oblasti. Sib. onkologich. zhurn. 2012; 4: 43–7 (in Russian)]
4. Писарева Л.Ф., Одицова И.Н., Ананина О.А. и др. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого в регионе Сибири и Дальнего Востока: эпидемиологические аспекты. Пульмонология. 2013; 5: 5–8. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A. et al. Zlokachestvennye novoobrazovaniia trakei, bronkhov, legkogo v regione Sibiri i Dal'nego Vostoka: epidemilogicheskie aspekty. Pul'monologiya. 2013; 5: 5–8 (in Russian)]
5. Чойнзонов Е.Л., Жуикова Л.Д., Одицова И.Н. Смертность населения Томской области от злокачественных новообразований дыхательной системы. Сиб. онкологич. журн. 2018; 17 (3): 5–10. [Choinzonov E.L., Zbuiikova L.D., Odintsova I.N. Smertnost' naseleniia Tomskoi oblasti ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy dykhatel'noi sistemy. Sib. onkologich. zhurn. 2018; 17 (3): 5–10 (in Russian)]
6. Одицова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А. и др. Онкологическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке. Сиб. онкологич. журн. 2015; 2: 39–40. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Ananina O.A. et al. Onkologicheskaya situatsiia v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Sib. onkologich. zhurn. 2015; 2: 39–40 (in Russian)]
7. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. <http://seer.cancer.gov/csr>
8. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одицова И.Н. и др. Выживаемость больных раком легкого в Томской области. Якут. мед. журн. 2012; 4 (40): 38–41. [Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N. et al. Vyzhivaemost' bol'nykh rakom legkogo v Tomskoi oblasti. Yakut. med. zhurn. 2012; 4 (40): 38–41 (in Russian)]
9. Чойнзонов Е.Л., Жуикова Л.Д., Ананина О.А. и др. Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.). Сиб. онкологич. журн. 2017; 16 (4): 5–10. [Choinzonov E.L., Zbuiikova L.D., Ananina O.A. et al. Vyzhivaemost' bol'nykh rakom legkogo na territorii Tomskoi oblasti (2004–2013 gg.). Sib. onkologich. zhurn. 2017; 16 (4): 5–10 (in Russian)]
10. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни). М.: ВОИЦ АМН СССР, 1992. [Aksel' E.M., Dvoirin V.V. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy (zabolevaemost', smertnost', tendentsii, sotsial'no-ekonomicheskii ushbcherb, prodolzhitel'nost' zhizni). Moscow: VONTs AMN SSSR, 1992]
11. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту за 2007–2017 гг. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rossstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094 [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Chislennost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu za 2007–2017 gg. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rossstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1140095700094 (in Russian)]
12. Регистративное свидетельство на программу для ЭВМ «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика») заявка №2014611115 от 17.02.2014, зарег. №2014616130 от 11.06.2014 в РОСПАТЕНТ ФГУ ФИПС, авторы: Гольдин В.Д., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одицова И.Н., Бояркина А.П. [Registratsionnoe svidetel'stvo na programmu dlia EVM "ONKOSTAT" ("Onkologicheskaya statistika") zaiavka №2014611115 ot 17.02.2014, zareg. №2014616130 ot 11.06.2014 v ROSPATENT FGU FIPS, avtory: Gol'din V.D., Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Boiarkina A.P. (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ.

E-mail: center@tnimc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Жуикова Лилия Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии, зам. глав. врача клиники НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: zhuikovallili@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>

Ананина Ольга Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ. E-mail: ananina.olga@bk.ru

Одицова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. гигиены ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: odintsovain2017@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3942-7944>

Пикалова Лидия Валентиновна – зам. глав. врача по организационно-методической работе ОГАУЗ ТООД. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

Evgeny L. Choinzonov – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University. E-mail: center@tnimc.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Lilia D. Zbuiikova – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. E-mail: zhuikovallili@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>

Olga A. Ananina – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. E-mail: ananina.olga@bk.ru

Irina N. Odintsova – D. Sci. (Med.), Siberian State Medical University. E-mail: odintsovain2017@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3942-7944>

Lidia V. Pikalova – Deputy head physician, Tomsk Regional Cancer Center. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Обзор

Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак: новые возможности и перспективы терапии

Д.Т. Абдурахманов^{✉1}, В.В. Бредер², Л.В. Болотина³, В.Ю. Косырев^{1,2}, Б.М. Медведева², В.В. Петкау⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

✉abdjamal@mail.ru

Аннотация

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – наиболее частая злокачественная опухоль печени, занимающая 6-е место по распространенности среди онкологических заболеваний и 4-е место среди причин онкологической смертности. Несмотря на усовершенствование диагностических методов, по-прежнему диагноз ГЦР устанавливается на поздних клинических стадиях. При отсутствии скрининговых программ в Российской Федерации в группах риска ГЦР (цирроз печени) и при поздней диагностике смертность от ГЦР превышает заболеваемость. Необходимо усовершенствование диагностических методов для раннего выявления ГЦР и внедрение в практику мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении ГЦР с вовлечением разных специалистов (гепатолога, онколога, химиотерапевта, хирурга, трансплантолога, интервенционного радиолога-хирурга). Системная терапия должна применяться у всех пациентов с нерезектабельным ГЦР, при условии компенсированной функции печени. С 2007 г. единственным одобренным препаратом для лечения нерезектабельного ГЦР являлся сорафениб. В 2017 г. на основе результатов исследования REFLECT зарегистрирован лenvатиниб – для терапии нерезектабельного ГЦР в 1-й линии лечения. Впервые за последние 10 лет показана не меньшая эффективность по показателю общей выживаемости при лечении лenvатинибом в сравнении с сорафенибом. Лenvатиниб также продемонстрировал статистически и клинически значимое преимущество в плане увеличения выживаемости без прогрессирования, времени до прогрессирования и частоты объективного ответа в сравнении с сорафенибом.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, скрининг, мультидисциплинарный подход, классификация BCLC, системная терапия гепатоцеллюлярного рака, исследование REFLECT, лenvатиниб.

Для цитирования: Абдурахманов Д.Т., Бредер В.В., Болотина Л.В. и др. Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак: новые возможности и перспективы терапии. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 10–16. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190410

Review

Unresectable hepatocellular carcinoma: new opportunities and prospects for therapy

Dzhamal T. Abdurakhmanov^{✉1}, Valerii V. Breder², Larisa V. Bolotina³, Vladislav Iu. Kosyrev^{1,2}, Bela M. Medvedeva², Vladislav V. Petkau⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

⁴Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia

✉abdjamal@mail.ru

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common liver malignancy and ranks sixth for cancer prevalence and fourth place among the causes of cancer mortality. Despite the improvement of diagnostic techniques, the diagnosis of HCC is still determined in the late stages. The absence of screening programs in groups of risk of HCC (cirrhosis) and the late diagnosis of HCC show the mortality rate exceeds incidence rate in the Russian Federation. It is important to improve the diagnostic methods for early detection of HCC and to use the multidisciplinary approach in diagnosis and treatment of HCC in association with different specialists (hepatologist, oncologist, chemotherapist, surgeon, transplantologist, interventional radiologist). Systemic therapy should be used in all patients with unresectable HCC and compensated liver function. Since 2007 sorafenib has represented the only approved drug for treatment of unresectable HCC. In 2017, according to the results of REFLECT trial lenvatinib was registered for the treatment of unresectable HCC in the first line therapy. For the first time in the last 10 years the efficiency of lenvatinib application in comparison with sorafenib was practically the same, concerning the overall survival rate. Lenvatinib also demonstrated the statistically significant and clinically meaningful benefit in terms of improvement of survival without progression, the time to progression and frequency of objective response rate compared with sorafenib.

Key words: hepatocellular carcinoma, cirrhosis of the liver, screening, a multidisciplinary approach, BCLC staging classification, systemic therapy for hepatocellular carcinoma, REFLECT trial, lenvatinib.

For citation: Abdurakhmanov D.T., Breder V.V., Bolotina L.V. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: new opportunities and prospects for therapy. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 10–16. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190410

Введение

В 2017 г. в России выявлено 8796 новых случаев новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков (С22), при этом смертность составила 9859 случаев, а соотношение заболеваемости и смертности – 0,89, что говорит о низкой прижизненной выявляемости данной патологии в России [1]. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что статистические показатели объединяют различные морфологические формы, это затрудняет истинную оценку заболеваемости гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

ГЦР – наиболее распространенная злокачественная опухоль печени. В мире ежегодно выявляется 841 тыс. новых случаев ГЦР. Заболеваемость существенно выше в странах Азии (609,6 на 100 тыс. населения) и Центральной Африки (64,8), с низким уровнем жизни, где отмечается значимая корреляция с заболеваемостью хроническим гепатитом В. В Европе данный показатель соответствует 82,5; в Северной Америке – 41,9; в Южной Америке – 24,2; в Центральной Америке – 11,2; Австралии/Новой Зеландии – 2,9 на 100 тыс. населения.

ГЦР занимает 6-е место по распространенности (в российской популяции – около 4% в общей структуре злокачественных новообразований) и 4-е место – среди причин онкологической смертности, на нее приходится каждая 12-я смерть [2, 3]. В абсолютных цифрах этот показатель в 2018 г. составил 597 тыс. среди мужчин и 245 тыс. среди женщин. Пятилетняя выживаемость при локализованных стадиях составляет 31%, при локорегионарном распространении – не более 11%, а при наличии отдаленных метастазов – не превышает 3% [2, 3].

Несмотря на усовершенствование диагностических методов, по-прежнему более чем в 80% случаев диагноз ГЦР устанавливается на III (22,5%) или IV (58%) клинической стадии [4]. Среди больных с впервые установленным заболеванием 65,6% умирают в течение 1 года. В большинстве случаев клинические проявления ГЦР отмечаются только на поздних стадиях болезни, что вероятнее всего и обуславливает такие показатели.

ГЦР развивается преимущественно в результате хронического заболевания печени (ХЗП) вирусной (вирусы гепатита В и С), алкогольной, аутоиммунной (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит), метаболической (неалкогольный стеатогепатит, наследственный гемохроматоз), токсической (лекарства, экзогенные токсины) этиологии. Менее чем в 10% случаев ГЦР развивается на фоне здоровой ткани печени [5].

Пациенты с ХЗП

В РФ среди ХЗП наиболее часто встречаются неалкогольная жировая болезнь печени, хронический вирусный гепатит и алкогольная болезнь печени. При этом основной причиной цирроза печени (ЦП) являются вирусы гепатита, в частности вирус гепатита С [6].

Согласно руководству EASL-EORTC в группах высокого риска (пациенты с ЦП, в том числе ожидающие трансплантацию печени; хронический гепатитом В с высокой степенью активности или с ГЦР в семейном анамнезе; хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени, в том числе после элиминации вируса) рекомендуется каждые 6 мес проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости [7].

В РФ скрининговые программы не реализуются или реализуются недостаточно, при этом ГЦР часто поражает пациентов трудоспособного возраста (в среднем около 50 лет). ГЦР чаще всего развивается у больных ЦП, и именно эта категория должна проходить скрининг в первую очередь.

Чувствительность метода УЗИ в диагностике ГЦР варьирует от 33 до 96%, а специфичность не превышает 50% [8], поэтому, видимо, у пациентов с циррозом необходимо чаще использовать такие методы визуализации, как мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием, которые в настоящее время применяются недостаточно часто из-за высокой стоимости, возрастания негативного кумулятивного влияния рентгеновского облучения при КТ и возможного нарушения функции почек при применении йодсодержащих контрастных препаратов [9].

Скрининг пациентов с хроническим гепатитом С с целью раннего выявления рака печени не разработан и остается предметом дискуссий. Риск ГЦР существенно снижается после эрадикации вируса гепатита С, но не устраняется полностью. Считается, что больные хроническим гепатитом С, как правило, недостаточно мотивированы на продолжение наблюдения после успешной противовирусной терапии. В то же время целый ряд работ демонстрирует, что даже после элиминации вируса у пациентов с выраженным фиброзом и ЦП сохраняется значимый риск развития ГЦР (от 0,5 до 2% ежегодно), который зависит от тяжести ЦП (выше риск при классе В/С в сравнении с А по шкале Чайлда–Пью) и наличия сопутствующих факторов (выше риск у лиц с ожирением, сахарным диабетом и продолжающих прием алкоголя) [10–12].

Пациенты с декомпенсированным циррозом, которые находятся в листе ожидания трансплантации печени, в связи с более высоким риском развития ГЦР требуют особого внимания. Поэтому, учитывая различную частоту развития ГЦР в группах скрининга (в зависимости от этиологии по-

ражения печени, тяжести ЦП, сопутствующих заболеваний), видимо, необходимы стратификация рисков и разработка индивидуального подхода в вопросе периодичности и методов обследования. В группах высокого риска (декомпенсированный ЦП, наличие диспластических узлов) возможны более частый скрининг (1 раз в 3 мес) и использование МСКТ с контрастным усилением или МРТ с гепатоспецифичным контрастным препаратом. Выявление опухоли в печени на ранней стадии при декомпенсированном ЦП уменьшает время ожидания трансплантации.

ГЦР является мультидисциплинарной проблемой, в решение которой вовлечены разные специалисты, включая онкологов, гепатологов, гастроэнтерологов, интервенционных хирургов-радиологов, химиотерапевтов.

Основной целевой группой скрининга на ГЦР являются больные ЦП любой этиологии. При выявлении очаговых образований печени необходима своевременная оценка этих изменений рентгенологом и онкологом с проведением уточняющей диагностики. В этом случае встает вопрос о дальнейшем взаимодействии терапевтической и онкологической служб на разных этапах ведения пациента с подозрением на опухоль печени.

Скрининг, направленный на раннее выявление ГЦР в других группах риска, не оправдан вследствие низкой вероятности выявления рака и значительных финансовых затрат. По опыту авторов, попытки проведения такого рода программ в прошлом не привели к увеличению числа выявленных пациентов с ГЦР.

Немаловажным аспектом представляется внедрение программ, направленных на повышение уровня знаний о заболевании, его рисках и своевременности скрининга у населения.

Таким образом:

1. Успешное лечение ХЗП снижает риск развития ЦП; у больных ЦП, в том числе после устранения (элиминация вируса гепатита С, прекращение приема алкоголя) или контроля (противовирусная терапия при гепатите В, кровопускания при гемохроматозе, иммуносупрессивная терапия при аутоиммунном гепатите) этиологического фактора необходим скрининг для ранней диагностики возможного ГЦР.
2. Проведение скрининга для раннего выявления ГЦР экономически обосновано только в группах риска. При этом помимо государственного финансирования скрининга необходима реализация программ для повышения осведомленности врачей и пациентов о проблеме ГЦР.
3. УЗИ и определение уровня α -фетопротейна (АФП) каждые 6 мес являются основой скрининга на ГЦР. При вы-

явлении узловых образований в печени любого размера рекомендована динамическая мультифазная КТ или контрастная МРТ (предпочтительно при ЦП).

4. При выявлении ГЦР (с помощью лучевых и при необходимости морфологических методов обследования) выбор

метода лечения определяется мультидисциплинарной командой в зависимости от стадии заболевания.

5. Необходимо выстроить эффективное взаимодействие между терапевтической и онкологическими службами на разных этапах ведения пациента.

Диагностика ГЦР

Трудности диагностики опухолей печени связаны с отсутствием специфических симптомов заболевания как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику более совершенной диагностической аппаратуры и широкому применению контрастных препаратов при проведении УЗИ, рентгеновской КТ и МРТ значительно повысились возможности ранней диагностики опухолевых образований печени [13].

Тем не менее чувствительность УЗИ в диагностике ГЦР печени остается достаточно низкой. Этот метод является операторзависимым и отследить характер накопления и вымывания эхоконтрастного препарата во всех узловых образованиях за несколько секунд в большинстве случаев не представляется возможным. Поэтому УЗИ в основном применяется в программах скрининга, а МСКТ и МРТ – для верификации диагноза [14].

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциации исследований печени (EASL), для корректной лучевой диагностики ГЦР следует использовать 4-фазную КТ или МРТ с внутривенным введением экстрацеллюлярных и гепатоспецифических контрастных веществ. Основными рентгенологическими признаками ГЦР считают гиперваскулярность опухоли в артериальную фазу с последующим «вымыванием» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы [7]. Критерии EASL применимы для ГЦР размером более 3 см, а для узлов диаметром 3 см и менее новый критерий (гиперинтенсивность артериальной фазы и гипоинтенсивность гепатобилиарной фазы для МРТ) показал значительно более высокую чувствительность, чем критерий EASL (83,0% против 74,5%, $p=0,008$), без существенного отличия в специфичности (76,7% против 81,1%, $p=0,125$) [15]. Позитронно-эмиссионная томография/КТ не рекомендуется для первичного выявления рака печени.

Система оценки очаговых образований печени LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) позволила повысить эффективность и объективность заключения о наличии ГЦР с помощью лучевых методов исследования, прежде всего у больных ЦП [16]. При этом эксперты рекомендуют использовать систему LI-RADS в качестве скрининга. С целью поддержки специалистов может быть полезной организация центров компетенций.

Для верификации ГЦР на фоне цирроза достаточно применения одного метода визуализации с использованием контрастного препарата, при котором выявляется узел размером не менее 2 см с типичными характеристиками злокачественной опухоли (гиперваскулярность в артериальную фазу и гипо- или изоденность в венозную и/или отсроченную фазу). В этом случае согласно международным рекомендациям биопсия с целью диагностики ГЦР не является обязательной. При наличии узла размером более 2 см у пациента без типичной динамики сосудистых изменений или

у пациента без ЦП рекомендуется биопсия для морфологического исследования.

Как правило, при неинформативности материала биопсии повторяется до 3 раз. Если после этого диагноз не определен, то скрининг повторяется через 4–6 мес.

Таким образом, биопсия опухоли в печени необходима при:

- малом размере опухоли (<2 см) и типичном для ГЦР кровотоке;
- нетипичной васкуляризации узла размером более 2 см;
- расхождении в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП;
- выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени.

Напротив, биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если:

- не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией;
- планируется резекция печени;
- при ЦП мультифазная КТ и МРТ описывают признаки (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»), специфичные для ГЦР, по заключению независимого эксперта-рентгенолога, имеющего большой опыт дифференциальной диагностики у этой категории больных.

Биопсия при ГЦР обладает наибольшей диагностической чувствительностью и специфичностью, позволяет установить гистологический тип опухоли, определить прогностические и предиктивные (экспрессия с-MET) факторы, предоставляет материал для будущих молекулярно-генетических исследований.

По мнению экспертов-морфологов, требуется пересмотр роли биопсии печени в методических указаниях по ведению ГЦР в сторону расширения показаний к гистологическому исследованию, включая широкое использование иммуногистохимических маркеров. Это мнение поддерживают и клиницисты, что в большей степени основано на высокой частоте расхождений в диагнозах между первичными и экспертными КТ- и МРТ-исследованиями.

Таким образом:

1. В соответствии с международными рекомендациями биопсия с целью диагностики ГЦР обязательна для верификации узла в цирротически измененной печени при наличии характерных изменений по данным КТ и/или МРТ (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»), выполненных в специализированном учреждении. В этом случае системная терапия для лечения неоперабельного ГЦР может быть назначена без проведения биопсии.
2. Биопсия опухоли в печени необходима при малом размере опухоли (<2 см) и типичном для ГЦР кровотоке; нетипичной васкуляризации узла размером более 2 см; расхождении в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП; выявлении любого опухолевого образования у пациента без ЦП.

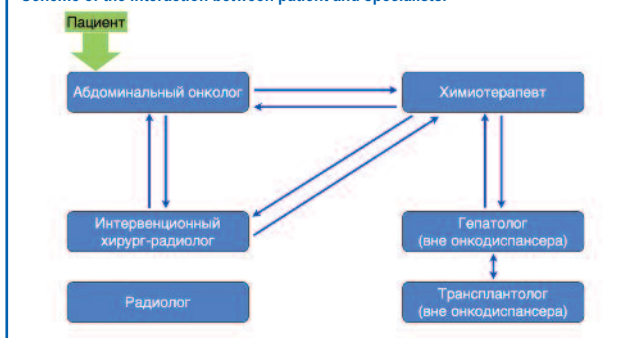
Мультидисциплинарная команда в ведении пациентов с ГЦР

При ГЦР необходим междисциплинарный подход. Лишь небольшому числу пациентов с ГЦР удастся оказать специализированную помощь: часть из них не доходит до онкологического диспансера, большинству возможно проведение только симптоматической терапии в связи с запущенностью опухолевого процесса при первичном обращении и низком функциональном статусе. Вследствие того, что специализированную помощь удастся оказать менее чем 10% больных ГЦР, междисциплинарные команды (МДК) практически не

формируются. К тому же роль каждого специалиста и алгоритм работы внутри МДК не до конца разработаны.

Стандарты оказания онкологической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями печени или подзрением на злокачественные образования регламентируются приказом №915н МЗ РФ от 15 ноября 2012 г., в котором прописаны некоторые сроки оказания помощи и маршрутизация пациента: от терапевта в первичный онкологический кабинет, а затем в онкологический диспансер. Консультация в первичном онкологическом кабинете должна быть проведена не позднее, чем через 5 рабочих дней с момента выдачи

Схема взаимодействия пациента и специалистов.
Scheme of the interaction between patient and specialists.



направления на консультацию. Врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения в течение 1 дня с момента установления предварительного диагноза злокачественного новообразования организует взятие биопсийного (операционного) материала с учетом клинических рекомендаций. Срок выполнения патоморфологических исследований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного материала в патоморфологическое бюро. Срок начала оказания специализированной помощи, по сути лечения, не должен превышать 10 календарных дней с момента гистологической верификации злокачественного новообразования или 15 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования.

Работа МДК на примере Свердловской области представляет собой сотрудничество между абдоминальным онкологом, химиотерапевтом, гепатологом, трансплантологом, интервенционным хирургом-радиологом и радиологом [17]. Возможный сценарий взаимодействия внутри МДК: пациент в онкодиспансере направляется к абдоминальному онкологу. Вопрос о симптоматической терапии или возмож-

ности оказания специализированной помощи в этом случае решается совместно с химиотерапевтом, при декомпенсированном ЦП и хроническом вирусном гепатите – с гепатологом, который в свою очередь совместно с трансплантологом определяет показания к трансплантации печени, «bridge» (бридж)-терапии (терапии ожидания перед трансплантацией) или специализированной терапии (радиочастотная абляция – РЧА, трансартериальная химиоэмболизация – ТАХЭ, таргетная терапия), при необходимости хирург-радиолог проводит биопсию опухолевого образования. На каждом этапе определяют сроки оказания помощи (см. рисунок).

Участники МДК признают, что существуют определенные сложности, с которыми им приходится сталкиваться: отсутствие возможности у онколога своевременно направить пациента к другому специалисту; отсутствие одного специалиста, ответственного за конкретного пациента на всем этапе обследования и формирования лечебного плана, а также за сбор консилиума (как правило, консилиум собирается по решению лечащего врача); радиологи могут не входить в МДК, однако это необходимо для оценки возможности своевременного проведения интервенционной терапии. Все это требует дальнейшей работы по усовершенствованию порядка деятельности МДК на уровне каждого региона [17].

Таким образом:

1. Мультидисциплинарный подход – основа современного алгоритма диагностики и лечения ГЦР.
2. Необходимо создание МДК на уровне каждого региона/города/центра в России.
3. Каждый центр должен иметь определенный порядок работы МДК, утвержденный административным регламентом.
4. Необходимы высокая квалификация всех участников МДК и определение алгоритма межцентровой кооперации.

Определение стадии

Важным аспектом в прогнозировании исходов и определении тактики лечения при ГЦР является правильное определение стадии заболевания. Классификация TNM/AJCC (8-го пересмотра) обладает достоверной прогностической значимостью, но не учитывает функционального состояния печени, тяжести цирроза и объективного статуса пациента. Классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) учиты-

вает эти параметры, позволяет прогнозировать выживаемость с высокой степенью для всех стадий ГЦР и определять тактику лечения [18].

Таким образом, классификация BCLC и определение функционального статуса печени по шкале Чайлда–Пью должны быть обязательным дополнением к стадированию ГЦР по TNM/AJCC (8-й пересмотр).

Локорегиональное лечение

При раннем ГЦР (BCLC A) и наличии противопоказаний к трансплантации печени возможно применение таких локальных методов воздействия, как РЧА либо микроволновая абляция (РЧА/МВА) и стереотаксическая лучевая терапия [19]. При промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) рекомендуется выполнение ТАХЭ в качестве 1-й линии паллиативного лечения. ТАХЭ проводится при наличии нерезектабельного/неоперабельного процесса без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия и в период ожидания трансплантации печени. В основе технологии ТАХЭ лежит селективное и суперселективное перекрытие артериального кровотока на различных уровнях в зависимости от объема и характера поражения и функциональной состоятельности печени. ТАХЭ может применяться у неоперабельных больных и при проведении «bridge»-терапии.

На сегодняшний день очевидно, что ТАХЭ – паллиативное вмешательство, которое может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с РЧА/МВА или, возможно, с таргетной терапией. Предикторами эффективности ТАХЭ считаются: узловой характер поражения; размер опухоли менее 10 см; магистральный тип кровоснабжения; эффективность предыдущей ТАХЭ (в случае если она проводилась ранее).

Роль ТАХЭ в уменьшении опухолевого объема и увеличении возможности резекции опухоли требует дальнейшего изучения; нет четких показаний к повторным вмешательствам; не разработан стандарт оценки эффективности завершенной ТАХЭ и сочетанных ТАХЭ; целесообразность сочетания ТАХЭ и таргетной терапии и в какой последовательности также остается под вопросом. Для определения безопасности проведения процедуры целесообразным представляется дополнительно оценивать уровень лактат-дегидрогеназы, который также может служить важным фактором прогноза течения заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям ТАХЭ не показана при внутрипеченочной макрососудистой инвазии (BCLC C).

Существующие критерии для прекращения процедур ТАХЭ применимы далеко не для всех клинических ситуаций:

1. Тотальный некроз (полный эффект), подтвержденный при лучевой диагностике.
2. Двукратная безрезультативная ТАХЭ, определяемая как отсутствие объективного эффекта (по критериям mRECIST) или появление новых опухолевых очагов в зоне воздействия ТАХЭ после технически эффективной 1–2-кратной эмболизации зоны опухолевого поражения печени.
3. Раннее прогрессирование ГЦР (рост, реваскуляризация, появление новых узлов) в зоне эффективной эмболизации в течение 6 мес с момента проведения процедуры.

4. Декомпенсация функции печени как осложнение ТАХЭ.

Переход от ТАХЭ к системной терапии не регламентирован и обычно осуществляется при выявлении отдаленного метастаза, инвазии в воротную вену, разрыве узла ГЦР в анамнезе или отсутствии доступа для интервенционного вмешательства.

Таким образом:

1. Установлены абсолютные и относительные показания к проведению ТАХЭ.
2. Требуют уточнения предикторы эффективности, режимы комбинации, сочетанные режимы ТАХЭ и критерии необходимости повторных вмешательств и прекращения процедур ТАХЭ.

Системная терапия

С 2007 г. единственным одобренным методом лекарственной терапии нерезектабельного ГЦР являлся сорафениб, продемонстрировавший достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в исследованиях SHARP и Asia-Pacific [20, 21].

За последние 10 лет начато несколько исследований препаратов для лечения нерезектабельного ГЦР в 1-й линии терапии, цель которых – продемонстрировать большую эффективность и лучшую безопасность исследуемой терапии по сравнению с сорафенибом [22]. Прямое сравнительное исследование сорафениба и сунитиниба (исследование SUN1170) показало, что сунитиниб не превосходит и даже в значительной степени уступает сорафенибу по показателю ОВ, которая являлась первичной целью данного исследования [23]. Результаты исследований BRISK-FL и LiGHT показали, что бриваниб и линифаниб не превосходят и даже не демонстрируют сопоставимые сорафенибу показатели ОВ, хотя дизайн исследований предполагал оценку достижения не меньшей, чем на фоне терапии сорафенибом, ОВ (non-inferiority) [24, 25]. Исследование комбинации сорафениба с эрлотинибом в сравнении с комбинацией сорафениба с доксорубицином (CALGB808028) также не достигло первичной конечной точки [26]. Приведенные факты свидетельствуют, что достижение достоверных различий по показателю ОВ при сравнении со стандартом терапии 1-й линии нерезектабельного ГЦР (сорафенибом) является очень сложной задачей.

Начиная с 2017 г. ситуация в области лекарственной терапии ГЦР начала меняться. В конце 2017 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) одобрило к применению ленватиниб для 1-й линии терапии при нерезектабельном ГЦР [27]. Ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов 4 факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), 3 факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α), а также рецепторов RET и KIT, обеспечивающий выраженное противоопухолевое действие за счет комплексной блокады ангиогенеза, что позволяет преодолеть резистентность опухоли к анти-VEGF-препаратам [28].

В ходе международного рандомизированного открытого исследования III фазы REFLECT эффективность и переносимость ленватиниба сравнивались с таковыми для сорафениба у пациентов, которые ранее не получали системной химиотерапии по поводу нерезектабельного ГЦР [29].

Протокол исследования предполагал рандомизацию пациентов в группы терапии ленватинибом и сорафенибом в соотношении 1:1. Предусматривалась стратификация пациентов по региону проживания (Азиатский/не Азиатский), наличию макроскопической инвазии воротной вены и/или внепеченочному распространению, статусу ECOG (0–1) и массе тела (<60/>60 кг).

Лечение проводилось до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой выбрана достоверно не меньшая ОВ на фоне применения ленватиниба по сравнению с сорафенибом (non-inferiority). Достоверный показатель не меньшей ОВ определен как 1,08. В качестве вторичных конечных точек выбраны период времени до прогрессирования, выживаемость без прогрессирования, частота объективных ответов и безопасность.

3. Необходимы разработка и внедрение стандартов локорегионального лечения при ГЦР в России.

4. Необходимо внесение показаний к определению уровня лактатдегидрогеназы при ГЦР в стандарты оказания медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования.

5. Необходима слаженная работа МДК для определения тактики ведения пациента и своевременного определения момента передачи его от интервенциониста к химиотерапевту.

6. Необходимо внедрение практики «раннего» перевода пациентов с ТАХЭ на системную терапию.

Из 954 пациентов 478 были распределены в группу терапии ленватинибом, а 476 – в группу лечения сорафенибом [30]. Исходные характеристики пациентов были схожи в обеих группах, за исключением следующих факторов: вирусный гепатит С чаще встречался в группе сорафениба, чем ленватиниба (в 26 и 19% случаев соответственно), а вирусный гепатит В, напротив, встречался чаще в группе ленватиниба, чем сорафениба (в 53 и 48% случаев соответственно). Доля пациентов с уровнем АФП >200 нг/мл составила 39% в группе сорафениба и 46% – ленватиниба. Также медиана уровня АФП практически в 2 раза была выше в исследовательской группе на момент начала лечения [29].

Первичная конечная точка исследования REFLECT была достигнута. Медиана ОВ в общей популяции больных составила 13,6 мес в группе терапии ленватинибом по сравнению с 12,3 мес – в группе терапии сорафенибом (относительный риск 0,92, 95% доверительный интервал 0,79–1,06).

В отношении вторичных конечных точек выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования и частота объективных ответов (ленватиниб/сорафениб) ленватиниб продемонстрировал клинически значимые и достоверно более высокие результаты по оценке исследователей согласно модифицированным критериям оценки ответов солидных опухолей на лекарственную терапию (mRECIST), которые составили 7,4/3,7, 8,9/3,7 мес и 24,1/9,2% соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу более высокой как непосредственной противоопухолевой активности ленватиниба в сравнении с сорафенибом, так и значимого улучшения отдаленных показателей. Профиль безопасности этих препаратов несколько отличался друг от друга, наблюдались более высокая частота кожной токсичности при лечении сорафенибом и более частая кардиоваскулярная токсичность при лечении ленватинибом, но в целом частота осложнений, связанных с лечением исследуемыми препаратами, была сопоставимой в обеих группах [29].

В настоящее время все большее внимание уделяется качеству жизни в процессе лечения. В исследовании REFLECT оценка качества жизни проводилась на основании опросника EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ HCC 18. Оказалось, что суммарный балл значимо не отличался между группами лечения (относительный риск 0,87, 95% доверительный интервал 0,754–1,013). Однако анализ времени до клинически значимого ухудшения ряда параметров показал, что ролевое функционирование, боль, диарея, питание, восприятие тела у пациентов, получавших ленватиниб, ухудшались позднее, чем в группе сравнения [29]. Кроме того, необходимость дозирования ленватиниба в зависимости от массы тела особенно важна при терапии пациентов с ГЦР.

Рекомендации Национальной сети комплексной диагностики рака – NCCN 2019 предлагают рассматривать ленватиниб в качестве препарата выбора в 1-й линии терапии нерезектабельного ГЦР наряду с сорафенибом [30]. В то же время последующие линии терапии в случае прогрессирования заболевания на 1-й линии предполагают использование сорафениба после использования ленватиниба в первой линии, но не наоборот. Эта рекомендация основывается на недавно опубликованных данных дополнительного анализа результатов исследования REFLECT, представленных на конференции ASCO GI в январе 2019 г. [31]. Другие препараты (в частности, регорафениб, ниволумаб) рекомендованы

к применению для лечения нерезектабельного ГЦР в последующих линиях терапии ГЦР [30].

Таким образом:

1. Системная терапия должна применяться согласно показаниям у всех пациентов с ГЦР, при условии компенсированной функции печени (по шкале Чайлда–Пью – не более 8 баллов).
2. Клиническая значимость результатов исследования REFLECT высока: впервые за последние 10 лет показана не

меньшая эффективность в плане увеличения ОВ больных ГЦР при сравнении ленватиниба с сорафенибом. Более того, ленватиниб ассоциируется с большей выживаемостью без прогрессирования, большим временем до прогрессирования и более высокой частотой объективного ответа в 1-й линии лечения нерезектабельного ГЦР в сравнении с сорафенибом.

3. Необходимо включение ленватиниба в российские рекомендации в качестве предпочтительной 1-й линии терапии нерезектабельного ГЦР.

Заключение

Раннее выявление, диагностика и лечение ГЦР до настоящего момента остается трудной задачей. Наиболее действенным методом улучшения отдаленных результатов лечения ГЦР является своевременное выявление опухолевого процесса на ранней стадии, когда возможно радикальное хирургическое лечение. Проведение скрининга в основной группе риска – при ЦП и эффективная уточняющая диагностика – главная задача гепатологов, гастроэнтерологов и онкологов.

Междисциплинарный комплексный подход с участием опытных специалистов необходим для определения наилучшей тактики ведения таких пациентов.

Для увеличения эффективности системной терапии локализованного нерезектабельного ГЦР (BCLC B) необходим своевременный переход от локорегиональных методов к системной терапии, с учетом сопутствующих заболеваний и функции печени до появления симптомов декомпенсации.

Сегодня, спустя почти 10-летие, в арсенале практикующих врачей появился ленватиниб – новый препарат для лечения нерезектабельного ГЦР в 1-й линии, который впервые продемонстрировал не меньшую эффективность в плане увеличения ОВ по сравнению с сорафенибом. Клинически и статистически значимое преимущество ленватиниба по частоте объективных ответов, выживаемости без прогрессирования и времени до прогрессирования по сравнению с сорафенибом дает возможность ожидать лучший результат лечения у отдельных пациентов.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2018. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow, 2018 (in Russian)*]
2. Бредер В.В., Базин И.С., Борисов В.И. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичного рака печени. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (Спецвып. 2): 292–9. [*Breder V.V., Bazin I.S., Borisov V.I. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu pervichnogo raka pečeni. Zlokachestvennye opukholi. 2016; 4 (Spetsvyp. 2): 292–9 (in Russian)*]
3. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2018. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf> [*Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2017 god. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow, 2018. http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2017.pdf (in Russian)*]
5. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Мед. совет. 2016; 10: 10–20. [*Breder V.V., Kosyrev V.Yu., Kudashkin N.E., Laktionov K.K. Gepatotseliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii kak sotsial'naiia i meditsinskaiia problema. Med. sovet. 2016; 10: 10–20 (in Russian)*]
6. Комова А.Г., Маевская М.В., Иващенко В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 5: 3–8. [*Komova A.G., Maevskaia M.V., Ivashkin V.T. Rasprostranennost' dif-fuznykh zabolevanii pečeni v Moskve. Klin. perspektivy gastroent-erologii, gepatologii. 2014; 5: 3–8 (in Russian)*]
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182–236.
8. Hina Arif-Tiwari, Bobby Kalb, Surya Chundru et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices. Diagn Interv Radiol 2014; 20: 209–21.
9. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1242–3.
10. Nabon P, Bourcier V, Layese R et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. Gastroenterology 2017; 152 (1): 142–56.
11. Ioannou GN, Green PK, Berry KR. J Hepatol 2018; 68: 25–32.
12. Page A, Zunirah A, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. J Clin Transl Hepatol 2018; 6 (1): 79–84.
13. Alyaa HA, Entetbar MH. Diagnosis of liver tumor from CT images using digital image processing. Int J Sci Engineer Res 2015; 6 (Issue 1): 685–9.
14. Bolog N, Andreisek G, Oancea I, Mangra A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Liver Dis 2011; 20 (2): 181–9.
15. Sang Hyun Choi et al. J Hepatol 2016; 64 (5): 1099–107.
16. LI-RADS version 2018, American college of Radiology.
17. Petkau VV, Shabunina LA, Bessonova EN. Primary malignant tumors of liver: the results of observation of patients been registered in Sverdlovsk Region in 2016. Malignant Tumours 2018; 1: 61–5.
18. Vitale A, Morales RR, Zanusi G et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. Lancet Oncol 2011; 12 (7): 654–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70144-9
19. Бредер В.В. и др. Клинические рекомендации «Рак печени (печечно-ночноклеточный)». Ассоциация онкологов России (АОР), для взрослых. Версия 2017: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_pecheni.pdf [*Breder V.V. et al. Klinicheskie rekomendatsii "Rak pečeni (peche-nochnokletochnyi)". Assotsiatsiia onkologov Rossii (AOR), dlia vzros-lykh. Versiia 2017: http://oncology-association.ru/files/clinical-gui-delines_adults/rak_pecheni.pdf (in Russian)*]
20. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.
21. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009; 10: 25–34.
22. Kudo M. Molecular targeted agents for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. Liver Cancer 2017; 6: 101–12.

23. Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067–75.
24. Johnson PJ, Qin S, Park JW et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517–24.
25. Cainap C, Qin S, Huang WT et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172–9.
26. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559–66.
27. FDA website: <https://www.fda.gov>
28. Инструкция по медицинскому применению препарата леватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398 (с изменениями от 26.02.2019 г.) http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a063c935-a9a8-4919-959e-5b36280eb082&t [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniuiu preparata lenvatinib. Registratsionnyi nomer: LP-003398 (s izmeneniiami ot 26.02.2019 g.) http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a063c935-a9a8-4919-959e-5b36280eb082&t (in Russian)]
29. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163–73.
30. NCCN Guidelines Version 2.2019 – March 6 2019. Hepatocellular carcinoma. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
31. Alsina A et al. Subsequent Anticancer Medication Following First-line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis From the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Presented at ASCO GI 2019.

Информация об авторах / Information about the authors

Абдурахманов Джамал Тинович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: abdjamal@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbredere@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru

Косырев Владислав Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; доц. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vkosirev@mail.ru

Медведева Бэла Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. рентгенодиагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», НИИ КиЭР, рентгенодиагностическое отд-ние. E-mail: M-diagnostica@yandex.ru

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, зав. центром амбулаторной химиотерапии ГБУЗ СО СООД. E-mail: vpetkau@yandex.ru

Dzhamal T. Abdurakhmanov – D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: abdjamal@mail.ru

Valerii V. Breder – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbredere@yandex.ru

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology. E-mail: lbolotina@yandex.ru

Vladislav Iu. Kosyrev – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vkosirev@mail.ru

Bela M. Medvedeva – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: M-diagnostica@yandex.ru

Vladislav V. Petkau – Cand. Sci. (Med.), Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. E-mail: vpetkau@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Оригинальная статья

Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт

И.В. Колядина^{✉1}, И.С. Булавина², В.В. Петкау², Н.В. Страхова², В.А. Горбунова¹, Е.И. Коваленко¹, Л.В. Манзюк¹, Е.В. Артамонова¹, Л.Г. Жукова³, Л.В. Болотина⁴, И.П. Ганьшина¹, Т.Ю. Семиглазова⁵, А.Г. Манихас⁶, Н.А. Раевская⁶, И.М. Иткин⁶, С.В. Хохлова⁷, Д.В. Филоненко⁸, В.Е. Гольдберг⁹, Н.О. Попова⁹, Д.М. Пономаренко¹⁰, В.Е. Шикина¹¹, Л.Ю. Владимирова¹², Н.М. Тихановская¹², Е.В. Карабина¹³, Г.З. Мухаметшина¹⁴, А.И. Хасанова¹⁴, С.З. Сафина¹⁴, М.В. Шайдоров¹⁵, А.Е. Орлов¹⁶, Ю.В. Косталанова¹⁶, Н.В. Левченко¹⁷, М.А. Осипов¹⁸, Т.В. Карандеева¹⁹, И.В. Евстигнеева²⁰, И.С. Чернов²¹, Д.Д. Колоколов²², А.Ю. Пovyшев²³, А.С. Шатохина²⁴, Е.М. Чернякова²⁵, О.Н. Шкоденко²⁶, Е.С. Кузьмина²⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;

¹¹ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;

¹²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹³ГБУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия;

¹⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁵ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5», Тольятти, Россия;

¹⁶ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, обособленное подразделение «Онкологический диспансер», Москва, Россия;

²⁰ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

²¹ГБУЗ «Онкологический диспансер №5» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²²ГБУЗ «Городская поликлиника №195 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

²³БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия;

²⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», Краснодар, Россия;

²⁵ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия;

²⁶ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

²⁷ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия

✉irinakolyadina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Эрибулин представляет собой активный цитостатик с наличием широкого спектра механизмов противоопухолевого воздействия, однако его эффективность и безопасность при церебральных метастазах у больных раком молочной железы (РМЖ) мало изучены.

Материалы и методы. Нами проанализирован объединенный российский опыт использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга при РМЖ; в анализ включены 459 российских пациенток с распространенным РМЖ, полу-

чивших минимум 2 курса терапии эрибулином в период с 2014 по 2018 г.; 35 из 459 больных имели метастатическое поражение головного мозга (у 40,0% зафиксирован люминальный HER2-негативный подтип, 31,4% – тройной негативный рак, в 28,6% случаев – HER2+ РМЖ). Медиана возраста составила 52 года (от 39 до 80 лет). В большинстве случаев пациентки имели 2 и более зон метастатического поражения (68,6%; медиана пораженных зон – 3); лучевая терапия на область головного мозга использована у 62,8% пациенток до начала лечения эрибулином, и у 5,8% больных во время химиотерапии эрибулином проведена стереотаксическая лучевая терапия. Была оценена эффективность лечения эрибулином (терапия продолжалась до прогрессирования, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине).

Результаты. Частота клинической эффективности (частота объективных ответов + стабилизация более 6 мес) составила 48,6%, включая частичный ответ у 20% больных и 62,9% – стабилизация болезни; контроль роста опухоли наблюдался у 82,9%. Медиана выживаемости без прогрессирования у всей группы больных с метастазами в головной мозг составила 4,1 мес и была идентична у пациенток, получивших лучевую терапию до начала лечения эрибулином и без таковой – 4,1 мес против 3,47 мес; $p=0,798$.

Выводы. Назначение эрибулина при метастазировании РМЖ в головной мозг абсолютно оправдано, препарат продемонстрировал свою эффективность в ретроспективном анализе на российской популяции больных. Определение оптимального алгоритма лечения пациентов с метастатическим РМЖ с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода и дальнейшего изучения.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, метастазы в головной мозг, эрибулин, химиотерапия.

Для цитирования: Колядина И.В., Булавина И.С., Петкау В.В. и др. Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 17–24. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190395

Original Article

The potential of using eribulin in patients with breast cancer, associated with brain metastasis: the scientific background and the Russian clinical experience

Irina V. Kolyadina^{✉1}, Irina S. Bulavina², Vladislav V. Petkau², Natalia V. Strakhova², Vera A. Gorbunova¹, Elena I. Kovalenko¹, Liudmila V. Manziuk¹, Elena V. Artamonova¹, Liudmila G. Zhukova³, Larisa V. Bolotina⁴, Inna P. Gan'shina¹, Tatiana Iu. Semiglazova⁵, Aleksei G. Manikhas⁶, Natalia A. Raevskaia⁶, Iliia M. Itkin⁶, Svetlana V. Khokhlova⁷, Dmitrii V. Filonenko⁸, Viktor E. Gol'dberg⁹, Natalia O. Popova⁹, Dmitrii M. Ponomarenko¹⁰, Valentina E. Shikina¹¹, Liubov I. Vladimirova¹², Natalia M. Tikhanova¹², Elena V. Karabina¹³, Guzel Z. Mukhametshina¹⁴, Alfiia I. Khasanova¹⁴, Sufiia Z. Safina¹⁴, Mikhail V. Shaidorov¹⁵, Andrei E. Orlov¹⁶, Iuliia V. Kostalanova¹⁶, Natalia V. Levchenko¹⁷, Mikhail A. Osipov¹⁸, Tatiana V. Karandeeva¹⁹, Irina V. Evstigneeva²⁰, Igor S. Chernov²¹, Dzheims Dzh. Kolokolov²², Anton Iu. Povyshev²³, Alina S. Shatokhina²⁴, Elena M. Cherniakova²⁵, Oksana N. Shkodenko²⁶, Evgeniia S. Kuz'mina²⁷

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia;

⁴P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁶City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

⁷V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁸Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁹Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

¹⁰Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia;

¹¹Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russia;

¹²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹³Tula Regional Oncologic Dispensary, Tula, Russia;

¹⁴Republican Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁵Tolyatti City Clinical Hospital №5, Tolyatti, Russia;

¹⁶Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

¹⁷Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;

¹⁸Leningrad Regional Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹⁹D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²⁰Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia;

²¹Oncologic Dispensary №5, Moscow, Russia;

²²City Polyclinic №195, Moscow, Russia;

²³District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

²⁴Clinical Oncology Center №1, Krasnodar, Russia;²⁵Republican Oncology Center, Petrozavodsk, Russia;²⁶Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol, Russia;²⁷Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russia

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Aim. Eribulin is an active cytostatic, associated with a wide range of mechanisms of antitumor effects, but eribulin efficiency and safety in patients with breast cancer (BC), associated with cerebral metastases are still poorly understood.

Materials and methods. We analyzed the combined Russian experience of eribulin application in BC patients associated with brain metastases; the analysis included 459 Russian women with advanced BC who had received at least 2 course of eribulin during the period from 2014 to 2018; 35 of 459 patients had brain metastases (40.0% – luminal HER2-negative subtype, 31.4% – triple negative subtype and 28.6% – HER2-positive BC). The median age was 52 years (39 – 80 years of age). In most cases, the patient had two or more metastatic brain lesions (68.6%; the median was – 3); brain radiotherapy was used in 62.8% of patients before eribulin treatment and in 5.8% of patients was held stereotactic radiation therapy during eribulin chemotherapy. We analyzed the efficiency of eribulin application (the therapy continued until disease progression, the development of unacceptable toxicity, or impossibility to apply the drug for any other reason).

Results. The results showed that clinical efficacy (objective response rate + stabilization of disease lasting for more than 6 months) was 48.6%: partial response – in 20% of patients and stabilization of disease – 62.9%; tumor growth control was in 82.9%. Median PFS in all group of patients with brain metastases was 4.1 months and was similar to median PFS in patients who received radiotherapy before eribulin treatment or without eribulin – 4.1 vs 3.47 months; $p=0.798$.

Conclusions. The application of eribulin in BC patients with brain metastasis are absolutely justified, the drug demonstrates the efficiency in a retrospective analysis in a Russian population. The determination of the optimal algorithm for the treatment of patients with metastatic BC associated with brain metastasis requires a multidisciplinary approach and further research.

Key words: metastatic breast cancer, brain metastasis, eribulin, chemotherapy.

For citation: Kolyadina I.V., Bulavina I.S., Petkau V.V. et al. The potential of using eribulin in patients with breast cancer, associated with brain metastasis: the scientific background and the Russian clinical experience. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 17–24. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190395

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкологической патологией в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения; по данным Международного агентства по изучению рака и GLOBOCAN, к концу 2018 г. число ежегодно регистрируемых новых случаев заболевания превысило 2 млн [1]. Прогресс в лечении РМЖ привел к существенному увеличению продолжительности жизни больных, в том числе и с распространенными формами заболевания. Сегодня метастатический РМЖ (мРМЖ) воспринимается как хроническое неизлечимое заболевание, целью лечения которого являются максимальное продление жизни и сохранение ее качества, а благодаря появлению новых эффективных режимов лекарственной терапии и индивидуализации лечения существенное число женщин с распространенными стадиями имеют длительный контроль над болезнью [2–5].

В последние годы отмечено увеличение числа больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, что, с одной стороны, является результатом более качественной рентгенологической диагностики, а с другой – следствием дожития пациентов с распространенными стадиями до манифестации заболевания в центральной нервной системе. Частота метастазирования в головной мозг у больных РМЖ достигает 10–16% по данным прижизненного обследования, а по данным аутопсий – 30%; как первый признак системного прогрессирования поражение головного мозга отмечено у 12% больных [6–9].

Вероятность метастазирования в головной мозг зависит от стадии заболевания и биологического подтипа опухоли [4, 5]. Анализ течения заболевания у 1434 больных РМЖ I–II стадии, получивших комплексное лечение с 1997 по 2006 г., представленный N. Arvold и соавт., показал, что при медиане наблюдения 85 мес прогрессирование в головной мозг отмечено у 0,1% больных с люминальным А подтипом, у 3,3% – с люминальным В, у 3,3% женщин – с HER2+ и 7,4% пациенток с тройным негативным раком [10].

Международная исследовательская группа по изучению РМЖ (International Breast Cancer Study Group, IBCSG) под руководством профессора В. Pestalozzi еще в 2006 г. оценила факторы риска метастазирования в головной мозг при РМЖ [11]. В анализ включены данные о 9524 больных ранним РМЖ (42% из которых с N0-статусом); при медиане

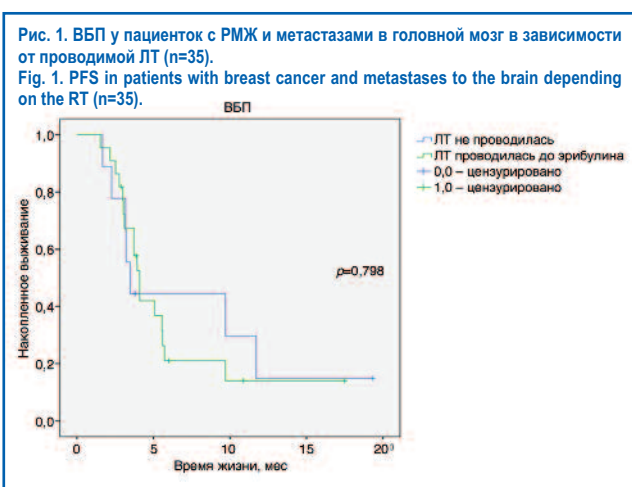
наблюдения 13 лет метастатическое поражение головного мозга зафиксировано в 5,2% случаев. Результатом анализа стало выявление факторов, прогнозирующих развитие метастазов в центральной нервной системе в течение 10 лет после первичного лечения; таковыми оказались N2–3-статус (частота церебральных метастазов – 2,2%), размеры опухоли более 2,0 см (1,7%), гормононегативный статус опухоли (2,3%), степень дифференцировки G3 (2,0%), возраст до 35 лет (2,2%). Максимальная частота поражения головного мозга отмечена при HER2+ РМЖ (2,7%), а также у больных гормононегативным РМЖ с поражением регионарных лимфоузлов (2,6%). Авторами отмечен интересный факт, что риск развития последующих метастазов в центральной нервной системе был выше у пациенток с метастазами в легкие (в течение 10 лет наблюдения – 16,4%) [11].

Исследования последних лет показали, что биологический подтип опухоли не только предопределяет риск метастазирования в головной мозг, но и является важным фактором, влияющим на течение заболевания уже после манифестации интракраниальных метастазов [4–6, 12, 13]. Так, в исследовании N. Oehrich и соавт. показано, что выживаемость без метастазов в головной мозг достоверно различалась между люминальным РМЖ (1003 дня), HER2-положительным (514 дней) и тройным негативным РМЖ (460 дней); $p=0,045$, а медиана продолжительности жизни пациенток после церебрального метастазирования составила 386 дней при люминальном РМЖ, 310 дней – HER2+ раке и всего 147 дней – при тройном негативном РМЖ; $p=0,029$. Таким образом, общая выживаемость при метастатическом поражении головного мозга у больных тройным негативным РМЖ достоверно короче, чем у пациентов с HER2+ подтипом заболевания [13].

Другими факторами, оказывающими влияние на выживаемость после манифестации метастатического поражения головного мозга, являются степень злокачественности опухоли, множественный характер поражения головного мозга, наличие экстракраниальных метастазов и индекс по шкале Карновского [6].

Крайне важно, что биологический подтип метастазов (в том числе и церебральных) может отличаться от первичной опухоли как в виде «потери» таргетных мишеней, так и

Характеристика пациентов с РМЖ и метастазами в головной мозг (n=35) Characteristics of patients with breast cancer and metastases to the brain (n=35)	
Характеристика пациентов	Показатели
Медиана возраста (диапазон)	52 (39–80)
Статус ECOG, n (%)	
0–1	27 (77,1)
2–3	7 (22,9)
Число пораженных зон, медиана (диапазон)	3 (1–6)
Более 2 метастатических зон поражения, n (%)	24 (68,6)
ЛТ, n (%)	
• Тотальное облучение до эрибулина	15 (42,8)
• Стереотаксическая радиохирургия до эрибулина	7 (20)
• Не проводилась до эрибулина	11 (31,4)
• Во время лечения эрибулином (стереотаксическая радиохирургия)	2 (5,8)



в виде «приобретения» ER+ или HER2+ статуса [4]. В работе R. Li и соавт. представлен анализ биопсий интракраниальных метастазов у 25 больных РМЖ; авторы отметили 4 случая расхождения статуса ER, причем в 2 отмечено «появление» ER+ статуса в интракраниальных метастазах при первичной гормононегативной опухоли; 6 случаев расхождений по статусу PR, в 5 из них – «появление» PR+ статуса в метастазах. В 1 случае отмечена дискордантность по HER2-статусу в виде «появления» гиперэкспрессии HER2, что подтверждает важность определения биологического подтипа в метастатических очагах для дальнейшего планирования лечебного алгоритма [14].

Появление HER2+ статуса в интракраниальных метастазах при первичном HER2-негативном РМЖ подтвердили на основании молекулярно-генетического исследования N. Friedigkeit и соавт. [15]. Анализ PAM50 выполнен у 20 пациенток с прогрессированием РМЖ в головной мозг; у 17 из 20 больных биологический подтип первичной опухоли и метастазов совпали, у 2 отмечен «переход» HER2-негативного подтипа в первичной опухоли в HER2+ вариант мРМЖ. Авторы подчеркивают, что метастазы головного мозга при РМЖ обычно приобретают изменения в клинически действенных генах, с приобретенными изменениями ERBB2/HER2 примерно в 20% случаев опухолей РМЖ. Эти наблюдения имеют важную клиническую значимость и подтверждают необходимость комплексной диагностики метастатического поражения у больных РМЖ.

Лечение пациенток с интракраниальными метастазами планируется с учетом биологических особенностей опухоли и полученной ранее терапии, включает лекарственные режимы, рекомендованные для терапии диссеминированного РМЖ. В арсенале онкологов нет лекарственных препара-

тов, имеющих зарегистрированное показание «для лечения метастатического поражения головного мозга при РМЖ» [16]. Частота объективного ответа отдельных цитостатических агентов и их комбинаций широко разнится и составляет от 0 до 55% [17–26].

Современный подход в лечении РМЖ предполагает последовательное применение монотерапии в большинстве клинических сценариев с целью сохранения качества жизни и управляемого профиля переносимости. В этой связи особый интерес представляет цитостатический препарат эрибулин, сочетающий в себе эффективность при мРМЖ и предсказуемый профиль безопасности терапии.

Эрибулин представляет собой активный цитостатик с наличием широкого спектра механизмов противоопухолевого воздействия. Блокада полимеризации микротрубочек приводит к необратимой блокаде митоза и клеточной гибели, а влияние на эпителиально-мезенхимальный переход способствует уменьшению миграции и инвазии опухолевых клеток. Кроме того, эрибулин приводит к улучшению перфузии опухоли, что способствует высокой доставке препарата в опухолевые клетки и делает более эффективным проведение цитостатической терапии [2, 6]. По данным исследования EMBRACE эрибулин показал значимый выигрыш в общей выживаемости у предлеченных больных (получивших минимум 2 линии химиотерапии – ХТ по поводу мРМЖ) по сравнению с терапией по выбору врача [27]. В данном исследовании метастазы в головной мозг были критерием исключения, кроме случаев, когда ранее проводилось лечение по поводу этих метастазов и состояние стабилизировалось. В исследовании 301 авторы привели наблюдения за 6 пациентками с метастатическим поражением головного мозга; 3 из них были рандомизированы в группу эрибулина, 3 – в группу капецитабина. В группе эрибулина отмечен наилучший ответ: пациентки получили по 6 циклов ХТ эрибулином с частичным ответом в одном случае и стабилизацией заболевания – в 2 случаях лечения [28]. Имеющиеся клинические наблюдения применения эрибулина в терапии РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, доказанная эффективность лекарственного препарата, а также отсутствие стандарта лекарственной терапии данной категории пациенток стали основанием для проведения обобщенного российского анализа использования эрибулина в лечебных учреждениях нашей страны.

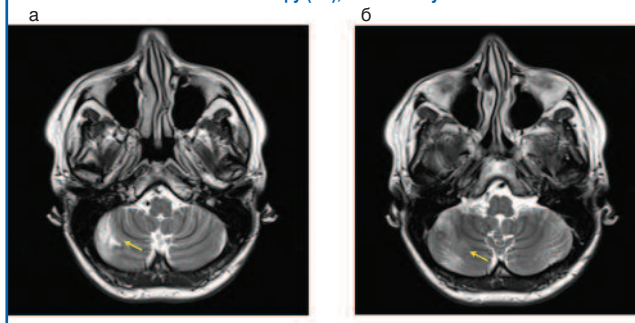
Объединенный российский опыт использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга при РМЖ

В анализ включены 459 российских пациенток с распространенным РМЖ, получивших минимум 2 курса терапии эрибулином в период с 2014 по 2018 г.; 35 из 459 больных имели метастатическое поражение головного мозга. На момент начала лечения эрибулином 77,1% больных имели статус ECOG 0–1, медиана возраста составила 52 года (от 39 до 80 лет). В большинстве случаев пациентки имели 2 и более зон метастатического поражения (68,6%; медиана пораженных зон – 3); лучевая терапия (ЛТ) на область головного мозга использована у 62,8% пациенток до начала лечения эрибулином, и у 5,8% больных во время ХТ эрибулином проведена стереотаксическая ЛТ (см. таблицу).

Распределение биологического подтипа опухолей было следующим: 40,0% больных имели люминальный HER2-негативный подтип РМЖ, 31,4% – тройной негативный рак и в 28,6% случаев диагностирован HER2+ РМЖ. Число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3 линии. Лечение эрибулином продолжалось до прогрессирования, развития непереносимой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине. Оценка эффективности проводилась после каждых 2 курсов ХТ с применением критериев RECIST 1.0–1.1.

При оценке результатов лечения выявлено, что у 20% больных наблюдался частичный ответ, у 62,9% – стабилизация болезни; частота клинической эффективности (частота объективных ответов + стабилизация более 6 мес) составила 48,6%, а контроль роста опухоли зафиксирован у 82,9%

Рис. 2. Оценка эффективности терапии эрибулином: а – метастаз в головном мозге перед началом ХТ; б – после 6 циклов ХТ эрибулином.
Fig. 2. Evaluation of the effectiveness of eribulin therapy: а – a metastasis in the brain before the start of chemotherapy (CT); б – after 6 cycles of CT with eribulin.



пациенток. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у всей группы больных с метастазами в головной мозг составила 4,1 мес (95% доверительный интервал 1,98–6,22); нами не отмечено значимых различий в медиане ВБП у получивших ЛТ до начала лечения эрибулином и без таковой – 4,1 мес против 3,47 мес; $p=0,798$ (рис. 1).

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными, представленными в исследованиях EMBRACE [27] и 301 [28, 29].

Клинический пример

Пациентка 36 лет, значимых герминальных мутаций нет.

Диагноз: рак правой молочной железы T4N1M0 (ER-0 PR-0 HER2-3+ Ki-67 – 35%). Первичное лечение (2013–2014 гг.): неoadъювантная ХТ 4 цикла АС → 4 цикла паклитаксела 175 мг/м² + введение трастузумаба (8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг 1 раз в 3 нед), далее радикальная мастэктомия справа, адъювантная ЛТ на грудную стенку и зоны лимфооттока, введение трастузумаба 6 мг/кг до 1 года.

Прогрессирование заболевания (02.2016): метастазы в печени. Выполнена core-биопсия метастазов в печени: инфильтративный рак неспецифического типа, ER-0 PR-0 HER2-3+ Ki-67 – 45%. Пациентке проведено 6 циклов ХТ по схеме: доцетаксел 75 мг/м², карбоплатин АUC6, трастузумаб (8 мг/кг – нагрузочная доза, далее – 6 мг/кг 1 раз в 3 нед). В мае 2016 г. появились жалобы на нарушение координации. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии – увеличение очагов в печени и метастатическое поражение головного мозга (метастазы в мозжечок, размер – 40×20 мм); рис. 2, а. Статус ECOG 1.

Начата 2-я линия терапии эрибулином в дозе 1,4 мг/м² 1 и 8-й дни, трастузумаб 6 мг/кг каждый 21 день. После 6 циклов ХТ отмечены частичный ответ в головном мозге и стабилизация очагов в печени (рис. 2, б). Переносимость терапии удовлетворительная, из нежелательных явлений – нейтропения 1-й степени. Лечение продолжается.

Обсуждение и выводы

Поражение головного мозга является 4-й наиболее частой локализацией метастазирования у больных РМЖ после поражения костей, легких и печени, при этом именно

интракраниальные метастазы определяют дальнейший прогноз заболевания [4, 5]. Стандартов лекарственной терапии, рекомендуемой для пациенток с метастатическим поражением головного мозга, нет, лечение планируется с учетом клинической картины и биологического подтипа РМЖ. Однако эффективность основных лекарственных агентов и их комбинаций при метастазах в головной мозг широко разнится, что нередко делает затруднительным выбор одновременно эффективного и безопасного лекарственного режима в рутинной практике [30–36]. Традиционно в крупных рандомизированных исследованиях поражение головного мозга является критерием исключения, что ограничивает сбор доказательных данных в пользу того или иного цитостатика. Эрибулин – современный и многонаправленный лекарственный агент, активность которого доказана в крупных рандомизированных исследованиях при предлежном мРМЖ [2, 6]. Сочетание эффективности и предсказуемого профиля безопасности лечения делает терапию эрибулином заманчивой у пациенток с церебральным метастазированием [27, 28]. Поэтому весьма ценно представление объединенного российского опыта по использованию эрибулина у пациенток с метастатическим поражением головного мозга в рутинной клинической практике. В наш объединенный российский анализ включены 35 женщин с распространенным РМЖ с интракраниальными метастазами, получивших минимум 2 курса терапии эрибулином в период с 2014 по 2018 г. В большинстве случаев пациентки имели 2 и более зон метастатического поражения (68,6%; медиана пораженных зон – 3); у 40,0% больных зафиксирован люминальный HER2-негативный подтип РМЖ, у 31,4% – тройной негативный рак и в 28,6% случаев диагностирован HER2+ РМЖ. Что немаловажно, в объединенный анализ включены больные как с предшествующей ЛТ на область головного мозга (62,8%), так и без таковой. Полученные нами результаты полностью согласуются с ранее опубликованными международными данными [27, 29]: частота клинической эффективности составила 48,6% (включая 20% частичных ответов), контроль роста опухоли имели 82,9% пациенток. Медиана ВБП у всей группы больных с метастазами в головной мозг составила 4,1 мес и была сходна у пациенток с предшествующей ЛТ и без таковой. Таким образом, назначение эрибулина при метастазировании РМЖ в головной мозг абсолютно оправдано, препарат продемонстрировал свою эффективность в ретроспективном анализе на российской популяции больных [37–39]. Определение оптимального алгоритма лечения пациентов с мРМЖ с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода и дальнейшего изучения.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

This work was supported by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. GLOBOCAN 2018; IACR, WHO, 2018; <http://gco.iarc.fr/today>
2. Колядина И.В., Поддубная И.В. Роль капецитабина и эрибулина в лечении метастатического HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 26–9. DOI: 10.26442/1815-1434_20183.26-29 [Kolyadina IV., Poddubnaya IV. The role of capecitabine and eribulin in the treatment of metastatic HER2-negative metastatic breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 26–9. DOI: 10.26442/1815-1434_20183.26-29 (in Russian).]
3. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная Онкология. 2014; 16 (4): 10–20. [Kolyadina IV., Poddubnaya IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy). Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 10–20 (in Russian).]
4. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии. 2018; 80 (6): 62–7. [Kolyadina IV., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya IV. Rol' biologicheskoi geterogenosti pri retsidiviruyushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian).]
5. San-Gang Wu, Hui Li, Li-Ying Tang et al. The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A SEER database analysis. <https://doi.org/10.1177/1010428317705082>.
6. Rostami R, Mittal S, Rostami P et al. Brain metastasis in breast cancer: A comprehensive literature review. J Neurooncol 2016; 127: 407–14.

7. Lin NU. Breast cancer brain metastases: new directions in systemic therapy. *Ecanermedalscience* 2013; 7: 307.
8. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast* 2011; 20: 562–7.
9. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 110: 2640–7.
10. Arvold ND, Ob KS, Niemierko A et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 153–60. DOI: 10.1007/s10549-012-2243-x
11. Pestalozzi BC, Zambie D, Price KN et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006; 17: 935–44.
12. Rades D, Lobynska R, Veninga T et al. Evaluation of 2 whole-brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2587–92.
13. Oeblich NE, Spinelli LM, Papendorf F, Park-Simon T-W. Clinical outcome of brain metastases differs significantly among breast cancer subtypes. *Oncology Letters* 2017; 14: 194–200.
14. Li R, Zhang K, Siegal GP, Shi Wei. Clinicopathological factors associated with survival in patients with breast cancer brain metastasis. *Hum Pathol* 2017; 64: 53–60.
15. Friedigkeit N, Hartmaier RJ, Chen Y, Vareslija D. Intrinsic Subtype Switching and Acquired ERBB2/HER2 Amplifications and Mutations in Breast Cancer Brain Metastases. *JAMA Oncol* 2017; 3 (5): 666–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5630
16. Breast Cancer in the Central Nervous System: Multidisciplinary Considerations and Management Authors: N.U. Lin, L.E. Gaspar, FASTRO, FACR, MBA, R. Soffiatti.
17. Bachelot T, Romieu G, Campone M. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (1): 64–71. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70432-1
18. Hurvitz S, Singh R, Adams B. Phase Ib/II single-arm trial evaluating the combination of everolimus, lapatinib and capecitabine for the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases (TRIO-US B-09). *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918807339. DOI: 10.1177/1758835918807339
19. Fabi A, Alesini D, Valle E et al. T-DM1 and brain metastases: Clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast* 2018; 41: 137–43. DOI: 10.1016/j.breast.2018.07.004
20. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 141–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.024
21. Jacot W, Pons E, Frenel JS et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157 (2): 307–18. DOI: 10.1007/s10549-016-3828-6
22. Uncu D, Bayoglu IV, Arslan UY. Trastuzumab-based Retreatment after Lapatinib in Heavily Pretreated HER2 Positive Metastatic Breast Cancer: an Anatolian Society of Medical Oncology Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (9): 4127–31.
23. Linot B, Campone M, Augereau P et al. Use of liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination in breast cancer patients with brain metastases: a monocentric retrospective study. *J Neurooncol* 2014; 117 (2): 253–9. DOI: 10.1007/s11060-014-1378-5
24. Erten C, Demir L, Somali I et al. Cisplatin plus gemcitabine for treatment of breast cancer patients with brain metastases: a preferential option for triple negative patients? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14 (6): 3711–7.
25. Addeo R, Sperlongano P, Montella L et al. Protracted low dose of oral vinorelbine and temozolomide with whole-brain radiotherapy in the treatment for breast cancer patients with brain metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70 (4): 603–9.
26. Sutherland S, Ashley S, Miles D et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer* 2010; 102 (6): 995–1002. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605586
27. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–23.
28. Chang AY, Ying XX. Brain metastases from breast cancer and response to treatment with eribulin: a case series. *Breast Cancer (Auckl)* 2015; 9: 19–24. *J Clin Oncol* 2015.
29. Rivera E, Meyers C, Groves M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 1348–54.
30. Ekenel M, Hormigo AM, Peak S et al. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2007; 85: 223–7.
31. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 832–9.
32. Caraglia M, Addeo R, Costanzo R et al. Phase II study of temozolomide plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of brain metastases from solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 34–9.
33. Linot B, Campone M, Augereau P et al. Use of liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination in breast cancer patients with brain metastases: a monocentric retrospective study. *J Neurooncol* 2014; 117: 253–9.
34. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, non-small cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999; 85: 1599–605.
35. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990; 8: 327–34.
36. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H et al. Hellenic Cooperative Oncology Group. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005; 71: 61–5.
37. Болотина ЛВ, Манзюк ЛВ, Горбунова ВА и др. Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России. *Современная Онкология*. 2016; 18 (3): 27–32. [Bolotina LV, Manziuk LV, Gorbunova VA et al. The results of the first retrospective data analysis of eribulin application in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (3): 27–32 (in Russian).]
38. Манзюк ЛВ, Коваленко ЕИ, Горбунова ВА и др. Эффективность и безопасность эрибулина при различных подтипах рака молочной железы: данные из реальной клинической практики в России. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (3): 46–56. [Manziuk LV, Kovalenko EI, Gorbunova VA et al. Effektivnost' i bezopasnost' eribulina pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy: dannye iz real'noi klinicheskoi praktiki v Rossii. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 7 (3): 46–56 (in Russian).]
39. Горбунова ВА, Колядина ИВ, Коваленко ЕИ и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. *Современная Онкология*. 2019; 21 (1): 12–23. [Gorbunova VA, Kolyadina IV, Kovalenko EI et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Булава Ирина Сергеевна – зав. отд-нием химиотерапии №1 ГБУЗ СО СО ОД

Петкау Владислав Владимирович – зав. Центром амбулаторной химиотерапии ГБУЗ СО СО ОД

Страхова Наталья Валентиновна – рук. химиотерапевтической службы ГБУ СО СО ОД

Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

Irina S. Bulavina – Branch manager, Sverdlovsk Regional Oncology Center

Vladislav V. Petkau – Head of the Center, Sverdlovsk Regional Oncology Center

Natalia V. Strakhova – Branch manager, Sverdlovsk Regional Oncology Center

Vera A. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>

Elena I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Информация об авторах / Information about the authors

Манзюк Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логина»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Манихас Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, зав. 1-м онкохирургическим (маммологическим) отд-нием СПбГБУЗ ГКОД

Раевская Наталья Александровна – зав. 10-м онкологическим отд-нием СПбГБУЗ ГКОД

Иткин Илья Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог 10-го онкологического отделения СПбГБУЗ ГКОД

Хохлова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Филоненко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, врач-онколог дневного стационара №1 ГБУЗ МГОБ №62

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ», засл. деятель науки РФ

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач высшей категории отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Пономаренко Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ООД

Шикина Валентина Евгеньевна – зав. отд-нием, дневной стационар ГБУЗ МО МООД

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

Тихановская Наталья Михайловна – врач-химиотерапевт отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТООД

Мухаметшина Гузель Зиннуровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ РКОД

Хасанова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром №2 ГАУЗ РКОД

Сафина Суфия Зыяевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №3 ГАУЗ РКОД

Шайдоров Михаил Владимирович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ СО ТГКБ №5

Орлов Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ СОКОД, гл. внештат. специалист по онкологии Минздрава Самарской области, доц. каф. управления качеством в здравоохранении ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ХТО №2 ГБУЗ СОКОД

Левченко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием «Дневной стационар с койками для химиотерапии» ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о)

Осипов Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния дневного стационара химиотерапии ГБУЗ ЛООД

Карандеева Татьяна Вадимовна – врач-онколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева», онкологический диспансер

Евстигнеева Ирина Владимировна – зав. диспансерным отд-нием ГБУЗ ТОКОД

Чернов Игорь Софроньевич – канд. мед. наук, врач-онколог, ГБУЗ ОД №5

Колоколов Джеймс Джеконович – врач-онколог ГБУЗ ГП №195

Повышев Антон Юрьевич – врач-химиотерапевт БУ ХМАО – Югры ОКБ

Шатохина Алина Станиславовна – зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром, ГБУЗ КОД №1

Чернякова Елена Михайловна – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ РК РОД

Шкоденко Оксана Николаевна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СККОД

Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием ГБУЗ СОКБ

Liudmila V. Manziuk – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. of RAS, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center

Inna P. Gan'shina – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Tatiana Iu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Aleksei G. Manikhas – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Dispensary

Natalia A. Raevskaia – Branch manager, City Clinical Oncology Dispensary

Iliia M. Itkin – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Oncology Dispensary

Svetlana V. Khokhlova – D. Sci. (Med.), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Dmitrii V. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62

Viktor E. Go'l'dberg – D. Sci. (Med.), Full Prof., Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center

Natalia O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center

Dmitrii M. Ponomarenko – Cand. Sci. (Med.), Regional Oncology Dispensary

Valentina E. Shikina – Branch manager, Moscow Regional Oncological Dispensary

Liubov I. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Rostov Research Institute of Oncology

Natalia M. Tikhonovskaia – chemotherapist, Rostov Research Institute of Oncology

Elena V. Karabina – Branch manager, Tula Regional Oncologic Dispensary

Guzel Z. Mukhametshina – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary

Alfiia I. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary

Sufiia Z. Safina – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary

Mikhail V. Shaidorov – Cand. Sci. (Med.), Tolyatti City Clinical Hospital №5

Andrei E. Orlov – D. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Iuliia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Natalia V. Levchenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

Mikhail A. Osipov – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Oncological Dispensary

Tatiana V. Karandeeva – oncologist, D.D. Pletnev City Clinical Hospital

Irina V. Evstigneeva – Branch manager, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary

Igor S. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Oncologic Dispensary №5

Dzheims Dzh. Kolokolov – oncologist, City Polyclinic №195

Anton Iu. Povyshev – chemotherapist, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk

Alina S. Shatokhina – Branch manager, Clinical Oncology Center №1

Elena M. Cherniakova – Branch manager, Republican Oncology Center

Oksana N. Shkodenko – Branch manager, Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary

Evgeniia S. Kuz'mina – oncologist, Salekhard District Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Обзор

Успешный опыт сочетанной иммунохимиотерапии при рефрактерном течении первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной

Л.Г. Горенкова^{✉1}, С.К. Кравченко¹, И.Э. Белоусова^{2,3}, Л.Г. Бабичева⁴, Д.Д. Калашникова⁵, И.В. Поддубная⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉l.aitova@mail.ru

Аннотация

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют собой гетерогенную группу Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся преимущественно в коже и характеризующихся особенностями диагностики, клинического течения и терапевтического подхода. Большую часть (более 50%) составляют грибовидный микоз и CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез), крайне редко встречается ПТКЛ неспецифицированная (ПТКЛ NOS). Активационный антиген CD30 является клеточным мембранным гликопротеином, относящимся к семейству факторов некроза опухоли. Опухолевые клетки при первичных кожных CD30-позитивных лимфомах кожи экспрессируют CD30 более чем в 75%, при других нозологических формах его детекция также может встречаться, но в меньшей степени. Большинство пациентов с кожными CD30+ лимфопролиферативными заболеваниями имеют индолентное течение с благоприятным прогнозом, примерно в 30% развивается резистентное течение болезни и в 8% случаев регистрируются смертельные исходы от лимфомы. Лечение ПТКЛ NOS в настоящее время не стандартизировано и основано на использовании курсов системной химиотерапии, применяемых для лечения ее нодальных аналогов. С недавних пор в клиническую практику для лечения Т-клеточных лимфом включены моноклональные антитела, одним из которых является брентуксимаб ведотин – CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е. В данной публикации мы приводим описание клинического случая пациента с рефрактерной формой ПТКЛ NOS.

Ключевые слова: кожные лимфомы, первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, брентуксимаб ведотин, рецидив, ремиссия заболевания.

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Белоусова И.Э. и др. Успешный опыт сочетанной иммунохимиотерапии при рефрактерном течении первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 25–28. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190399

Review

Successful experience of combined immunochemotherapy at refractory course of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Liliia G. Gorenkova^{✉1}, Sergei K. Kravchenko¹, Irena E. Belousova^{2,3}, Lali G. Babicheva⁴, Daria D. Kalashnikova⁵, Irina V. Poddubnaya⁴

¹National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉l.aitova@mail.ru

Abstract

Primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are a heterogeneous group of T-cell lymphoproliferative diseases that involve mainly the skin and are characterized by features of their diagnosis, clinical course and therapeutic approach. They include mainly fungal mycosis and CD30 + lymphoproliferative skin diseases (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis) which account for >50% of CTCL and primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/ /not otherwise specified (PTL NOS) which occurs extremely rare. Activation antigen CD30 is a cell membrane glycoprotein that belongs to tumor necrosis factor (TNF) superfamily. Tumor cells in primary skin CD30-positive skin lymphomas express CD30 in more than 75%; in other nosological units it also can be detected but to a lesser extent. Most patients with cutaneous CD30 + lymphoproliferative diseases have an indolent the disease course of the disease with a favorable prognosis. Refractory course occurs in approximately 30% patients, and in 8% of cases lymphoma results in deaths. Recently monoclonal antibodies have been included in clinical practice for the treatment of T-cell lymphomas, one of which is brentuximab vedotin, a CD30 monoclonal antibody conjugated to monomethyl auristatin E. This article provides the clinical case of a patient with a refractory form of PTL NOS.

Key words: cutaneous lymphomas, primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified, brentuximab vedotin, relapse, disease remission.

For citation: Gorenkova L.G., Kravchenko S.K., Belousova I.E. et al. Successful experience of combined immunochemotherapy at refractory course of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 25–28. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190399

Введение

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) относятся к неходжкинским лимфомам, характеризующимся накоплением клональных опухолевых лимфоцитов первично в коже. Их них более 1/2 случаев составляет грибовидный микоз, около 25% – CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез) и остальную часть – редко встречаемые опухоли, в том числе ПТКЛ неспецифицированная (ПТКЛ NOS) [1].

ПТКЛ NOS представляет собой группу заболеваний, которые не могут быть отнесены к той или иной нозологической форме кожных лимфом, являясь диагнозом исключения. Критериями верификации данного диагноза принято считать отсутствие анамнеза грибовидного микоза, а именно прогредиентной смены пятен, бляшек и узлов, отсутствие внекожных очагов при комплексном стадировании пациента, наличие, как правило, множественных быстро растущих опухолевых образований на коже туловища и нижних конечностей, за исключением головы и шеи, диффузный или нодулярный рост клеток малого, среднего или крупного размера, α/β-фенотип опухолевых клеток, отсутствие эпидермотропизма, экспрессии вируса Эпштейна–Барр, наличие в инфильтрате небольшого количества CD30+ клеток [2]. ПТКЛ NOS встречается одинаково часто во взрослой популяции как у мужчин, так и женщин.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный, 5-летняя выживаемость менее 20% [3].

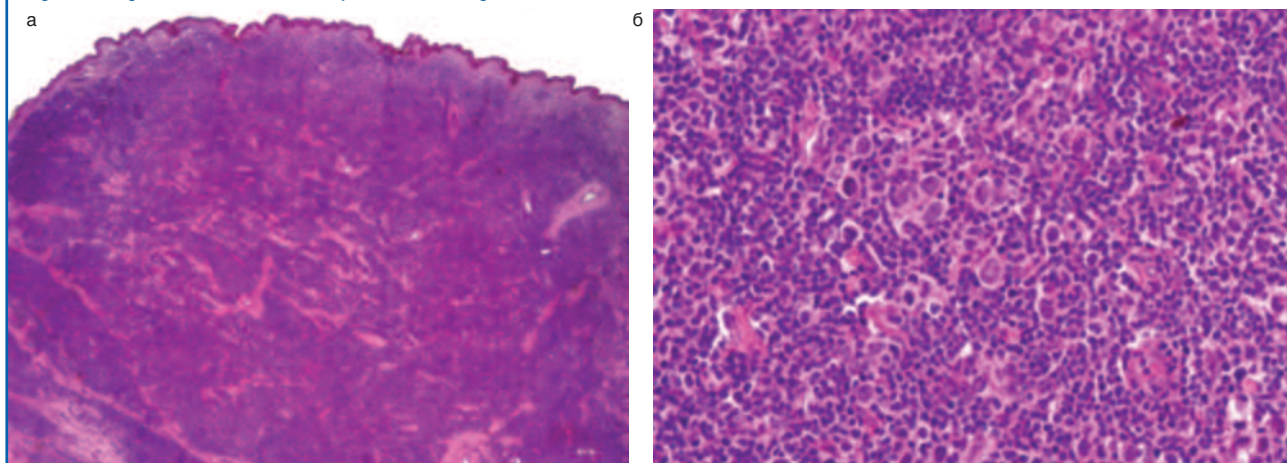
Лечение ПТКЛ NOS в настоящее время не стандартизировано и основано на использовании курсов системной химиотерапии (ХТ), применяемых для лечения нодальных аналогов. При выборе терапии индукции используют антрациклинсодержащие режимы ХТ – СНОР/СНОЕР. Согласно рекомендациям Общего национального онкологического

сообщества и Российским клиническим рекомендациям применяют следующую тактику: при развитии общего ответа у молодых сохранных пациентов проводят консолидацию с использованием высокодозной ХТ с поддержкой аутологичными стволовыми клетками костного мозга. В прогрессии/рецидиве заболевания при сохранении химиочувствительности опухоли используются режимы 2-й линии (курсы по программам DHAP/ICE/GemOx), а пациентам моложе 60 лет рекомендовано проведение трансплантации аллогенного костного мозга [4–6].

Новым и перспективным направлением для повышения эффективности лечения является добавление в программу системного химиотерапевтического воздействия моноклональных антител.

Брентуксимаб ведотин – CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристином Е, зарегистрирован на территории Российской Федерации в феврале 2016 г. Препарат впервые показал высокую эффективность в терапии рецидивов/рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы. В настоящее время область его применения значимо расширяется: на сайте клинических исследований (www.clinicaltrials.gov) зарегистрировано более 39 клинических исследований. В том числе активно изучаются его эффективность и переносимость при кожных Т-клеточных лимфомах. Анализируя опубликованные данные по применению брентуксимаба ведотина в терапии грибовидного микоза, синдрома Сезари, трансформации грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому, CD30+ кожных лимфомах, более чем 2/3 пациентов ответили на лечение, несмотря на множество линий терапии в анамнезе (медиана предшествующих воздействий – 3,1 для первичной кожной анапластической лимфомы и 4,2 для грибовидного микоза) [1].

Рис. 1. Гистологическое исследование образования кожи на левой голени.
Fig. 1. Histological examination of skin neoplasia on the left leg.



При оценке связи между уровнем экспрессии CD30 и глубиной ответа было выявлено, что, несмотря на преимущество в ответе на брентуксимаб ведотин, у пациентов с более высокой экспрессией CD30 (медиана CD30_{max} 15%) не было получено статистически значимых различий в продолжительности ответа, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости [7].

Описания применения брентуксимаба ведотина в терапии первичной кожной ПТКЛ NOS в доступной нам литературе не найдено.

Клинический пример

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» обратился мужчина 32 лет с жалобами на множественные опухолевидные образования размерами более 2–3 см в диаметре.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. пациент отметил появление на коже левой голени и верхних конечностей множественных узлов с тенденцией к быстрому росту.

Выполнена биопсия образования кожи на левой голени. При гистологическом исследовании в дерме обнаружился диффузный неэпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных лимфоидных клеток малого, среднего и крупного размера, экспрессировавших CD2, CD3 и CD4-антигены с практически полной потерей экспрессии CD5 (рис. 1). Меньшее количество клеток инфильтрата экспрессировали CD8-антиген, CD20-позитивные В-лимфоциты располагались небольшими скоплениями. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составлял около 70–80% от всех клеток инфильтрата. Экспрессия CD30 определялась на 5–10% опухолевых клеток (рис. 2).

При молекулярно-генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции выявлена реаранжировка генов β -цепи Т-клеточного рецептора.

Для исключения вторичного поражения кожи при nodальных Т-клеточных лимфомах выполнено комплексное стадирование пациента, в том числе позитронно-эмиссионная/компьютерная томография и трепанобиопсия костного мозга: внекожных очагов выявлено не было.

Суммируя данные анамнеза, клинической картины и лабораторных исследований, верифицирован диагноз первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной.

Учитывая молодой возраст пациента и неблагоприятный прогноз, было принято решение провести 4 курса ХТ с включением высоких доз метотрексата, L-аспарагиназы. По основному заболеванию получен положительный противоопухолевый ответ в виде частичной регрессии узлов, однако в межкурсовом интервале после 4-го курса ХТ отмечено появление новых идентичных образований.

Больному начата 2-я линия терапии с включением гемцитабина, выполнено 3 курса системной ХТ по программе ESGAP (этопозид, Солу-Медрол, гемцитабин, цисплатин). В результате опухолевые очаги стали постепенно сокращаться в размерах, пациенту планировалась трансплантация костного мозга для консолидации полученной ремиссии заболевания. Однако после 3-го курса в перерыве вновь отмечена прогрессия заболевания – появились и быстро увеличивались в размерах опухолевые узлы на коже ягодиц, отмечено увеличение в размерах пахового лимфатического узла (рис. 3).

Учитывая рефрактерное течение заболевания, принято решение о проведении 3-й линии терапии по программе Dexamet с добавлением брентуксимаба ведотина.

Было выполнено 7 циклов брентуксимаба ведотина, достигнута ремиссия заболевания в виде полного разрешения кожных очагов, на остаточные элементы выполнен курс дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза 39 Грей).

Учитывая прогрессирующее течение лимфомы, неблагоприятный прогноз, молодой возраст пациента, наличие HLA-идентичного сиблинга, пациенту планируется с целью консолидации стойкой полной ремиссии заболевания выполнение аллогенной трансплантации костного мозга. Срок наблюдения после завершения лечения с брентуксимабом ведотином – 6 мес, признаков возврата заболевания не отмечается (рис. 4).

Рис. 2. Экспрессия антигена CD30 на опухолевых клетках.
Fig. 2. Expression of the CD30 antigen on tumor cells.

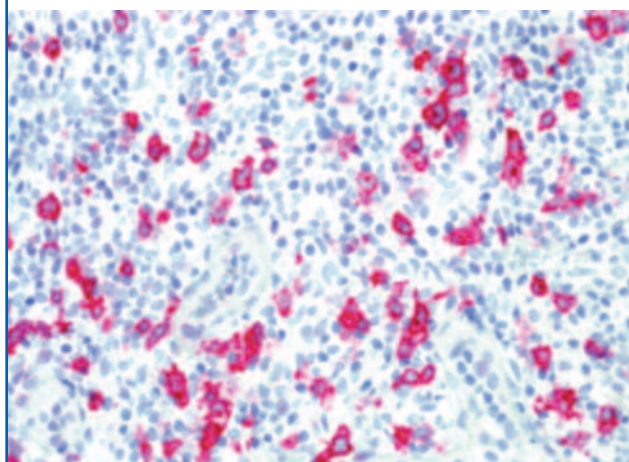


Рис. 3. Прогрессия заболевания: увеличение в размерах опухолевых узлов на коже ягодиц.
Fig. 3. Disease progression: an increase in a size of tumor nodes on the skin of the buttocks.



Рис. 4. Изменения на коже ягодиц в период ремиссии.
Fig. 4. Changes in the skin of the buttocks during remission.



Заключение

Первичные кожные лимфомы представлены широким спектром нозологических форм, имеющих различное клиническое проявление, диагностические критерии, прогноз и терапевтические опции. Определение экспрессии CD30 антигена на опухолевых клетках имеет вариабельную характеристику в группе Т-клеточных лимфопрлифераций с первичным вовлечением кожи. Так, при CD30+ кожных лимфомах, в том числе лимфоматоидном папулезе, отмечается высокий уровень экспрессии антигена, в то время как при ПТКЛ NOS могут быть позитивны единичные опухолевые клетки.

ПТКЛ NOS составляет редкую группу кожных Т-клеточных лимфом, являясь диагнозом исключения. Она клинически характеризуется появлением и быстрым ростом опухолевидных

узлов, прогноз значительно хуже в сравнении с другими формами лимфопротиферативных кожных заболеваний. Учитывая редкую частоту встречаемости, в настоящее время стандарты терапии не разработано. Как правило, применяются интенсивные химиотерапевтические режимы по аналогии с нодальными периферическими Т-клеточными лимфомами, вплоть до трансплантации костного мозга.

Использование таргетной терапии, а именно моноклонального CD30-антитела, соединенного с цитостатиком, повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными. Впервые эффективность брентуксимаба ведотина была оценена при рефрактерных формах нодальных анапластических лимфом – общий ответ у пациентов как минимум после 3 линий ХТ получен в 86% случаев. Успешный опыт применения препарата способствовал расширению его использования при других лимфомах, включая кожные Т-клеточные опухоли. Также важным и инновационным является сохранение эффективности препарата и при низкой экспрессии антигена CD30 при ряде заболеваний. Возможным объяснением данного феномена являются теории о противоопухолевом эффекте препарата-«спутника», когда воздействие на субстрат заболевания происходит за счет высвобождения монометилауристината Е, так как клинические исследования применения только моноклонального

антитела CD30 (SGN30) не показали столь хороших результатов. Не исключается и невысокая чувствительность иммуногистохимического метода при детекции экспрессии CD30-антигена.

Наше клиническое наблюдение пациента с рефрактерным течением к 2 линиям терапии ПТКЛ NOS показало высокую чувствительность опухоли к проведению таргетной терапии.

У молодого мужчины заболевание имело постоянно прогрессирующее течение, несмотря на использование ХТ с включением максимально потенциально эффективных препаратов при данном заболевании. Сочетание брентуксимаба ведотина с системной ХТ по программе Dexametab позволило достичь максимально продолжительной регрессии кожных опухолевых элементов.

Планируемые проспективные исследования эффективности таргетной терапии кожных Т-клеточных лимфом на большем числе пациентов позволят определить роль и точку приложения брентуксимаба ведотина для достижения максимальной эффективности лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Enos TH et al. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol* 2017; Report 1–6.
- Cerroni L. *Skin lymphoma: the illustrated guide. Fourth edition.* 2014; p. 155–62.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–85.
- Niitsu N, Kobori M, Higashibara M et al. Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2007; 98 (1): 109–12.
- Truempel I, Wulf G, Ziepert M et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma of the elderly: final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *J Clin Oncol*.
- Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Phase 1 Dose Finding Study of BelinostatPlus Cyclophosphamide/Vincristine/Doxorubicin/Prednisone (CHOP) Regimen (BelCHOP) for Treatment of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01839097>
- Kim YH, Tavallaei M, Sundram U et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *Am Soc Clin Oncol* 2015; 20: 1–9.
- Talpur R, Singh L, Daulat S et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5051–60.
- Pileri SA, Ralfkiaer E, Weisenburger DD et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press, 2017; p. 403–7.

Информация об авторах / Information about the authors

Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: l.aitova@mail.ru

Кравченко Сергей Кириллович – канд. мед. наук, доц., зав. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: kravchenko.s@blood.ru

Белюсова Ирена Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», проф. каф. патологической анатомии ЧОУВО СПбМСИ. E-mail: irena.belousova@mail.ru

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru

Калашникова Дарья Дмитриевна – студентка 6-го курса фак-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dashik.95@mail.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprektorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Liliya G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: l.aitova@mail.ru

Sergei K. Kravchenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., National Medical Research Center for Hematology. E-mail: kravchenko.s@blood.ru

Irena E. Belousova – D. Sci. (Med.), Prof., S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg Medical and Social Institute. E-mail: irena.belousova@mail.ru

Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru

Daria D. Kalashnikova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dashik.95@mail.ru

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprektorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Статья поступила в редакцию / The article received: 3.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Оригинальная статья

Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность

А.В. Рудакова^{✉1}, В.В. Стругов²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

[✉]alla.rudakova@pharminnotech.com

Аннотация

Обоснование. В настоящее время терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза предполагает назначение режимов, включающих инновационные препараты, к которым относятся ибрутиниб и комбинация венетоклакса с ритуксимабом. При этом комбинация венетоклакса с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту эрадикации минимальной остаточной болезни и в отличие от ибрутиниба в стандартном варианте отменяется по истечении 2 лет с момента начала терапии.

Цель. Оценка фармакоэкономической эффективности терапии рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса + ритуксимаба и ибрутиниба.

Материалы и методы. Оценку осуществляли с позиции системы здравоохранения методом марковского моделирования. Временной горизонт исследования составил 4 года. При проведении анализа учитывали отсутствие статистически значимых различий в общей и беспрогрессивной выживаемости по результатам непрямого сравнения исследования MURANO для комбинации венетоклакса + ритуксимаба и исследований RESONATE и HELIOS для ибрутиниба. Цена венетоклакса (без НДС), использованная при расчете, соответствовала прайс-листу производителя и составила: таблетки, покрытые п/о, 10 мг №14 – 5830,2 руб.; 50 мг №7 – 14 576,86 руб.; 100 мг №7 – 29 152,65 руб.; 100 мг №14 – 58 306,37 руб.; 100 мг №112 – 466 446,67 руб. Цена ритуксимаба и ибрутиниба соответствовала медиане зарегистрированных цен. Во всех случаях при проведении анализа учитывали НДС и средневзвешенную оптовую надбавку с учетом численности населения в Российской Федерации. При проведении анализа в базовом варианте не учитывали затраты на терапию после перехода к прогрессированию. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант, предполагающий назначение монотерапии венетоклаксом пациентам с прогрессией на ибрутинибе и монотерапии ибрутинибом больным с прогрессией на схеме венетоклакса + ритуксимаба. В рамках анализа чувствительности оценивались также снижение и увеличение цены венетоклакса на 15% и снижение цены ибрутиниба на 30%. Кроме того, оценивали увеличение доли пациентов, переходящих к прогрессированию после отмены венетоклакса через 2 года терапии, на 15% в год, а также изменение частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом и снижение временного горизонта исследования до 3 лет. Анализ проводили с дисконтированием на 3,5% в год.

Результаты. Анализ показал, что назначение режима, включающего венетоклакс, позволяет снизить объем затрат в среднем на 31,3% по сравнению с ибрутинибом (объем затрат за 4 года в расчете на 1 пациента – 13 341 млн руб. и 19 413 млн руб. соответственно). Анализ чувствительности продемонстрировал надежность полученных результатов (при всех проанализированных вариантах моделирования, включая варианты с увеличением цены венетоклакса на 15%, снижением цены ибрутиниба на 30% и снижением временного горизонта исследования до 3 лет, комбинация венетоклакса + ритуксимаба обеспечивает снижение затрат на 1,9–41,0%).

Выводы. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом снизить объем затрат, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов. Основной вклад в снижение затрат вносит тот факт, что терапия венетоклаксом и ритуксимабом при отсутствии прогрессирования прекращается через 2 года после начала лечения, а не проводится до утраты ответа, как в случае ибрутиниба.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, венетоклакс, ритуксимаб, ибрутиниб, эффективность затрат.

Для цитирования: Рудакова А.В., Стругов В.В. Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба: фармакоэкономическая эффективность. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 29–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397

Original Article

The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab

Alla V. Rudakova^{✉1}, Vladimir V. Strugov²

¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

✉alla.rudakova@pharminnotech.com

Abstract

Background. Current treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia implies the use of regimens that include innovative drugs such as ibrutinib and a combination of venetoclax with rituximab. Herewith the combination of venetoclax with rituximab provides a high rate of eradication of minimal residual disease and, in contrast to ibrutinib, in the standard version it is canceled after 2 years from the start of therapy.

Aim. Evaluation of the cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax + rituximab and ibrutinib.

Materials and methods. The evaluation was carried out from a position of the health care system using the Markov model. The study's time horizon was 4 years. There were no statistically significant differences in overall and progression-free survival according to data of an indirect comparison of the study MURANO for the combination of venetoclax + rituximab and the studies RESONATE and HELIOS for ibrutinib. Venetoclax price (excluding VAT) used for calculation was corresponded to the manufacturer's price list and it was: film coated tablets, 10 mg №14 – 5830.2 rubles; 50 mg №7 – 14 576.86 rubles; 100 mg №7 – 29 152.65 rubles; 100 mg №14 – 58 306.37 rubles; 100 mg №112 – 466 446.67 rubles. Prices for rituximab and ibrutinib were corresponded to a median of the prices quoted. In all cases the analysis considered VAT and weighted average wholesale surcharge given population size in the Russian Federation. In the base case, costs of therapy after a transition to progression were not considered. When carrying out the sensitivity analysis, the option of monotherapy with venetoclax in patients who had progression on ibrutinib and monotherapy with ibrutinib in patients who had progression on venetoclax + rituximab was also evaluated. As part of the sensitivity analysis, a decrease and increase in the price of venetoclax by 15% and a decrease in the price of ibrutinib by 30% were also evaluated. In addition, an increase in a proportion of patients who moved to progression followed venetoclax withdrawal after 2 years of therapy was evaluated, by 15% per year, as well as a change in a frequency of progression by 15% compared with the base case and a decrease in the study's time horizon to 3 years. The analysis was performed with discounting at 3.5% per year.

Results. The analysis showed that the use of a regimen that includes venetoclax reduces the cost volume by on average of 31.3% compared to ibrutinib (the cost volume for 1 patient per 4 years – 13.341 million rubles and 19.413 million rubles, respectively). The sensitivity analysis demonstrated a reliability of the data obtained (with all analyzed modeling options, including options with an increase in venetoclax price by 15%, a decrease in ibrutinib price by 30% and a decrease in the study's time horizon to 3 years, the combination of venetoclax + rituximab reduces costs by 1.9–41.0%).

Conclusions. Treatment of relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab is comparable in clinical efficacy with ibrutinib monotherapy and can reduce the cost and, therefore, increase the availability of innovative therapy for this group of patients. The main contribution to cost reduction is made by the fact that treatment with venetoclax and rituximab in the absence of progression stops 2 years after the start of treatment, and is not performed until the response is lost, as in the case of ibrutinib.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, rituximab, ibrutinib, cost-effectiveness.

For citation: Rudakova A.V., Strugov V.V. The cost-effectiveness of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with a combination of venetoclax and rituximab. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 29–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190397

К числу режимов терапии рецидивирующего или рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у пациентов любого возраста относятся терапия комбинацией венетоклакса и ритуксимаба и монотерапия ибрутинибом [1].

При этом комбинация венетоклакса с ритуксимабом обеспечивает высокую частоту эрадикации минимальной остаточной болезни, сохраняющуюся с течением времени [2]. В соответствии с инструкцией данный режим может быть отменен у пациентов с отсутствием прогрессирования по истечении 2 лет с момента начала терапии.

Эффективность ибрутиниба при рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ оценивалась в открытом клиническом исследовании III фазы RESONATE, в котором ибрутиниб сравнивали с офатумумабом [3]. Эффективность комбинации венетоклакса и ритуксимаба оценивалась в открытом исследовании III фазы MURANO, в котором данная комбинация сравнивалась с комбинацией бендамустина и ритуксимаба [2].

Кроме того, в исследовании HELIOS оценивали сравнительную эффективность комбинации ибрутиниба с ритуксимабом и бендамустина с ритуксимабом [4]. На основании результатов исследований RESONATE и HELIOS проведено

непрямое сравнение монотерапии ибрутинибом и комбинации бендамустина и ритуксимаба [5]. Анализ показал, что отношение шансов (ОШ) выживаемости без прогрессирования на монотерапии ибрутинибом по сравнению с комбинацией бендамустина и ритуксимаба составляет 7,52 (95% доверительный интервал – ДИ 4,72–11,99), а ОШ общей выживаемости – 2,24 (95% ДИ 1,14–4,4) [5].

Популяции пациентов, включенных в исследования MURANO и RESONATE, различались по ряду параметров, и проведение непрямого сравнения между комбинацией венетоклакса с ритуксимабом и ибрутиниба требует поправки на эти различия.

В исследовании MURANO анализ, проведенный после корректировки и отбора пациентов, обеспечивших полное соответствие характеристик, влияющих на эффективность терапии в сравниваемых популяциях, показал, что данные варианты терапии статистически значимо не различаются по эффективности как в отношении выживаемости до прогрессирования (PFS), так и в отношении общей выживаемости (OS); табл. 1 [6].

Как следует из табл. 1, ибрутиниб характеризуется отсутствием статистически значимых различий с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб как в отношении критерия выжи-

Таблица 1. Эффективность терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ (сетевой метаанализ, скорректированный для комбинации венетоклакс + ритуксимаб в отношении популяции, аналогичной включенной в исследование RESONATE) [6]
Table 1. Efficacy of treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia – CLL (network meta-analysis, adjusted to a combination of venetoclax + rituximab in the population similar to that included in the study RESONATE) [6]

Исследование	Группы сравнения	PFS (ОШ, 95% ДИ)	OS (ОШ, 95% ДИ)
MURANO	Венетоклакс + ритуксимаб vs бендамустин + ритуксимаб	0,19 (0,13–0,28)	0,48 (0,25–0,90)
RESONATE+HELIOS	Ибрутиниб vs бендамустин + ритуксимаб	0,13 (0,083–0,211)	0,45 (0,23–0,88)

Таблица 2. Затраты на терапию (тыс. руб.) рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ в расчете на 1 пациента (базовый вариант)
Table 2. The cost of treatment (thousand rubles) for relapsed/refractory CLL per patient (base case)

Параметры, тыс. руб.	Венетоклакс + ритуксимаб	Ибрутиниб	Различие (венетоклакс + ритуксимаб vs ибрутиниб), тыс. руб. (%)
Затраты на венетоклакс в фазу титрования	311,999	0	311,999
Затраты на таргетные препараты (1-й год)	6820,529	6079,610	740,919
Затраты на ритуксимаб с учетом введения	716,115	0	716,115
Общие затраты на препараты за 1-й год	7848,643	6079,610	1769,033 (+29,1)
Затраты на таргетные препараты за 2-й год	5453,899	4861,438	592,461 (+12,2)
Затраты на таргетные препараты за 3-й год	0	4388,776	-4388,776 (-100)
Затраты на таргетные препараты за 4-й год	0	4067,233	-4067,233 (-100)
Затраты на коррекцию нежелательных явлений	38,942	16,279	22,663
Общие затраты на терапию за 4 года	13 341,484	19 413,337	-6071,853 (-31,3)

Таблица 3. Различие в затратах (тыс. руб./пациента) при назначении режима, включающего венетоклакс и ритуксимаб, по сравнению с монотерапией ибрутинибом при терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ (анализ чувствительности)
Table 3. The difference in costs (thousand rubles/patient) at the use of a regimen that includes venetoclax and rituximab, compared with ibrutinib monotherapy in the treatment of relapsed/refractory CLL (sensitivity analysis)

Вариант	Показатели, тыс. руб. (%)
Базовый вариант	-6071,853 (-31,3)
Снижение цены венетоклакса на 15%	-7959,817 (-41,0)
Увеличение цены венетоклакса на 15%	-4183,889 (-21,6)
Снижение цены ибрутиниба на 30% по сравнению с зарегистрированной ценой	-252,736 (-1,9)
Увеличение частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения	-5580,090 (-30,0)
Снижение частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом в обеих группах сравнения	-6563,616 (-32,5)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – монотерапии венетоклаксом	-7751,609 (-31,4)
Назначение после прогрессирования в группе венетоклакс + ритуксимаб ибрутиниба, а в группе ибрутиниба – монотерапии венетоклаксом с прогрессированием заболевания после завершения 2-летней терапии венетоклаксом у 15% пациентов в год	-7671,644 (-31,1)
Снижение временного горизонта исследования до 3 лет	-2004,620 (-13,1)

ваемости без прогрессирования (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,78–2,61), так и в отношении общей выживаемости (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,42–2,73) [6].

Целью исследования являлась оценка фармакоэкономической эффективности терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом.

Материалы и методы

Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты. Продолжительность цикла терапии принимали равной 28 дням. Временной горизонт исследования в базовом варианте составил 4 года. В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант со снижением временного горизонта исследования до 3 лет.

Модель предполагала наличие трех постоянных клинических состояний: без прогрессирования, прогрессирование и смерть пациента.

С учетом сопоставимой клинической эффективности комбинации венетоклакс + ритуксимаб с монотерапией ибрутинибом, при проведении оценки использовался метод минимизации затрат.

В базовом варианте вероятность прогрессирования заболевания соответствовала результатам исследования RESONATE. Поскольку темпы прогрессирования ХЛЛ в исследованиях RESONATE и MURANO несколько различались, при проведении анализа чувствительности оценивались также варианты со снижением и увеличением частоты прогрессирования на 15% по сравнению с базовым вариантом.

При проведении анализа учитывали, что режим, включающий венетоклакс ± ритуксимаб, назначается до прогрессирования или на период, не превышающий 2 лет.

В базовом варианте затраты на терапию пациентов после перехода к прогрессированию не учитывали. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант,

предполагающий назначение после перехода к прогрессированию монотерапии венетоклаксом в группе ибрутиниба и ибрутинибом – в группе венетоклакс + ритуксимаб [7].

В рамках анализа чувствительности оценивались также снижение и увеличение цены венетоклакса на 15% и снижение цены ибрутиниба на 30%. Кроме того, оценивали увеличение доли пациентов, переходящих к прогрессированию после отмены венетоклакса через 2 года терапии, на 15% в год.

Цена венетоклакса, использованная при расчете (без НДС): таблетки, покрытые п/о, 10 мг №14 – 5830,2 руб.; 50 мг №7 – 14 576,86 руб.; 100 мг №7 29 152,65 руб.; 100 мг №7 – 58 306,37 руб.; 100 мг №112 – 466 446,67 руб. При проведении анализа учитывали НДС и средневзвешенную оптовую надбавку с учетом численности населения в Российской Федерации (11,83%).

Затраты на ритуксимаб рассчитывались на основе медианы зарегистрированных цен (114,87 руб./мл) с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ.

Цена ибрутиниба соответствовала зарегистрированной цене (капсулы 140 мг №90 – 445 474,54 руб.) с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ.

При расчете учитывали затраты на коррекцию наиболее часто встречающихся побочных эффектов терапии 3-й степени тяжести и выше – нейтропении (57,7% для комбинации венетоклакса с ритуксимабом и 19,5% для ибрутиниба); тромбоцитопении (5,7% для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 5,6% для ибрутиниба); анемии (10,8% для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 4,6% для ибрутиниба); пневмонии (5,2% для комбинации венетоклакса и ритуксимаба и 6,7% для ибрутиниба) [2, 3]. Затраты на коррекцию нежелательных реакций рассчитывались на основе тарифов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2018 г. При коррекции нейтропении предполагали введение 30 млн МЕ филграстима (Лейкостима) в

течение 10 дней с госпитализацией пациента. При проведении анализа не учитывались затраты на коррекцию реже встречающихся осложнений, таких как артериальная гипертония, диарея, артралгии, дерматиты и пр.

Анализ проводили с дисконтированием на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа затрат при терапии пациентов комбинацией венетоклакс + ритуксимаб и ибрутинибом представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что назначение пациентам с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ терапии венетоклакс + ритуксимаб позволит снизить затраты по сравнению с ибрутинибом на 31%. Вследствие этого при фиксированном бюджете число пациентов, которым может быть назначена эффективная инновационная терапия, увеличится на 45,5%.

Анализ чувствительности результатов к изменениям параметров моделирования представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при всех проанализированных вариантах моделирования, включая варианты с увеличением цены венетоклакса на 15%, снижением цены ибрутиниба на

30% и снижением временного горизонта исследования до 3 лет, комбинация венетоклакс + ритуксимаб обеспечивает снижение затрат на 1,9–41,0%.

Выводы

Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом снизить объем затрат, а вследствие этого увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов. Основной вклад в снижение затрат вносит тот факт, что терапия венетоклаксом и ритуксимабом при отсутствии прогрессирования прекращается через 2 года после начала лечения, а не проводится до утраты ответа, как в случае ибрутиниба.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2018 – February 12, 2018. NCCN.org
2. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107–20.
3. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018; 32: 83–91.
4. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200–11. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00465-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00465-9)
5. Hillmen P, Fraser G, Jones J et al. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. *Blood* 2015; 126: 2944.
6. National Institute of Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097]. Committee Papers. 25.10.2018.
7. National Institute of Health and Care Excellence. Lead team presentation. Venetoclax with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097] – STA. 1st Appraisal Committee meeting. Lead team: Derek Ward and David Chandler ERG: Warwick Evidence. Technical team: Julia Sus and Sally Doss. 27 September 2018.

Информация об авторах / Information about the authors

Рудакова Алла Всеволодовна – д-р фармацевт. наук, проф. каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПбФУ. E-mail: alla.rudakova@pharminnotech.com

Стругов Владимир Владимирович – науч. сотр. НИЛ онкогематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Alla V. Rudakova – D. Sci. (Pharmaceut.), Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. E-mail: alla.rudakova@pharminnotech.com

Vladimir V. Strugov – Res. Officer, Almazov National Medical Research Centre

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Обзор

Применение регорафениба при колоректальном раке

М.И. Секачева^{✉1}, Н.Н. Багмет², А.А. Гурьянова¹, Д.О. Аль Раши¹

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

[✉]sekach_rab@mail.ru

Аннотация

Колоректальный рак – это третий по распространенности вид рака во всем мире у мужчин и второй – у женщин. Отмечается ежегодное увеличение заболеваемости колоректальным раком, при этом у значительного числа пациентов болезнь выявляется уже на поздних стадиях. Регорафениб является пероральным мультикиназным ингибитором, таргетно влияет на VEGF1, VEGF2, VEGF3, PDGFR, FGFR, участвующие в регуляции ангиогенеза опухоли, и KIT, RET, RAF-1, BRAF, участвующие в онкогенезе. Регорафениб достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость, таким образом, одобрен для лечения метастатического колоректального рака, резистентного к лечению химиотерапевтическими препаратами на основе фторпиримидина, оксалиплатина или иринотекана в комбинации с ингибитором VEGFR, а также к анти-EGFR-антителам для пациентов с диким типом гена KRAS. В статье представлены данные крупных исследований, проведенных для изучения свойств и оценки эффективности и безопасности регорафениба. В обзоре рассмотрены и проанализированы результаты недавних исследований по изменению показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности терапии регорафенибом, безопасности и объективного ответа.

Ключевые слова: регорафениб, метастатический колоректальный рак.

Для цитирования: Секачева М.И., Багмет Н.Н., Гурьянова А.А., Аль Раши Д.О. Применение регорафениба при колоректальном раке. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 33–36. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190416

Review

The use of regorafenib in colorectal cancer

Marina I. Sekacheva^{✉1}, Nikolai N. Bagmet², Anastasia A. Guryanova¹, Diana O. Al' Rashi¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

[✉]sekach_rab@mail.ru

Abstract

Colorectal cancer is the third most common type of cancer in men and the second in women worldwide. The data demonstrate the increase in the annual incidence of colorectal cancer, but still the significant number of patients is detected having late-stage cancer. Regorafenib is an oral multi-kinase inhibitor that targets kinases VEGF1, VEGF2, VEGF3, PDGFR, and FGFR involved in the regulation of tumor angiogenesis, and KIT, RET, RAF-1, BRAF involved in oncogenesis. The application of regorafenib has shown statistically significant increase of progression-free survival and overall survival, thus regorafenib been approved for the treatment of metastatic colorectal cancer, associated with resistance to fluoropyrimidine, oxaliplatin or irinotecan-based therapy in combination with the VEGFR inhibitor and anti-EGFR-antibodies in patients with wild type KRAS gene. The article deals with the results of major studies carried out to explore the characteristics and efficacy and safety evaluation of regorafenib. We have analyzed in the review the results of recent studies on changes in indicators of overall survival, progression-free survival, and the efficacy of regorafenib therapy, safety and objective response.

Key words: regorafenib, metastatic colorectal cancer.

For citation: Sekacheva M.I., Bagmet N.N., Guryanova A.A., Al' Rashi D.O. The use of regorafenib in colorectal cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 33–36. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190416

Колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться и по настоящее время глобальной проблемой здравоохранения, при этом за 2012 г. было зарегистрировано около 1,4 млн новых случаев и 694 тыс. летальных исходов [1]. В России в 2017 г. впервые выявлены более 60 тыс. пациентов с КРР. Значительного прогресса в лечении таких больных удалось добиться не только за счет открытия новых молекул, но и за счет усовершенствования диагностического алгоритма, учитывающего такие важные показатели, как, например, локализация первичной опухоли и мутационный статус генов опухоли.

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями при выборе таргетного агента для терапии КРР рекомендуется выполнение анализа биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS). Это позволяет более точно прогнозировать заболе-

вание и предсказывать ответ опухоли на различные виды лекарственной терапии. Данная практика широко распространена во всем мире. Несмотря на то что в России тестирование на мутацию RAS активно внедряется в рутинную практику, по оценке практикующих российских врачей-онкологов в среднем данный вид анализов пока доступен не более чем для 50% онкологических пациентов.

За последние десятилетия с открытием новых лекарственных препаратов, современных хирургических методов лечения и при правильном выборе тактики лечения продолжительность жизни пациентов с метастатическим КРР значительно увеличилась, перешагнув средний показатель в 2 года. Эти успехи в лечении КРР были бы невозможны без открытия новых препаратов и встраивания их в общий алгоритм лечения. Одним из таких препаратов стал регорафениб.

Мультикиназный ингибитор регорафениб имеет активность в отношении медиаторов ангиогенеза и стромальных рецепторных тирозинкиназ, таких как VEGFR1/3, PDGFR- β , FGFR-1 и TIE-2, а также ингибирует онкогенные рецепторные тирозинкиназы (с-KIT, RET) и внутриклеточные сигнальные киназы (с-RAF/RAF-1, BRAF, BRAFV600E) [2].

Эффективность лечения регорафенибом у пациентов как с рефрактерной, так и с прогрессивной формой метастатического КРР (мКРР) были достоверно доказаны в III фазе клинических исследований CORRECT [3] и CONSIGN [4]. Результаты исследования III фазы CORRECT показали статистически значимое увеличение средней общей выживаемости (ОВ) в группе, принимавшей регорафениб (6,4 мес), по сравнению с плацебо (5,0 мес) у пациентов с мКРР после прогрессии на фоне стандартной терапии. При этом отношение рисков (ОР) регорафениба составило 0,77 (95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,94; $p=0,0052$) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) 0,49 (0,42–0,58), что свидетельствует о достоверном снижении риска летального исхода при терапии регорафенибом на 23%. Эффективность регорафениба была доказана среди пациентов всех подгрупп за исключением пациентов с ректальным раком, у которых лечение регорафенибом показало меньшее преимущество, чем у пациентов исключительно с раком толстого отдела кишечника (ОР 0,95, 95% ДИ 0,63–1,43 vs ОР 0,70, 95% ДИ 0,56–0,89).

Данные результаты были подтверждены в исследовании III фазы CONCUR с участием пациентов из азиатской популяции, значительная часть которых не принимала ранее таргетной терапии, продемонстрировавшем еще более значимое улучшение ОВ и ВБП (ОР 0,55, 95% ДИ 0,40–0,77; $p=0,00016$) [5].

В клинической практике помимо учета достоверной эффективности препарата важно оценивать профиль возможных нежелательных явлений, выявлять пути их устранения, а также находить прогностические маркеры эффективности ответа от терапии в целом у конкретной группы пациентов, что в конечном итоге позволит установить самую оптимальную и рациональную тактику лечения мКРР. С момента введения в клиническую практику регорафениба прошло достаточно много времени, что позволило накопить большой объем информации о его применении в клинической практике и найти пути решения определенных сложностей, связанных с его использованием.

Так, для предупреждения токсичности регорафениба необходим безопасный дозовый режим. В практических рекомендациях RUSSCO 2018 по лечению рака прямой кишки, рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения указаны оптимальные дозировки регорафениба. Назначение регорафениба 160 мг/сут внутрь 1 раз в день 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или 120 мг/сут внутрь 1 раз в день 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или 80 мг/сут внутрь 1 раз в день 1 нед, при удовлетворительной переносимости увеличение дозы до 120 мг/сут внутрь 1 раз в день на 2-й неделе, при удовлетворительной переносимости – увеличение дозы до 160 мг/сут внутрь 1 раз в день на 3-й неделе, 1 нед перерыв [6].

Несмотря на то что регорафениб твердо доказал свою эффективность в ряде исследований в пользу улучшения показателя выживаемости среди пациентов с мКРР, нежелательные побочные реакции на фоне его применения приводят к ухудшению качества жизни пациентов и нередко – к отмене терапии. Тем самым определение ранних маркеров прогноза эффективности лечения является на сегодняшний день важнейшей задачей для онкологов.

В ретроспективное исследование, опубликованное в 2017 г., были исходно включены 146 пациентов с мКРР, получавших терапию регорафенибом [7]. Только те пациенты, лечение которых продолжалось более 28 дней, были включены в дальнейший анализ с целью обнаружения предикторов эффективности лечения и влияния их на показатель ВБП.

В ходе исследования были проведены как однофакторные, так и многофакторные анализы клинических параметров исследуемых пациентов, включая их анамнез, те или иные возникшие нежелательные явления, а также измене-

ния биохимических показателей (лактатдегидрогеназы, ракового эмбрионального антигена – РЭА и СА 19-9) через 28 дней от момента старта терапии.

Примерно 1/2 исследуемых пациентов ($n=68$) были в возрасте 65 лет и старше. При этом у 91% пациентов статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) был 1 балл и менее, а у 9% пациентов составлял 2 балла, что являлось одним из критериев исключения в клинических исследованиях III фазы CORRECT и CONCUR.

Результаты ретроспективного исследования показали, что средняя ВБП составила 2,0 мес (95% ДИ 1,8–2,4), при этом средняя ОВ достигла 6,7 мес (95% ДИ 5,3–7,5). Частота контроля опухолевого процесса – 33,6%. Основной причиной прекращения лечения являлось прогрессирование болезни (86%). У всех исследуемых пациентов были зарегистрированы те или иные нежелательные явления как на протяжении всех курсов терапии, так и в первые 28 дней от начала терапии регорафенибом. Больше 1/2 (59%) исследуемых пациентов имели нежелательные явления 3-й и более степени тяжести.

Среди основных нежелательных явлений во время всех циклов 3-й степени тяжести и более наблюдались ладонно-подошвенный синдром (21%), артериальная гипертензия (10%) и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (12%). Кроме того, 15 (10%) пациентов вынуждены были прекратить лечение в связи с крайне тяжелыми побочными реакциями. При этом летальных исходов, связанных с терапией регорафенибом, в данном исследовании зарегистрировано не было.

При анализе нежелательных явлений и изменений биохимических показателей на протяжении первых 28 дней от начала терапии регорафенибом авторами была в динамике замечена достоверная связь снижения концентрации онкомаркера СА 19-9 в ответ на лечение.

Таким образом, те пациенты, у которых было отмечено снижение концентрации СА 19-9 через 28 дней в ответ на лечение регорафенибом, имели лучший показатель ВБП (медиана ВБП 3,7 мес vs 2,0 мес, ОР 0,456; $p=0,004$) по сравнению с пациентами без динамики понижения концентрации СА 19-9, что явилось статистически достоверным фактором ранней оценки и прогнозирования эффективности терапии.

Интересно отметить, что ОВ и показатель ВБП данного ретроспективного исследования были достаточно сходны с исследованием CORRECT (медиана ОВ 6,4 мес; медиана ВБП 1,9 мес) [3]. Однако в ретроспективное исследование были включены более тяжелые пациенты, а также большее число пациентов возрастной группы старше 65 лет по сравнению с другими исследованиями, например CORRECT и CONCUR.

Это исследование стало первым, показавшим, что раннее снижение концентрации СА 19-9 является возможным прогностическим фактором эффективности ответа на терапию мКРР регорафенибом и ассоциировано с лучшей ВБП.

В одном из недавно опубликованных исследований в рамках одноцентрового регистра оценивалась эффективность лечения пациентов с мКРР регорафенибом в реальной клинической практике [8]. Были собраны и проанализированы клинические данные 48 пациентов с периода 01.01.2013 по 31.12.2016, из них 14 (29%) женщин и 34 (71%) мужчины. Средний возраст составил 64,2 $\pm$ 9 лет, статус по ECOG на время терапии регорафенибом был в пределах 0–1 балла. По результатам анализа эффективности ответа на лечение выявлена медиана ВБП на фоне приема регорафениба, которая составила 2,9 мес. Показатель контроля заболевания достиг 40% (у 4% была достигнута частичная ремиссия, у 36% – стабилизация состояния).

Среди основных нежелательных явлений разной степени тяжести были отмечены слабость (50%), ладонно-подошвенный синдром (44%), охриплость голоса (40%) и потеря массы тела (27%).

Доля пациентов без тенденции к прогрессированию и не прекративших лечение регорафенибом в течение 3 мес составила 48,7% (ДИ 32,5–63,2%). Из них 19 пациентов имели дикий тип KRAS, а 20 – мутантный тип KRAS.

Авторами данного исследования были проанализированы уровни РЭА и СА 19-9 как потенциальных биомаркеров прогнозирования ответа на терапию регорафенибом, и выявлено, что ни KRAS-статус, ни локализация опухолевого процесса (правая, левая сторона ободочной кишки), ни уровень биомаркеров РЭА или СА 19-9 до назначенного лечения не оказали достоверного влияния на показатель ВБП.

Кроме того, никакой разницы в ВБП не было обнаружено среди тех пациентов, которым назначен последующий прием трифлуридина/типирацила (36%) или повторная химиотерапия ± таргетная терапия – 64% (трифлуридин/типирацил – 2,6 мес; химиотерапия – 2,7 мес), что свидетельствует в пользу возможности применения любого из данных подходов в практике. Потенциальная эффективность от возобновления химиотерапии после назначения регорафениба теоретически может быть связана с тем, что регорафениб действует в качестве агента, восстанавливающего чувствительность опухоли к химиотерапии, что особенно важно при наличии резистентных к лечению форм опухолевых клонов [9, 10].

При появлении в арсенале врача любого нового препарата, доказавшего свою эффективность в монорежиме, следующим этапом становится попытка комбинации ранее хорошо зарекомендовавших себя препаратов с новым кандидатом с оценкой эффективности и безопасности таковой. В одном из недавно проведенных исследований оценивалась эффективность терапии регорафенибом в комбинации с FOLFIRI в качестве 2-й линии терапии мКРР [11].

По дизайну исследование было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым II фазы. Были включены пациенты с нерезектабельным мКРР в стадии прогрессирования после 1-й линии терапии оксалиплатином и 5-фторурацилом или капецитабином.

В общей сложности в исследовании принял участие 181 пациент с мКРР из США и Ирландии, из них 120 пациентам проводилось лечение FOLFIRI в комбинации с регорафенибом, а 61 пациенту – FOLFIRI и плацебо, при этом средний возраст испытуемых составлял 62 года.

Основной целью исследования было оценить влияние регорафениба во 2-й линии химиотерапии FOLFIRI на увеличение показателя ВБП среди пациентов с мКРР после 1-й линии на основе оксалиплатина.

Терапия заключалась в введении FOLFIRI в 1–2-й и 15–16-й дни 28-дневного цикла, регорафениб 160 мг/сут или плацебо принимался с 4 по 10-й и с 18 по 24-й день 28-дневного цикла. Данный режим дозирования регорафениба был подобран с целью минимизации токсических нежелательных явлений. Терапия продолжалась до момента прогрессирования опухоли либо появления нежелательных токсических явлений. Первичной конечной точкой являлся показатель ВБП.

Процент ответа на терапию был выше в группе принимавших регорафениб + FOLFIRI (34%; 95% ДИ 25–44%) по сравнению с группой плацебо + FOLFIRI (21%; 95% ДИ 11–33%; $p=0,07$).

Анализ нежелательных явлений в данном исследовании показал, что в группе регорафениб + FOLFIRI побочные эффекты фиксировались чаще (95 из 120, 79%) по сравнению

с группой плацебо + FOLFIRI (36 из 61, 59%; $p=0,005$). Среди нежелательных явлений с высокой частотой были отмечены следующие: нейтропения (41% vs 30%), фебрильная нейтропения (10% vs 3%), диарея (15% vs 5%), гипофосфатемия (14% vs 0%), артериальная гипертензия (8% vs 2%) и повышенный уровень липазы (8% vs 3%). Обращает на себя внимание, что при заданном режиме дозирования ладонно-подшвенный синдром 3-й степени отмечался лишь у 6 пациентов, принимавших регорафениб (5%).

Средний показатель ВБП в группе получавших регорафениб и FOLFIRI (6,1 мес; 95% ДИ 5,5–7,3 мес) был больше по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо + FOLFIRI (5,3 мес; 95% ДИ 4,1–6,0 мес), а ОР для ВБП составил 0,73 (95% ДИ 0,53–1,01; $p=0,056$). Показатели медианы ОВ в 2 группах не отличались.

Данное многоцентровое двойное слепое исследование продемонстрировало, что добавление регорафениба, мультикиназного ингибитора, к FOLFIRI приводит к снижению относительного риска прогрессии или летальности на 27% по сравнению с монотерапией FOLFIRI в качестве 2-й линии терапии мКРР. Нужно отметить, что несмотря на то что в данном исследовании был задан определенный режим дозирования регорафениба с целью предотвращения токсичности, тем не менее 79% пациентов из группы регорафениб + FOLFIRI имели 3–5-ю степень токсических нежелательных реакций. Именно токсичность данной комбинации, возможно, стала причиной отсутствия различия показателей ОВ между группами в связи с преждевременной отменой или коррекцией доз препаратов.

Заключение

На сегодняшний день вопросы рационального подхода к применению регорафениба для лечения мКРР и нахождения оптимальных путей достижения как эффективности ответа, так и устранения токсических нежелательных явлений терапии остаются актуальными.

Оптимальное дозирование препарата в сочетании с постоянным контролем динамики нежелательных явлений остается основным путем решения задачи получения максимального эффекта от назначения регорафениба. Регорафениб показал невысокую эффективность при лечении рака прямой кишки, что характерно для препаратов группы ингибиторов ангиогенеза [12].

Усовершенствование диагностического алгоритма, учитывающего локализацию первичной опухоли, и мутационный статус генов позволяют более точно прогнозировать заболевание и предсказывать ответ опухоли на различные виды лекарственной терапии, в том числе на терапию регорафенибом.

Ранние маркеры эффективности позволили бы избежать нерационального применения препарата. Контроль за профилем токсичности, возможно, станет основой для применения регорафениба в сочетании с другими препаратами для лечения мКРР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): E359–86.
2. Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: Is it an attractive option or merely a "me too" drug? *Cancer Manag Res* 2018; 10: 425–37.
3. 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: 303–12.
4. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *ESMO 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer*, 01–04 July 2015, Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): Abstract LBA-05.
5. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.
6. Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018. Т. 8; с. 346–7.
[Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka priamoj kishki.

- Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, 2018. T. 8; p. 346–7 (in Russian).]
7. Komori A, Taniguchi H, Hamauchi S et al. Serum CA19-9 Response Is an Early Predictive Marker of Efficacy of Regorafenib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology* 2017; 93 (5): 329–35.
 8. Unseld M, Filip M, Seirl S et al. Regorafenib therapy in metastatic colorectal cancer patients: markers and outcome in an actual clinical setting. *Neoplasma* 2018; 65 (4): 599–603.
 9. Aroldi F, Bertocchi P, Prochilo T et al. Chemotherapy rechallenged after regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer: Still hope after the last hope? *J Chemother* 2017; 29: 102–5.
 10. Antonio Avallone, Maria Carmela Piccirillo et al. A randomized phase 3 study on the optimization of the combination of bevacizumab with FOLFOX/OXXEL in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer-OBELICS (Optimization of BEvacizumab scheduIng within Chemotherapy Scheme). *BMC Cancer* 2016; 16: 69.
 11. Sanoff HK, Goldberg RM, Ivanova A et al. Multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial of FOLFIRI with regorafenib or placebo as second-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2018; 124 (15): 3118–26.
 12. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018. T. 8; c. 305–7. [Fedianin M.Iu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniia. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, 2018. T. 8; p. 305–7 (in Russian).*]
 13. Hirano K, Kawa S, Oguchi H et al. Loss of Lewis antigen expression on erythrocytes in some cancer patients with high serum CA19–9 levels. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1261–8.
 14. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al. LBA-05 results from the large, open-label Phase IIIb CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): iv118–iv118.
 15. Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела». Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2018. [Klinicheskie rekomendatsii "Rak obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo otdela". Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2018 (in Russian).]
 16. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2018. [Klinicheskie rekomendatsii "Rak priamoj kishki". Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2018 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, рук. Центра персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Багмет Николай Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «РНЦХ им. Б.В. Петровского»

Гурьянова Анастасия Андреевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Аль Раши Диана Омаровна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Nikolai N. Bagmet – D. Sci. (Med.), B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Anastasia A. Guryanova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Diana O. Al' Rashi – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Обзор

Ведение больных с герминогенными опухолями яичника I стадии

И.В. Нечушкина^{✉1,2}, В.М. Нечушкина^{1,3}, Е.И. Бойченко^{1,2}, Н.А. Сусулева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]ivnechushkina@mail.ru

Аннотация

Лечение детей и подростков с герминогенными опухолями яичников направлено на сохранение не только жизни, но и качества жизни пациентов. Сохранение фертильности у детей – один из факторов качества жизни. Удаление придатков на стороне поражения позволяет сохранить яичник на противоположной стороне. Единственный яичник способен сохранить дальнейшее правильное развитие вторичных половых признаков у девочки, что имеет огромное психологическое значение. Кроме того, сохраняется и репродуктивная функция. Химиотерапия может отрицательно влиять на функции единственного яичника. Заранее выяснить, как проведение химиотерапии отразится на функции яичника невозможно, поэтому необходимо у больных с I стадией герминогенной опухоли яичника решить вопрос о возможности исключения химиотерапии. Удаление придатков на стороне поражения у больных с I стадией процесса может быть при определенных условиях вполне достаточным объемом лечения. В обзоре отражены возможные факторы риска, которые необходимо учитывать при отказе от химиотерапии.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, опухоли яичников, органосохраняющее лечение, детская онкология.

Для цитирования: Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И., Сусулева Н.А. Ведение больных с герминогенными опухолями яичника I стадии. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 37–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190226

Review

Management of the patients with stage I germ cell ovarian tumors

Innessa V. Nechushkina^{✉1,2}, Valentina M. Nechushkina^{1,3}, Elena I. Boychenko^{1,2}, Natalia A. Susuleva^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[✉]ivnechushkina@mail.ru

Abstract

The goal of the treatment of children and adolescents with germ cell ovarian tumors is to save both life and its quality. One of the quality of life issue in pediatric patients is fertility preservation. The removal of the ovary on the affected side allows saving the ovary on the opposite side. The single ovary is able to save further full development of female secondary sexual characteristics and will play important role as psychological value. In addition, the reproductive function will be stored. Chemotherapy may badly impact the function of a single ovary. To find out in advance how chemotherapy will affect ovarian function is impossible, so it is necessary for patients with Stage I ovarian germ cell tumors to decide the possibility of dismissing chemotherapy from the treatment. Under certain conditions unilateral salpingo-oophorectomy may be sufficient for stage I disease. Risk factors which should be considered when refusing chemotherapy are discussed.

Key words: germ cell tumors, ovarian tumors, conservative surgery, pediatric oncology.

For citation: Nechushkina I.V., Nechushkina V.M., Boychenko E.I., Susuleva N.A. Management of the patients with stage I germ cell ovarian tumors. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 37–39. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190226

По данным большинства научных сообщений, 50–75% больных с герминогенными опухолями яичников имеют I стадию процесса. Накопленный опыт лечения детей и взрослых с герминогенными опухолями показал, что дисгерминома и незрелая тератома имеют в ряде случаев более благоприятное течение. Безрецидивная выживаемость составила при дисгерминоме 100%, незрелой тератоме – 95,8%, опухоли желточного мешка – 75%, смешанных герминогенных опухолях – 50%, хориокарциноме – 0%. Рецидивы возникали от 4 до 12 мес после операции, в среднем через 8 мес [1]. Встал вопрос не только о консервативном хирургическом лечении, но и об отказе от проведения химиотерапии для предотвращения осложнений адъювантного лечения [1, 2]. Решался вопрос, какой группе детей после

операции можно не проводить химиотерапию. Учитывая высокую безрецидивную выживаемость больных с дисгерминомой яичника I стадии, этим больным назначалось строгое динамическое наблюдение после операции. Основная масса вопросов возникает при решении проблемы о ведении больных с незрелой тератомой I стадии [3]. N. Marina и соавт. [4] и B. Cushing и соавт. [5] рекомендуют только динамическое наблюдение детей с незрелой тератомой яичника, яичка и внегонадными опухолями, невзирая на стадию процесса и степень злокачественности опухоли. Другие исследователи рекомендуют такую тактику только у больных с I стадией процесса [6, 7].

Последующие годы показали высокий процент рецидивов опухоли у больных с незрелой тератомой. Он составил

от 30 до 50% больных. D. Patterson и G. Rustin сообщают о 33% уровне рецидивов у больных с незрелой тератомой яичников и 67% смертности в группе больных со степенью дифференцировки опухоли G2-3 [8]. Плохой прогноз у больных с незрелой тератомой яичника и степенью дифференцировки опухоли G3 отмечают в своем исследовании и Н. Li и соавт. [9]. При III стадии злокачественности незрелой тератомы яичника живы в течение 5 лет только 25% больных.

В споре взрослых и детских онкологов первые причины рецидивов видят в консервативном объеме хирургического лечения и отказе от удаления забрюшинных лимфоузлов больным с I стадией процесса [10]. Изучение частоты поражения лимфоузлов у больных с примитивными опухолями (опухолями одной морфологической структуры), куда входит и незрелая тератома, показало, что 80% всех поражений лимфатических узлов падает на дисгерминому II–III стадии. Исследования показали, что консервативное хирургическое лечение и отказ от химиотерапии у больных с дисгерминомой I стадии не отражаются отрицательно на результатах лечения [11].

Учитывая возможность возникновения прогрессирования заболевания и у больных с незрелой тератомой I стадии процесса, стали изучаться признаки плохого прогноза у больных данной группы. Вопрос только хирургического лечения обсуждается у больных с незрелой тератомой G1 [1]. Больным с I стадией незрелой тератомы G2-3 показано проведение химиотерапии [12]. Большое исследование проведено и у женщин с незрелой тератомой. В исследование были включены более 1 тыс. женщин с незрелой тератомой яичника. Авторы делают вывод, что только хирургическое лечение показано больным с дисгерминомой I стадии и незрелой тератомой I стадии G1 [13].

Следующим фактором возникновения рецидивов, по мнению G. Mangili и соавт., является первичное лечение не в специализированном учреждении [14, 15]. Многие авторы к факторам, свидетельствующим о риске прогрессирования, относят большие размеры опухоли, высокие уровни митотической активности опухолевых клеток, наличие некрозов в опухоли, повреждение капсулы опухоли до и во время оперативного вмешательства. В настоящее время уделяется большое внимание наличию опухолевых клеток в сосудах. Наличие сосудистой инвазии свидетельствует о плохом прогнозе у больных с I стадией [16]. Установлено, что при наличии эндолимфатической инвазии риск развития реци-

дива составляет 50%, в случае ее отсутствия – 15% [17]. Другие авторы указывают на еще более сложный прогноз. При наличии опухолевых клеток в периферических венах 41% больных имеют метастазы, и у 100% больных будут рецидивы и химиотерапевтическая резистентность [18].

Таким образом, только хирургическое лечение показано, если:

- 1) размеры опухоли не превышают 5 см;
- 2) морфологическое строение опухоли соответствует дисгерминоме или незрелой тератоме GI;
- 3) низкие уровни митотической активности в опухолевых клетках;
- 4) отсутствуют некрозы в опухоли;
- 5) отсутствует эндолимфатическая инвазия;
- 6) отсутствует нарушение капсулы опухоли.

Наличие осложняющих факторов у больных с герминогенными опухолями яичников I стадии не является показанием для хирургов выполнения операций в расширенном объеме. Удаляются только придатки на стороне поражения, и максимально быстро начинается химиотерапия. Лечение направлено на сохранение фертильности у пациентов. Этому уделяют большое внимание и у взрослых больных даже в случае распространенных стадий. Авторы исследования считают, что это не ухудшает выживаемость больных [19]. Своевременное начало химиотерапии позволяет предупредить развитие рецидивов в малом тазу с поражением оставшегося яичника или матки. Необходимо помнить, что, по данным D. Billmire и соавт., от 50 до 60% девочек с герминогенными опухолями яичников I стадии могут стать кандидатами на проведение химиотерапии, своевременное начало которой предупредит развитие рецидивов [20].

Таким образом, лечение детей и подростков с герминогенными опухолями яичников направлено на сохранение не только жизни, но и качества жизни пациентов. Сохранение фертильности у детей – один из факторов качества жизни. Однако необходимо тщательно осмыслить все факторы риска при планировании лечения, для того чтобы снизить риск развития рецидивов или прогрессирования процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Lee CW, Song MJ, Park ST et al. Residual tumor after the salvage surgery is the major factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors: a retrospective study of single institute. *WJ Surg Oncol* 2011; 9: 123–30.
2. Lee KH, Lee IH, Kim BG et al. Clinicopathologic characteristics of malignant germ cell tumors in the ovaries of Korean women; A Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (1): 84–7.
3. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 283–9.
4. Marina NM, Cushing B, Giller R et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2137–43.
5. Cushing B, Giller R, Albin A et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 353–8.
6. Calaminus G, Gobel U, Teske C et al. Prognosis and outcome of ovarian germ cell tumors – Final results of the German MAKEI 96 trial. Presented at the 42nd Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Boston, MA, October 21–24, 2010.
7. Mann JR, Raafat F, Robinson K et al. The United Kingdom Children's Cancer Group' second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809–18.
8. Patterson DM, Rustin GJ. Controversies in management of germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006; 18 (5): 500–6.
9. Li H, Hong W, Zhang R et al. Retrospective analysis of 67 consecutive cases of pure ovarian immature teratoma. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115 (10): 1496–500.
10. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol* 2012; 4: 187–205.
11. Нечушкина И.В. Опухоли женских половых органов у детей (клиника, диагностика, лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Nechushkina IV. Opukholi zhenских polovykh organov u detei (klinika, diagnostika, lechenie). Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian).]
12. Panteli C, Curry J, Kiely E et al. Ovarian germ cell tumors: a 17-year study in a single unit. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 96–100.
13. Jorge S, Jones NL, Chen L et al. Characteristics, treatment and outcomes of women with immature ovarian teratoma, 1998–2012. *Gynecol Oncol* 2016; 142 (2): 261–6.
14. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicenter Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010; 119 (1): 48–52.
15. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (8): 1414–21.
16. Heinzelbecker J, Gross-Weege M, Weiss C et al. Microvascular invasion of testicular nonseminomatous germ cell tumors: implications of se-

- parate evaluation of lymphatic and blood vessels. *J Urol* 2014; 192 (2): 593–9.
17. Isbarwal S, Risk MC. Management of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Expert Rev Anticancer* 2014; 14 (9): 1021–32.
 18. Nastaly P, Ruf C, Becker P et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (14): 3830–41.
 19. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E et al. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017; S0090-8258 (17): 31370–7.
 20. Billmire DF, Cullen JW, Frederick JR et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5): 465–70.
 21. Kumar S, Shab JP, Bryant CS et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 125–32.

Информация об авторах / Information about the authors

Нечушкина Иннеса Викторовна – д-р мед. наук, проф., врач детский онколог, акушер-гинеколог хирургического отделения №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: drnechushkina@mail.ru

Бойченко Елена Игоревна – канд. мед. наук, доц., детский онколог хирургического отделения №2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

Сусулева Наталья Александровна – д-р мед. наук, врач детский онколог отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: susuleva@mail.ru

Innesa V. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivnechushkina@mail.ru

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: drnechushkina@mail.ru

Elena I. Boychenko – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: e.i.boychenko@yandex.ru

Natalia A. Susuleva – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: susuleva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Оригинальная статья

Современная ультразвуковая диагностика при местно-распространенном раке шейки матки

Д.Л. Оводенко[✉], Г.Н. Хабас, А.С. Макарова, М.С. Пирогова, А.А. Серегин, Ю.С. Голицына, Л.А. Ашрафян
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]d_ovodenko@oparina4.ru

Аннотация

Цель. Определить диагностические характеристики ультразвукового исследования (УЗИ) при оценке ответа на неоадъювантную химиотерапию у больных местно-распространенным раком шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. Проанализированы данные обследования 142 больных местно-распространенным РШМ стадий IB2–IIIB, которым на первом этапе комплексного лечения проводили неоадъювантную химиотерапию. Оценку эффективности лечения осуществляли с применением физикальных методов исследования, а также комплексного УЗИ.

Результаты. После проведения неоадъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ объем первичного очага, определенный по данным клинического обследования и УЗИ (В-режим), уменьшался более чем на 50%. При доплерографии выявлено достоверное снижение скоростных показателей кровотока в маточных артериях и строме шейки матки. Радикальное хирургическое вмешательство после химиотерапии удалось выполнить в 133 (93,7%) случаях.

Выводы. Динамический ультразвуковой мониторинг является достаточно информативным при оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным РШМ. Основными ультразвуковыми критериями ответа на лечение являются динамика объема опухоли, а также функциональные показатели кровотока в ткани новообразования.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, ультразвуковое исследование, неоадъювантная химиотерапия.
Для цитирования: Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Макарова А.С. и др. Современная ультразвуковая диагностика при местно-распространенном раке шейки матки. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 40–45. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190331

Original Article

Modern ultrasound diagnostics for locally advanced cervical cancer

Dmitry L. Ovodenko[✉], Grigory N. Khabas, Anna S. Makarova, Mariya S. Pirogova, Alexandr A. Seregin, Yulia S. Golitsyna, Lev A. Ashrafyan
V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]d_ovodenko@oparina4.ru

Abstract

Aim. To determine the diagnostic characteristics of ultrasound when evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. This assessment is very important and necessary to define further treatment policy.

Materials and methods. The survey data of 142 patients with locally advanced cervical cancer of stages IB2–IIIB, who underwent neoadjuvant chemotherapy at the first stage of complex treatment, was analyzed. Evaluation of the effectiveness of treatment was carried out using clinical methods of research, as well as a comprehensive ultrasound. Complex ultrasound study was conducted before treatment initiation and after each chemotherapy cycle.

Results. After neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer, the volume of the primary focus, as determined by clinical examination and ultrasound (B-mode), decreased by more than 50%. Doppler ultrasound revealed a significant decrease in the velocity parameters of blood flow in the uterine arteries and the cervical stroma. Radical surgery after chemotherapy was performed in 133 (93.7%) cases.

Conclusions. Dynamic ultrasound monitoring is quite informative when assessing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. The main ultrasound response criteria for treatment is the dynamics of the tumor volume, as well as functional parameters of blood flow in the tumor tissue.

Key words: locally advanced cervical cancer, ultrasound diagnosis, neoadjuvant chemotherapy.

For citation: Ovodenko D.L., Khabas G.N., Makarova A.S. et al. Modern ultrasound diagnostics for locally advanced cervical cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 40–45. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190331

Рак шейки матки (РШМ) является одним из частых заболеваний, с которым приходится сталкиваться практикующему онкогинекологу [1]. Диагноз заболевания устанавливается с использованием комплекса клинических и морфологических методов исследования – осмотра, кольпоскопии, цитологического исследования мазков с шейки

матки, гистологического исследования биоптата шейки матки и соскоба цервикального канала.

Основным фактором, определяющим тактику лечения пациенток, является стадия заболевания.

Злокачественные новообразования шейки матки являются единственными в онкологии, при которых стадирование

Распределение исследованных больных по стадиям Stage distribution of the examined patients		
Стадия	Абс.	%
IB2	16	11,3
IIA2	1	0,7
IIB	87	61,3
IIIB	38	26,7
Всего	142	100,0

рекомендовано производить с использованием клинических критериев распространенности опухолевого процесса [3, 4]. Согласно рекомендациям FIGO, а также RUSSCO, применение дополнительных методов исследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная, компьютерная, позитронно-эмиссионная томография, не является обязательным при установке стадии данного заболевания.

В последние несколько десятилетий появляется все больше исследований, касающихся применения современных лучевых методов диагностики у больных РШМ. Это связано с тем, что современный этап развития медицины предъявляет требования к наличию объективных документированных данных, на которых основывается выбор той или иной тактики лечения пациентки. Особенно актуальным применение методов визуализации становится у больных местно-распространенными формами РШМ. В настоящее время появляется все больше сторонников многоэтапного комплексного лечения таких пациенток, включающего в себя неoadъювантную химиотерапию (ХТ) с последующим радикальным хирургическим вмешательством. Данный подход требует тщательного динамического мониторинга опухолевого процесса на всех этапах проводимого лечения.

Одним из наиболее распространенных в настоящее время методов исследований при заболеваниях органов малого таза у женщин является УЗИ [5–7]. Применение современной ультразвуковой техники позволяет в большинстве случаев получить четкие объективные данные о размерах, степени васкуляризации и некоторых других важных характеристиках опухоли шейки матки [8–13].

При традиционном УЗИ в В-режиме информация, полученная с помощью эффекта отражения ультразвуковой волны от границы раздела сред, позволяет оценить размеры, локализацию, контуры и экоструктуру шейки матки [14–17]. Двухмерные черно-белые изображения, полученные при использовании данного метода, позволяют оценить глубину инвазии, степень распространения опухоли в окружающую клетчатку, смежные органы, а также выявить увеличенные лимфатические узлы таза [18–20].

В последние десятилетия возможности УЗИ значительно расширились, наряду с традиционным исследованием в В-режиме стало возможным использование комплекса доплерографических методик: цветовое и энергетическое доплеровское картирование, трехмерная ультразвуковая ангиография и спектральная доплерография [6, 11–13, 21–24]. Данные методы позволяют оценить ангиоархитектонику, а также интенсивность кровотока в новообразовании. Злокачественные опухоли шейки матки характеризуются формированием множества артериовенозных шунтов на разных уровнях – от микроциркуляторных коммуникаций сосудов до прямых артериовенозных сбросов. Все это является клиническим выражением процессов неопластического ангиогенеза, играющих одну из ключевых ролей в росте и метастазировании РШМ [8, 23, 25–28].

Сведения, которые могут быть получены при использовании комплексного УЗИ на разных этапах лечения больных местно-распространенным РШМ, представляют собой значительную ценность для онкогинеколога при оценке клинической ситуации, динамическом мониторинге и решении вопроса о тактике лечения, в том числе определении условий для радикальной операции.

Цель исследования – определить диагностические характеристики УЗИ при оценке ответа на неoadъювантную ХТ у больных местно-распространенным РШМ.

Рис. 1. Объем опухоли шейки матки, определенный по данным физикального исследования и УЗИ.

Fig. 1. Tumor volume in cervical cancer by physical examination and ultrasound studies.

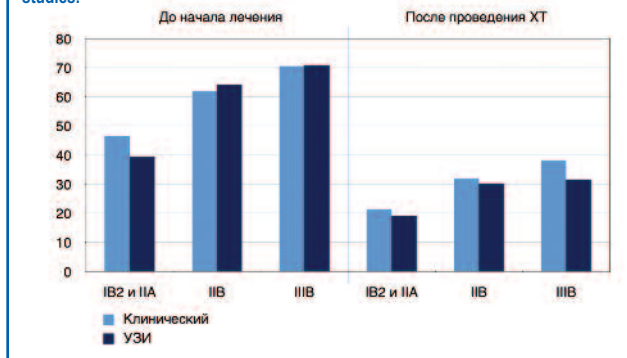


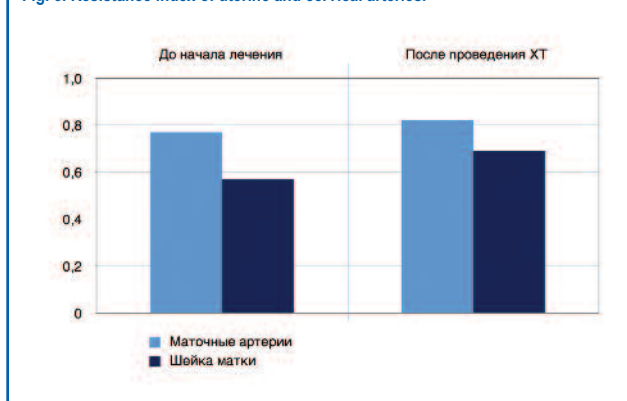
Рис. 2. Максимальная систолическая скорость кровотока в маточных артериях и шейке матки.

Fig. 2. Systolic maximal blood flow velocity in the uterine and cervical arteries.



Рис. 3. Индекс резистентности в маточных артериях и шейке матки.

Fig. 3. Resistance index of uterine and cervical arteries.



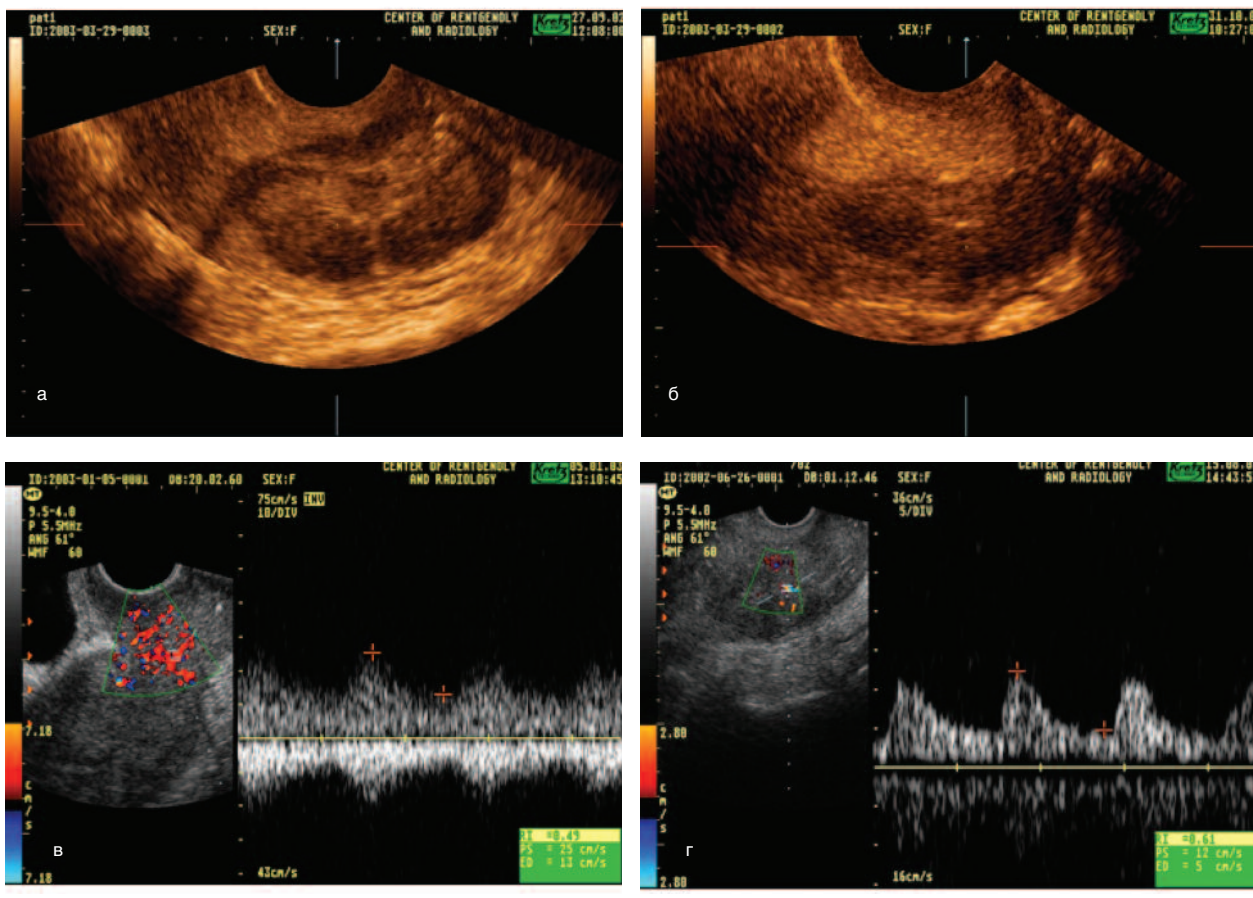
Материалы и методы

В данной работе нами проанализированы данные обследования 142 больных РШМ стадий IB2–IIIB. Морфологические варианты – ороговевающий (52,0%) и неороговевающий (48,0%) плоскоклеточный рак. Распределение пациенток по стадиям заболевания представлено в таблице.

После установки диагноза всем пациенткам проводили неoadъювантную ХТ. На фоне стандартной премедикации внутривенно капельно вводили паклитаксел в дозе 175 мг/м² и карбоплатин в дозировке АUC6. Через 21 день выполняли повторный курс ХТ по аналогичной схеме. Оценку эффекта осуществляли примерно на 14-й день после введения цитостатиков. Достаточным для выполнения радикальной операции считали уменьшение размеров опухоли до 50 см³.

До начала специального лечения, а также на всех его этапах проводили обследование пациенток с использованием общеклинических методов диагностики, а также комплекс-

Рис. 4. Эхограммы пациенток с местно-распространенным РШМ до начала лечения и после проведения неoadъювантной ХТ: а – эхограмма, РШМ стадии IIB до начала лечения; б – эхограмма, РШМ стадии T2bN0M0 после неoadъювантной ХТ; в – спектральная доплерограмма, РШМ стадии T2aN0M0 до начала лечения; г – спектральная доплерограмма, РШМ стадии T2aN0M0 после неoadъювантной ХТ.



ного УЗИ. Последнее выполняли на цифровых ультразвуковых аппаратах Voluson 800 Pro и Esaote MyLab 70 трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 8 МГц и возможностью сбора информации в автоматическом режиме.

Основным показателем эффективности неoadъювантной ХТ считали изменение объема опухоли шейки матки, который вычисляли по формуле $V = A \times B \times C \times 0,52$, где А, В, С – размеры новообразования в трех ортогональных плоскостях, полученные при физикальном обследовании пациентки. Полученный результат сравнивали с показателем, определенным при эхографии с 3D-реконструкцией в режиме серой шкалы. Динамику объема опухоли шейки матки на фоне проведения неoadъювантной ХТ оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1 [29].

Затем, используя методы ультразвуковой доплерографии с трехмерной реконструкцией изображения, оценивали характер и интенсивность васкуляризации опухолевого очага, показатели кровотока в маточных артериях и в ткани новообразования до начала терапии и на всех этапах проводимого лечения.

Результаты и обсуждение

При использовании физикальных методов исследования до начала специального лечения при IB2 и IIA2 стадиях заболевания объем опухоли составлял $46,5 \pm 19,4 \text{ см}^3$, при IIB – $61,8 \pm 27,8 \text{ см}^3$, при IIIB – $70,5 \pm 23,6 \text{ см}^3$. После проведения двух курсов неoadъювантной ХТ при стадиях IB2 и IIA2 показатель уменьшался в среднем на 54,0%, IIB – на 48,9%, IIIB – на 46,1%.

До начала ХТ по данным УЗИ в режиме серой шкалы (В-режим) опухолевый очаг характеризовался неоднородностью эхоструктуры ткани, которая обладала преимуще-

ственно гипоехогенными свойствами. При IB2 и IIA2 стадиях РШМ объем опухоли составлял $39,3 \pm 26,3 \text{ см}^3$, при IIB – $64,0 \pm 24,7 \text{ см}^3$, при IIIB – $70,7 \pm 24,9 \text{ см}^3$. Четкие границы, ровные контуры шейки матки наблюдались у 27 (79,4%) больных с IB2 и IIA2 стадиями заболевания, что позволяло предположить отсутствие инфильтрации тканевой параметрии. При стадии IIB четкие контуры и ровные границы шейки матки отмечали всего у 7 (5,8%) пациенток, при РШМ IIIB стадии во всех случаях отмечали неровные, «изъеденные» границы опухоли.

После двух курсов ХТ, по данным УЗИ в В-режиме, объем новообразования уменьшался в среднем на 51,7, 53,0 и 55,5% при РШМ стадий IB2 (IIA2), IIB и IIIB соответственно. Появление четких ровных границ шейки матки отмечали у 15 (88,2%) больных со стадиями IB2 и IIA2, 64 (73,5%) пациенток с заболеванием IIB (21,1%) стадий и 8 – с IIIB стадией заболевания. Структура опухоли в большинстве случаев оставалась неоднородной гипоехогенной (рис. 1).

Различия объема опухоли у пациенток с местно-распространенным РШМ до начала лечения и после проведения неoadъювантной ХТ оказались статистически достоверными. Не было выявлено значимых различий объема новообразования шейки матки, определенного по данным УЗИ и по результатам клинического обследования.

В режиме энергетического доплеровского картирования внутриопухолевый кровоток выявлен у всех исследованных пациенток до проведения ХТ, маточные сосуды при этом располагались в типичных анатомических зонах. В 100% случаев архитектура сосудов опухоли характеризовалась хаотичным расположением цветочных локусов разной интенсивности по всей массе новообразования. При трехмерной реконструкции сосудов (3D-ультразвуко-

вой ангиографии) во всех наблюдениях внутриопухолевый кровоток характеризовался хаотичностью распределения сосудов, их разнонаправленностью и разнокалиберностью.

Средняя максимальная систолическая скорость в восходящих и нисходящих ветвях маточных артерий всех исследованных пациенток до начала лечения составляла $56,4 \pm 9,3$ см/с, индекс резистентности сосудов – $0,77 \pm 0,08$. Скорость кровотока в шейке матки в среднем была $22,4 \pm 5,3$ см/с, индекс резистентности – $0,57 \pm 0,10$.

После двух курсов ХТ средняя максимальная систолическая скорость в восходящих и нисходящих ветвях маточных артерий составила $39,5 \pm 7,4$ см/с, индекс резистентности сосудов – $0,82 \pm 0,04$. В шейке матки максимальная систолическая скорость составила $14,1 \pm 6,7$ см/с, индекс резистентности сосудов – $0,69 \pm 0,06$, отмечались статистически достоверные различия данных показателей с таковыми до начала лечения пациенток.

Таким образом, при доплерометрии регистрировали высокие скоростные показатели кровотока в восходящей и нисходящей ветвях маточных артерий и снижение индекса периферического сосудистого сопротивления. Это может свидетельствовать о значительной активности процессов неоангиогенеза, которые к моменту формирования местно-распространенного РШМ приводят к наличию выраженного патологического кровотока с множественными артериовенозными шунтами. Не было выявлено статистически значимых различий данного показателя у пациенток в зависимости от стадии местно-распространенного РШМ, хотя и отмечалась тенденция к повышению скорости кровотока с увеличением распространенности опухолевого процесса (рис. 2–4).

В целом доплерографическое исследование показало зависимость интенсивности показателей кровотока от степени регрессии опухоли на фоне лекарственной терапии. Так, в случаях полного или частичного терапевтического ответа наблюдалось выраженное уменьшение количества цветовых локусов. У больных местно-распространенным РШМ, у которых ответ на ХТ расценивался как «отсутствие изменений», показатели внутрисосудистого кровотока оставались на прежнем уровне.

При IB2 и IIA2 стадиях РШМ полный ответ достигнут у 6 (35,3%) пациенток, частичный – у 10 (58,8%), отсутствие изменений – в 1 (5,9%) случае. У пациенток с IIB стадией заболевания полный ответ отмечен у 16 (18,4%) пациенток, частичный – у 63 (72,4%), отсутствие изменений – в 8 (9,2%) случаях. При РШМ стадии IIIB полный, частичный ответ и «отсутствие изменений» отмечались в 1 (2,7%), 33 (86,8%) и 4 (10,5%) случаях соответственно. Прогрессирования заболевания на фоне неoadъювантной ХТ мы не наблюдали.

Радикальное хирургическое вмешательство удалось выполнить в 133 (93,7%) случаях. При IB2 и IIA2 стадиях РШМ были прооперированы все 17 пациенток, при стадии IIIB расширенная экстирпация матки была произведена в 83 (95,4%) случаях, при IIIB стадии – у 33 (86,8%) пациенток.

Непрерывным условием включения хирургического вмешательства в программу лечения больных местно-распространенным РШМ является возможность выполнения операции с соблюдением достаточного уровня радикальности. У большинства пациенток, которым удалось выполнить радикальное хирургическое вмешательство после неoadъювантной ХТ, объем новообразования, определенный по данным УЗИ, не превышал 50 см^3 .

Несомненно, что клиническая (визуальная и пальпаторная) оценка эффективности неoadъювантной ХТ играет первостепенную роль в определении условий для выполнения радикального хирургического вмешательства. Применение УЗИ при этом в дополнение к стандартным клиническим методам диагностики позволяет получить объективные документированные данные об изменении размеров, структуры, конфигурации, особенностей кровотока в опухолевом очаге до начала лечения и на фоне проведения ХТ.

Возможность оценки при сонографии комплекса не только морфоструктурных (изменение объема, эхоструктуры), но и функциональных характеристик новообразования шейки матки (динамика ангиоархитектоники и количественных показателей кровотока) позволяет дать наиболее четкую и объективную картину эффективности первого этапа лечения больных местно-распространенным РШМ. Кроме того, клинико-экономические показатели сонографических методов, такие как безопасность, высокая пропускная способность, доступность и возможность многократного воспроизведения, делают УЗИ предпочтительным методом, который должен использоваться для объективной оценки эффективности неoadъювантной лекарственной терапии при данном заболевании.

Выводы

1. Динамический ультразвуковой мониторинг является достаточно информативным при оценке эффективности неoadъювантной ХТ у больных местно-распространенным РШМ.
2. Основными ультразвуковыми критериями ответа на лечение являются динамика объема опухоли, а также функциональные показатели кровотока в ткани новообразования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002. [Bokbman Ya.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. Saint Petersburg, 2002 (in Russian).]
2. Eifel PJ. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16 (3): 177–85.
3. Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119 (Suppl. 2): S100–9.
4. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. М.: RUSSCO, 2016. [Kbokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka sheiki matki. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu zlokachestvennykh opukholei Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Moscow: RUSSCO, 2016 (in Russian).]
5. Алешикова О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадий). *Рос. онкол. журн.* 2007; 3: 21–5.
6. Алешикова О.И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадий). *Рос. онкол. журн.* 2007; 3: 21–5. (in Russian).]
7. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. Современные лучевые методы диагностики (сонография и магнитно-резонансная томография) в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадий). *Сиб. онкол. журн.* 2008; 5: 17–22. [Ashrafian L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. Sovremennye luchevye metody diagnostiki (sonografiya i magnitno-rezonansnaya tomografiya) v otsenke effektivnosti neoad'iuvantnoi khimioterapii mestnorasprostrannogo raka sheiki matki (IIb–IIIb stadii). *Sib. onkol. zhurn.* 2008; 5: 17–22 (in Russian).]
8. Xu Y, Zhu L, Ru T et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound in the early assessment of response to concurrent chemo-radiotherapy for advanced cervical cancer. *Acta Radiol* 2017.10.1177/0284185116684677: 284185116684677.
9. Bolla D, In-Albon S, Papadia A et al. Doppler Ultrasound Flow Evaluation of the Uterine Arteries Significantly Correlates with Tumor Size in Cervical Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl. 3): S959–63.
10. Huang YF, Cheng YM, Wu YP et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound in cervical carcinoma: monitoring treatment response to radiotherapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42 (1): 84–92.
11. Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G. Tumor vascularization in cervical cancer by 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with tumor characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20 (3): 393–7.
12. Enzelsberger H, Skodler WD, Vavra N, Reinold E. Ultrasonic Doppler flow studies of the uterine arteries in women with cervix cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 32 (2): 112–4.
13. Tanaka K, Umesaki N. Impact of three-dimensional (3D) ultrasonography and power Doppler angiography in the management of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31 (1): 10–7.
14. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Adamian L.V., Demidov V.N., Gus A.I. Luchevaia diagnostika i terapiia v akusherstve i ginekologii: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian).]
15. Блок Б. Цветной атлас ультразвуковых исследований. М.: МЕДпресс-информ, 2013. [Blok B. Tsvetnoi atlas ul'trazvukovykh issledovaniy. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian).]
16. Дубиле П., Бенсон К. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2011. [Dubile P., Benson K. Atlas po ul'trazvukovoi diagnostike v akusherstve i ginekologii. Moscow: MEDpress-inform, 2011 (in Russian).]
17. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические трудности и ошибки. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. [Khachkuruzov S.G. UZI v ginekologii. Simptomatika, diagnosticheskie trudnosti i osibki. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2012 (in Russian).]
18. Гаждонова В.Е., Мамаев В.В., Андрияничева Е.Н. Сравнительная оценка диагностической ценности УЗИ и МРТ в визуализации инвазивных форм рака шейки матки. *Медицинская визуализация.* 2006; 2: 56. [Gazhonova V.E., Mamaev V.V., Andriianicheva E.N. Sravnitel'naya otsenka diagnosticheskoi tsennosti UZI i MRT v vizualizatsii invazivnykh form raka sheiki matki. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2006; 2: 56 (in Russian).]
19. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38 (3): 246–66.
20. Bourgioti C, Chatoupis K, Moulopoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol* 2016; 8 (4): 342–54.
21. Ашрафян Л.А., Алешикова О.И., Бабаева Н.А. и др. Оценка результатов неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки IIb–IIIb стадий при комплексной ультразвуковой диагностике. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2015; 2: 76–81. [Ashrafian L.A., Aleshikova O.I., Babaeva N.A. et al. Otsenka rezul'tatov neoad'iuvantnoi khimioterapii mestno-rasprostrannogo raka sheiki matki IIb–IIIb stadii pri kompleksnoi ul'trazvukovoi diagnostike. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2015; 2: 76–81 (in Russian).]
22. Гаждонова В.Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2005. [Gazhonova V.E. Ul'trazvukovaia diagnostika v ginekologii. Moscow: MEDpress-inform, 2005 (in Russian).]
23. Alcazar JL, Arribas S, Minguez JA, Jurado M. The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol India* 2014; 64 (5): 311–6.
24. Belitsos P, Papoutsis D, Rodolakis A et al. Three-dimensional power Doppler ultrasound for the study of cervical cancer and precancerous lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (5): 576–81.
25. Folkman J. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis.* N Engl J Med 1995; 333 (26): 1757–63.

26. Scappaticci EA. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J Clin Oncol* 2002; 20 (18): 3906–27.
27. Курмышкина О.В., Белова Л.Л., Ковчур П.И., Волкова Т.О. Ремоделирование ангиогенеза и лимфангиогенеза при развитии рака шейки матки. *Биомедицинская химия*. 2015; 5: 579–97. [Kurmysbkina O.V., Belova L.L., Kovchur P.I., Volkova T.O. Remodelirovanie angiogeneza i limfangiogeneza pri razvitií raka sheiki matki. *Biomeditsinskaja khimiia*. 2015; 5: 579–97 (in Russian).]
28. Alcazar JL, Arribas S, Martinez-Monge R, Jurado M. Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound for Predicting Response and Local Recurrence After Concomitant Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Carcinoma of the Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (3): 534–8.
29. Eisenbauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228–47.

Информация об авторах / Information about the authors

Оводенко Дмитрий Леонидович – канд. мед. наук, зав. отд-нием по клинической работе, врач-онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0700-8374>

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, рук. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_khabas@oparina4.ru

Макарова Анна Семеновна – врач акушер-гинеколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_makarova@oparina4.ru

Пирогова Мария Сергеевна – врач онколог-химиотерапевт онкологического отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: m_pirogova@oparina4.ru

Серегин Александр Александрович – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ggk32@ya.ru

Голицына Юлия Сергеевна – врач акушер-гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: yu_golitsyna@oparina4.ru

Ашрафян Лев Андреевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Levaa2004@yahoo.com

Dmitry L. Ovodenko – Cand. Sci. (Med.), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0700-8374>

Grigory N. Khabas – Cand. Sci. (Med.), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_khabas@oparina4.ru

Anna S. Makarova – obstetrician-gynecologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_makarova@oparina4.ru

Mariya S. Pirogova – oncologist-chemotherapist, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: m_pirogova@oparina4.ru

Alexandr A. Seregin – Graduate Student, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ggk32@ya.ru

Yulia S. Golitsyna – obstetrician-gynecologist, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: yu_golitsyna@oparina4.ru

Lev A. Ashrafyan – D. Sci. (Med.), Full Prof., Acad. RAS, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Levaa2004@yahoo.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Оригинальная статья

Значимость эндосонографии в диагностике опухолевой и предопухолевой патологии гортани, ротоглотки и гортаноглотки

Г.Ф. Аллаhverдиева^{✉1}, Г.Т. Синюкова¹, О.А. Малихова^{1,2}, А.О. Туманян¹, Л.В. Черкес¹, Е.А. Гудилина¹, Т.Ю. Данзанова¹, В.В. Опекунова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]goncha06@rambler.ru

Аннотация

Цель. Изучение возможности эндосонографии в диагностике опухолевой и предопухолевой патологии гортани, ротоглотки и гортаноглотки.

Материалы и методы. Эндосонографическое исследование было проведено 20 больным с опухолями и подозрением на опухоли гортани, гортаноглотки и ротоглотки.

Результаты. Применение эндосонографического метода было полезным и важным в определении толщины и структуры опухоли, при гиперплазии язычной и небных миндалин. Эндосонографическая картина фиброзных изменений после перенесенных хирургических вмешательств и постлучевых изменений, отсутствие кровотока в фиброзной ткани и размытость контуров давали дополнительную информацию в дифференциальной диагностике при опухолевых и неопухолевых изменениях. Было получено подтверждение результатов ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного в стандартном В-режиме, на наличие опухоли, кист и объемных образований, подозрительных на опухоли подслизистого слоя области ротоглотки и гортани, которые не определялись при эндоскопическом исследовании.

Заключение. Получение сонографического изображения одновременно с эндоскопическим исследованием образований в подслизистом слое ротоглотки и гортаноглотки позволит укоротить диагностический алгоритм исследования у пациентов с патологическими изменениями этой области. Применение эндосонографии позволило подтвердить данные, полученные при УЗИ в В-режиме и которые не подтверждались эндоскопическим исследованием.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, эндосонография, опухоли гортани, опухоль ротоглотки, ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Аллаhverдиева Г.Ф., Синюкова Г.Т., Малихова О.А. и др. Значимость эндосонографии в диагностике опухолевой и предопухолевой патологии гортани, ротоглотки и гортаноглотки. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 46–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190330

Original Article

Relevance of endosonography in diagnosis of tumor and pretumor pathology of the larynx, oropharynx and laryngopharynx

Goncha F. Allakhverdieva^{✉1}, Galina T. Sinyukova¹, Olga A. Malikhova^{1,2}, Armen O. Tumanian¹, Leonid V. Cherkas¹, Elena A. Gudilina¹, Tatiana Yu. Danzanova¹, Viktoriia V. Opekunova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]goncha06@rambler.ru

Abstract

Aim. The study objective is studying the possibility of endosonography in the diagnosis of tumor and pretumor pathology of the larynx, oropharynx and laryngopharynx.

Materials and methods. Endosonographic study was conducted in 20 patients with tumors and suspected tumors of the larynx, laryngopharynx and oropharynx.

Results. The use of endoscopic ultrasound (EUS) method was useful and important in determining the thickness and structure of the tumor, with hyperplasia of the lingual and palatine tonsils. Endosonographic picture of fibrous changes after surgery and post-radiation changes, lack of blood flow in the fibrous tissue and blurred contours gave additional information in the differential diagnosis of tumor and non-tumor changes. The results of the ultrasound examination performed in the standard B-mode for the presence of tumors, cysts and formations, suspicious of the tumor of the submucosal layer of the oropharynx and larynx, which were not determined by endoscopic examination, were confirmed.

Conclusion. Obtaining a sonographic image simultaneously with endoscopic examination of the formations in the submucosal layer of the oropharynx and larynx will shorten the diagnostic algorithm of the study in patients with pathological changes in this area. The use of endosonography made it possible to confirm the data obtained by ultrasound examination in B-mode and which were not confirmed by endoscopic examination.

Key words: head and neck tumor, endoscopic ultrasound, laryngeal tumors, oropharyngeal tumors, ultrasound.

For citation: Allakhverdieva G.F., Sinyukova G.T., Malikhova O.A. et al. Relevance of endosonography in diagnosis of tumor and pretumor pathology of the larynx, oropharynx and laryngopharynx. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 46–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190330

Опухоли гортани составляют 1/4 часть всех злокачественных новообразований головы и шеи, и безрецидивное течение заболевания и выживаемость больных раком гортани в основном зависят от ранней диагностики [1].

Гортань и гортаноглотка по частоте поражения являются основными локализациями среди органов головы и шеи, а рак гортани по частоте заболеваемости занимает 5-е место в России [2, 3].

Среди злокачественных новообразований гортани чаще всего (98%) развивается плоскоклеточный рак. Злокачественные неэпителиальные опухоли гортани, по данным литературы, составляют 0,5–2,2% [4, 5].

Из всех существующих методов ранней диагностики опухолей, поражающих слизистую оболочку полых органов, ведущим остается фиброларингоскопия (ФЛС) [6–11].

Эндоскопическому исследованию принадлежит ведущая роль в выявлении предраковых изменений слизистой оболочки дыхательных путей, включая все отделы гортани, формирование групп риска и дальнейшее динамическое наблюдение за ними. Высокая информативность этого метода в выявлении рецидивных опухолей [12, 13]. Проведение биопсии во время эндоскопического исследования и выявление «малых» опухолей, определение формы роста и распространенности опухоли позволяют установить адекватные подходы в планировании лечения больных раком гортани [14].

Однако этот метод не лишен недостатков. Невозможно провести ФЛС пациентам со стенозом гортани, а часто пациенты с распространенным опухолевым процессом относятся именно к этой категории больных. К другим недостаткам ФЛС относят низкую информативность метода в определении распространенности опухоли по подслизистому слою при эндофитных и смешанных опухолях, инвазии и нарушении целостности хрящей гортани [15, 16].

И если для диагностики небольших опухолей гортани методом выбора является эндоскопический, то для распространенного опухолевого процесса отдается предпочтение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17–19].

Существуют единичные исследования, в которых показана высокая диагностическая ценность ультразвукового исследования (УЗИ) как неинвазивного метода в оценке подвижности голосовых связок [20]. Распространение опухоли за пределы гортани: инвазия щитовидной железы, мягких тканей вокруг гортани, щитовидной и щитоперстной мембран, подскладочного отдела, сосудистого пучка – все эти структуры, визуализация которых хорошо доступна при УЗИ [21, 22], требуют четкой методики осмотра для установления анатомической принадлежности и правильной интерпретации полученных данных при УЗИ.

Эндоскопическое УЗИ (EUS) гортани представляет собой метод вертикальной эндоскопической визуализации, который дает дополнительную информацию о распространении опухолевого процесса в гортани и гортаноглотке. Этот метод сочетает в себе преимущество эндоскопического исследования и УЗИ. При этом исследовании применяются высокочастотные датчики от 10–20 МГц. Эта методика высокочувствительна к опухолям толщиной от 3,0 мм, распространению опухолевого процесса в гортани на щитовидную железу, не уступает, а даже превосходит результаты МРТ [23].

G. Mannelli и соавт. в обзорной статье [24] показали, что эндосонографические исследования гортани в основном носили экспериментальный характер [25–29]. И лишь в 2013 г. M. Kraft и соавт. провели большое клиническое исследование, в котором сравнивались результаты эндосонографии с рентгеновской КТ (РКТ) и МРТ у больных раком гортани, в котором точность эндосонографии составила 89%, тогда как при МРТ и РКТ она составила 77 и 77% соответственно [30].

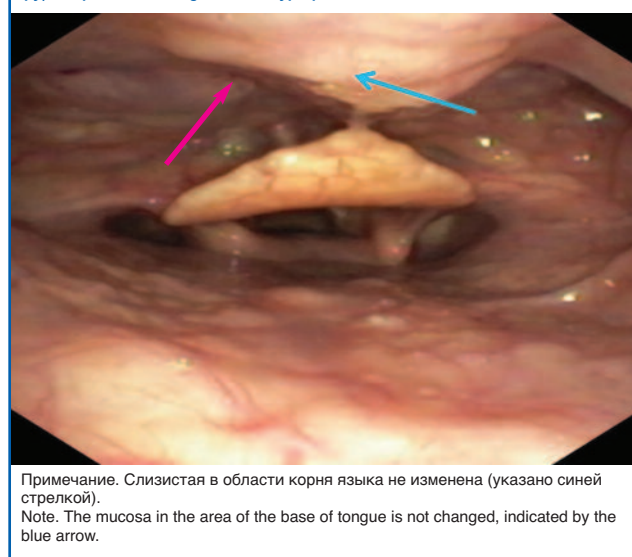
Материалы и методы

В наше исследование были включены 20 больных с опухолями и подозрением на опухоли гортани, гортаноглотки и ротоглотки, которым было проведено эндосонографическое исследование.

Рис. 1. Пациент А. УЗИ в В-режиме в сочетании с режимом цветного доплеровского картирования. Гиперплазия язычной миндалины.
Fig. 1. Patient A. Ultrasound B-scanning combined with Doppler color flow mapping. Lingual tonsillar hyperplasia.



Рис. 2. Пациент А. Эндоскопическое исследование ротоглотки (видеофарингоскопия) у пациента с гиперплазией язычной миндалины.
Fig. 2. Patient A. Endoscopic examination of the oropharynx (videopharyngoscopy) in a patient with lingual tonsil hyperplasia.



Все эндоскопические исследования проводились под действием местной анестезии 10 и 2% раствором лидокаина.

Были использованы ультразвуковой конвексный эхоэндоскоп, модель BF UC160 F OL8 1700517, и экстратонкий мини-зонд UM-S20-20R.

Ультразвук:

- режимы ультразвукового изображения: В-режим, цветной энергетический доплер;
- метод сканирования: электронное линейное при конвексном датчике и механическое радиальное – при мини-зонде;
- частоты – 7,5 МГц – при конвексном датчике и 20,0 МГц – при мини-зонде;
- диапазон сканирования – 50° при конвексном датчике и 360° по окружности при мини-зонде;
- методы контакта – прямой контактный, а также баллонный;
- глубина сканирования 50 мм – при конвексном датчике и 20 мм – при мини-зонде.

Во время исследования программа цветного доплеровского картирования позволяла определить наличие или отсутствие кровотока в данном образовании, его интенсивность, что в дальнейшем играло важную роль при выполнении пункционной биопсии.

Распределение больных в зависимости от локализации опухоли или образований, подозрительных в отношении опухоли Distribution of patients depending on the location of the tumor or formations suspicious of the tumor				
Исследуемая ткань	Гортань (n=9)	Гортаноглотка (n=4)	Корень языка (n=5)	Небные миндалины (n=2)
Первичная опухоль	4	3		
Рецидив	1		1	
Остаточная опухоль после химиолучевой терапии	2			
Киста	2			
Гиперплазия язычной миндалины			2	
Гиперплазия небной миндалины				1
Ольфакторная нейробластома				1
Агрессивный фиброматоз (десмоид)			1	
Фиброзные изменения	1	1		
Всего (n=20)	10	4		2

Рис. 3. Пациент А. Эндоскопическое исследование. Образование в подслизистом слое корня языка.
Fig. 3. Patient A. Endoscopic ultrasound examination. Formation is in the submucosal layer of the base of tongue.



Примечание. Синими стрелками указана неизменная структура слизистой, красной стрелкой – образование в подслизистом слое корня языка – гиперплазия язычной миндалины.
Note. The blue arrows indicate the unchanged structure of the mucous membrane, the red arrow – the formation in the submucosal layer of the base of tongue – hyperplasia of the lingual tonsil.

Эндоскопическое исследование выполнялось всегда после стандартного УЗИ и эндоскопического исследования. Такая последовательность применения диагностических методов исследования позволила ответить на расхождение заключений УЗИ и эндоскопического исследования или подтвердить полученные данные при двух методах.

В таблице представлено распределение больных в зависимости от локализации опухоли или образований, подозрительных на опухоль.

У 19 из 20 больных диагноз был подтвержден данными биопсии или послеоперационного гистологического исследования. У 1 больной с кистой боковой стенки гортани была произведена пункция под контролем УЗИ и эвакуировано содержимое кисты. Другая киста надскладочного отдела гортани была оставлена на динамическое наблюдение из-за небольших размеров (до 1,0 см).

Как видно из таблицы, в нашем исследовании 10 больным было проведено эндоскопическое исследование при опухолях и подозрении на опухоль в полости гортани и у 4 больных – гортаноглотки. Эндоскопическое исследование проводилось под контролем видеоларингоскопии. После визуализации области локализации опухоли или изменений, подозрительных на опухолевые, при видеоларингоскопии к этой области подводился ультразвуковой эндоскопический датчик, и под контролем видеоизображения проводилась эндоскопия. Также была разработана методика эндоскопического осмотра голосовых связок гортани конвексным датчиком через грушевидные синусы.

Эндоскопическая методика осмотра голосовых связок и полости складочного отдела гортани через грушевидные синусы заключалась в возможности визуализировать поочередно стенки грушевидных синусов и голосовые связки. Конвексный датчик устанавливался последовательно в правый и левый грушевидные синусы. Движение голосовых связок во время дыхания и фонационной пробы позволяло определить границы и контуры стенки грушевидного синуса, голосовых связок, их толщину, а при наличии объемных образований – давало возможность оценить структуру, экзогенность и толщину визуализируемого образования.

При плоскоклеточном раке гортани и гортаноглотки опухолевые изменения хорошо визуализировались при эндоскопической видеоларингоскопии.

Результаты эндоскопического исследования при определении толщины плоскоклеточных опухолей гортани и гортаноглотки полностью совпали с данными УЗИ во всех случаях.

У 2 больных при УЗИ был поставлен диагноз кист надскладочного и складочного отдела гортани, они были ранее прооперированы по поводу рака корня языка в первом случае и рака складочного отдела гортани – во втором. При видеоларингоскопии кисты визуализировались в подслизистом слое описанных областей, в толще фиброзных изменений, в виде небольших полукруглых образований. При проведении эндоскопического исследования наличие капсулы и жидкостного содержимого в образованиях полностью подтверждало данные УЗИ.

Фиброзные изменения при эндоскопическом исследовании характеризовались более мягкими и нечеткими границами, отсутствием кровотока в структуре фиброзных тяжей. Возможность детально визуализировать структуру исследуемых образований при непосредственном контакте датчика с опухолью при эндоскопическом исследовании позволяла точнее судить о природе образования.

В 2 случаях поражения надгортанника эндоскопическое исследование было более точным, чем УЗИ. В одном случае при УЗИ была выявлена гипозоногенный участок в области основания надгортанника, тогда как при эндоскопическом исследовании четко определялась опухоль в области надгортанника с нарушением целостности тканей хряща, что было подтверждено гистологическими данными после операции. Во втором случае при поражении надгортанника данные эндоскопического исследования в определении толщины опухоли были более точны, чем при УЗИ.

Из 6 больных с опухолями и образованиями, подозрительными на опухоли, в области ротоглотки у 4 больных образование локализовалось в области корня языка, и при гистологическом исследовании в 2 случаях оказалось гиперплазированной язычной миндалиной, в 1 случае – рецидивом плоскоклеточного рака и в 1 случае – десмоидной опухолью (агрессивный фиброматоз).

При локализации образования в области небных миндалин в одном случае данные биопсии исключили опухолевую природу образования и был поставлен диагноз гиперплазии небных миндалин, а во втором случае образование в

проекции небной миндалины оказалось редкой опухолью нейроэктодермальной природы – ольфакторной нейробластомой, которая располагалась в подслизистом слое.

Наличие объемного образования в области корня языка и небных миндалин было выявлено на УЗИ при обращении пациента в клинику с жалобами на инородное тело в области ротоглотки (рис. 1).

Эндоскопическая видеофарингоскопия в случае гиперплазии небных и язычной миндалин, а также при десмоидной опухоли и ольфакторной нейробластоме не выявила изменений слизистой в области ротоглотки (рис. 2).

Однако при проведении эндосонографического исследования данные УЗИ о наличии объемных образований в подслизистом слое области корня языка и миндалин были полностью подтверждены. После проведения пункционной биопсии был поставлен диагноз гиперплазии небной миндалины (рис. 3).

Во всех случаях было произведено морфологическое исследование с определением природы описанных образований. Диагностические пункционные биопсии проводились как во время эндоскопического исследования, так и под контролем УЗИ транскутанно.

Таким образом, применение эндосонографического метода было полезным и важным в определении толщины и структуры опухоли, а также подтверждении результатов УЗИ на наличие опухоли, кист и объемных образований, подозрительных на опухоль, в области ротоглотки и гортани, которые располагались в подслизистом слое и не определялись при эндоскопическом исследовании – видеофаринго- и видеоларингоскопии.

Получение сонографического изображения одновременно с эндоскопическим исследованием образований в подслизистом слое ротоглотки и гортаноглотки позволит укоротить диагностический алгоритм исследования у таких пациентов. В нашем исследовании применение эндосонографии позволило подтвердить данные, полученные при УЗИ в В-режиме и не подтверждавшиеся эндоскопическим исследованием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. American Cancer Society Cancer facts & figures: 2013. Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancer-factsfigures/2013/index>.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013; с. 13, 14, 34. [Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2011 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena Minzdrava Rossii, 2013; s. 13, 14, 34 (in Russian).]
3. Абызов Р.А. Лоронкология. СПб.: Диалог, 2004; с. 57–8, 151. [Abyzov R.A. Loronkologiya. Saint Petersburg: Dialog, 2004; s. 57–8, 151 (in Russian).]
4. Буланов Д.В., Семенова Л.А., Махсон А.Н. Хондросаркома гортани: Лекция. Архив патологии: Научно-теоретический журнал. 2007; 69 (6): 52–9. [Bulanov D.V., Semenova L.A., Makhsan A.N. Khondrosarkoma gortani: Lektsiia. Arkhiv patologii: Nauchno-teoreticheskii zhurn. 2007; 69 (6): 52–9 (in Russian).]
5. Shellenberger TD, Sturgis EM. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Oncol Rep* 2009; 11 (2): 135–42.
6. Зенгер В.Г., Ашуров З.М., Коломенский Е.Е. Оптимизация анестезиологического обеспечения микроопераций на гортани. Пособие для врачей. М., 2002; с. 4–13. [Zenger V.G., Ashchurov Z.M., Kolomenskii E.E. Optimizatsiia anesteziologicheskogo obespecheniia mikrooperatsii na gortani. Posobie dlia vrachei. Moscow, 2002; p. 4–13 (in Russian).]
7. Хоров О.Г., Рыбак Р.Ф. Микроларингоскопия в диагностике и лечении предраковых и опухолевых заболеваний гортани. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Часть II. [Khorov O.G., Rybak R.F. Mikrolaringoskopiia v diagnostike i lechenii predrakovykh i opukholevykh zabolevaniy gortani. Materialy III s'ezda onkologov i radiologov SNG. Minsk, 2004. Chast' II (in Russian).]
8. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии. Сиб. онкол. журн. 2007; 3 (23): 5–9. [Cheremisina O.V., Choinzonov E.L. Vozmozhnosti endoskopicheskoi diagnostiki predopukholevykh zabolevaniy i raka gortani v sovremennoi onkologii. Sib. onkol. zhurn. 2007; 3 (23): 5–9 (in Russian).]
9. Шилова О.Ю., Уразова Л.Н., Мухаммедов М.Р. Рак гортани: Факторы риска. Онкохирургия. 2009; 7 (2): 49. [Shilova O.Yu., Urazova L.N., Mukhammedov M.R. Rak gortani: Faktory riska. Onkokhirurgiya. 2009; 7 (2): 49 (in Russian).]
10. Ассоциация онкологов России, Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, Российское общество клинической онкологии, Клинические рекомендации. Рак ротоглотки, 2018. [Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obschestvo spetsialistov po opukhotliam golovy i shchi, Rossiiskoe obschestvo klinicheskoi onkologii, Klinicheskie rekomendatsii. Rak rotoglotki, 2018 (in Russian).]
11. Renner G. Small cell carcinoma of the head and neck: a review. *Semin Oncol* 2007; 34: 3–14.
12. Унгуадзе Г.В., Вакурова Е.С. Эндоскопическая диагностика раннего рака гортани. Сиб. онкол. журн. 2010; 2 (Прил.): 49–50. [Ungiadze G.V., Vakurova E.S. Endoskopicheskaiia diagnostika ranne-go raka gortani. Sib. onkol. zhurn. 2010; 2 (Pril.): 49–50 (in Russian).]
13. Шинкарев С.А., Корнев А.А., Подольский В.Н. и др. Использование компьютерной обработки данных видеоэндоскопического исследования гортани в планировании и оценке результатов лечения рака гортани. Современная Онкология. 2007; 9 (2): 50. [Shinkarev S.A., Korenev A.A., Podolskii V.N. et al. Ispol'zovanie komp'yuternoi obrabotki dannykh videoendoskopicheskogo issledovaniia gortani v planirovanii i otsenke rezul'tatov lecheniia raka gortani. Journal of Modern Oncology. 2007; 9 (2): 50. (in Russian).]
14. Pesko P, Bjelovic M, Sabljak P et al. Intraoperative endoscopy in obstructive hypopharyngeal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (28): 4561–4.
15. Чесноков А.А. Четвертый вариант чресщитовидной субтотальной резекции гортани как шанс социальной реабилитации больных раком гортани IV стадии. Вестн. оториноларингологии. 2012; 5: 300–1. [Chesnokov A.A. Chetvertyi variant chresschitovidnoi subtotal'noi rezektzii gortani kak shans sotsial'noi reabilitatsii bol'nykh rakom gortani IV stadii. Vestn. otorinolaringologii. 2012; 5: 300–1 (in Russian).]
16. Narumi T, Kozawa E, Heshiki A et al. CT and MRI findings of a solitary extramedullary plasmacytoma of the oropharynx: case report. *Radiat Med* 2005; 23 (8): 574–57.
17. Hirofumi Kuno, Hiroaki Onaya, Satoshi Fujii et al. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. *Eur J Radiol* 2014; 83 (1): e23–e35.
18. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3693–704.
19. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116: 1–13.
20. Tsai CG, Chen JH, Shau YW, Hsiao TY. Dynamic B. Mode ultrasound imaging of vocal fold vibration during phonation. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 1812–8.
21. Hu Q, Zhu SY, Zhang Z et al. Assessment of glottis squamous cell carcinoma: Comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1467–74.
22. Xia CX, Zhu Q, Zhao HX et al. Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma. *Br J Radiol* 2013; 86: 20130343.

23. Arens C, Kraft M. Endoscopic ultrasound of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surgery* 2016; Abstr.
24. Mannelli G, Cecconi L, Gallo O. Laryngeal preneoplastic lesions and cancer: challenging diagnosis. *Qualitative literature review and meta-analysis. Crit Rev Oncol/Hematol* 2016; 106: 64–90.
25. Arens C, Glanz H. Endoscopic high-frequency ultrasound of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 316–22.
26. Arens C, Eistert B, Glanz H, Waas W. Endolaryngeal high-frequency ultrasound. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 250–5.
27. Arens C, Malzahn K, Dias O et al. Endoscopic imaging techniques in the diagnosis of laryngeal carcinoma and its precursor lesions. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 685–91.
28. Tamura E, Kitabara S, Kobno N. Clinical assessment of intralaryngeal ultrasonography. *Laryngoscope* 2001; 111: 1767–70.
29. Zech M, Scheer M, Maier H, Heppt W. Endosonography of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 480–1.
30. Kraft M, Bruns N, Hagens-Penzel M, Arens C. Clinical value of endosonography in the assessment of laryngeal cancer. *Head Neck* 2013; 35: 195–200.

Информация об авторах / Information about the authors

Аллахвердиева Гонча Фаридовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: goncha06@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

Синюкова Галина Тимофеевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО

Туманян Армен Овикевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Черкес Леонид Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эндоскопии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Гудилина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Данзанова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Опекунова Виктория Вадимовна – врач отд-ния эндоскопии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Goncha F. Allahverdieva – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, E-mail: goncha06@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

Galina T. Sinyukova – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Armen O. Tumanian – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Leonid V. Cherkes – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Elena A. Gudilina – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Tatiana Yu. Danzanova – D. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Viktoriia V. Opekunova – doctor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Клинический случай

Эффективное применение эндоскопической вакуумной системы в комплексном лечении больного с дефектом абдоминального сегмента пищевода после гастрэктомии

О.Б. Абу-Хайдар^{✉1}, А.С. Водолеев², С.С. Пирогов², В.М. Хомяков², А.Б. Рябов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]abouhaidar@yandex.ru

Аннотация

Несостоятельность пищеводно-тонкокишечного анастомоза, а также дефекты абдоминального сегмента пищевода являются серьезными осложнениями в онкохирургии, сопряженными с высокой продолжительностью стационарного лечения и летальностью. Выбор тактики ведения каждого пациента индивидуален. Лечение несостоятельности пищеводных анастомозов без разобщения обеспечивает наилучшие результаты за счет сокращения сроков реабилитации, улучшения качества жизни, снижения летальности. Условиями консервативного лечения являются адекватное дренирование на фоне проводимого энтерального питания и адекватная антибиотикотерапия. Показаниями к разобщению анастомоза служат большая протяженность дефекта, некроз трансплантата, неконтролируемые гнойно-септические осложнения, неэффективность консервативной терапии. В последние десятилетия разработан ряд методов эндоскопического лечения несостоятельности анастомозов пищеварительного тракта, таких как использование адгезирующих препаратов, саморасширяющихся стентов, клипирование, эндоскопическая вакуумная система. Описанные методики имеют ряд преимуществ перед оперативным и консервативным ведением. Несмотря на накопленный опыт в настоящее время отсутствует единый системный подход использования эндоскопических способов закрытия дефектов анастомозов, а также дефектов абдоминального сегмента пищевода что обусловлено прежде всего относительно небольшим количеством публикаций. Одним из перспективных методов эндоскопического лечения несостоятельности анастомоза в настоящее время является эндоскопическая вакуумная система (EndoVAC therapy). В статье описано клиническое наблюдение больного раком желудка, у которого операция в объеме чрезбрюшинной гастрэктомии лимфодиссекции Д2 осложнилась дефектом абдоминального сегмента пищевода с развитием перитонита, по поводу чего выполнены релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. С целью более быстрого закрытия свища установлена вакуумная система, отмечено резкое уменьшение количества отделяемого, что способствовало закрытию свища.

Ключевые слова: несостоятельность анастомоза, эндоскопическая вакуумная терапия, дефект пищевода.

Для цитирования: Абу-Хайдар О.Б., Водолеев А.С., Пирогов С.С. и др. Эффективное применение эндоскопической вакуумной системы в комплексном лечении больного с дефектом абдоминального сегмента пищевода после гастрэктомии. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 51–54. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190411

Clinical Case

Effective use of the endoscopic vacuum system in the comprehensive treatment of a patient with a defect in the abdominal segment of the esophagus after gastrectomy

Omar B. Abu-Khaidar^{✉1}, Aleksandr S. Vodoleev², Sergei S. Pirogov², Vladimir M. Khomiakov², Andrei B. Riabov²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

[✉]abouhaidar@yandex.ru

Abstract

In oncosurgery esophago-intestinal anastomotic leak as well as defects of the abdominal segment of the esophagus are serious complications associated with prolonged hospital stay and increased mortality rate. A choice of management tactics for each patient is individual. Treatment of esophageal anastomotic leak without separation provides the best result by reducing the time of rehabilitation, improving the quality of life and reducing mortality. Conservative treatment requires an adequate drainage when conducting enteral feeding

and adequate antibiotic therapy. The indications for separation of the anastomosis include a large defect size, necrosis of the graft uncontrolled purulent-septic complications and a failure of conservative therapy. In recent decades a number of methods for endoscopic treatment of anastomotic leaks in the gastrointestinal tract have been elaborated, including the use of adhesive agents, self-expanding stents, clipping, and endoscopic vacuum system. These methods have several advantages over surgical and conservative management. Despite the accumulated experience, at present there is no single systemic approach to the use of endoscopic methods for closure of defects of anastomosis as well as defects of the abdominal segment of the esophagus. This is mainly due to a relatively small number of publications. One of the promising methods for endoscopic treatment of anastomotic leak is currently the Endoscopic Vacuum System (EndoVAC therapy). The article provides the clinical case of a patient with stomach cancer who was given transperitoneal gastrectomy with D2-lymphadenectomy which was complicated by a defect in the abdominal segment of the esophagus with peritonitis. To treat those complications relaparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity was performed. In order to achieve closure of the fistula more quickly the vacuum system was used resulting in a marked decrease in fluid exudation, which in turn contributed to closure of the fistula.

Key words: anastomotic leak, endoscopic vacuum treatment, defects of the abdominal segment of the esophagus.

For citation: Abu-Khaidar O.B., Vodoleev A.S., Pirogov S.S. et al. Effective use of the endoscopic vacuum system in the comprehensive treatment of a patient with a defect in the abdominal segment of the esophagus after gastrectomy. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 51–54. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190411

Значимую роль в диагностике и лечении дефекта абдоминального сегмента пищевода после гастрэктомии получили эндоскопические методики. Эндоскопия позволяет диагностировать наличие дефекта, а также оценить его локализацию и размеры. В последние десятилетия разработаны методы эндоскопического лечения несостоятельности анастомозов пищеварительного тракта, имеющих ряд преимуществ перед оперативным и консервативным ведением. Несмотря на накопленный опыт, в настоящее время отсутствует единый системный подход использования эндоскопических способов закрытия дефектов анастомозов, а также дефектов абдоминального сегмента пищевода, что обусловлено прежде всего относительно небольшим количеством публикаций [1].

Существует несколько методов эндоскопического лечения несостоятельности анастомоза: использование адгезирующих препаратов, саморасширяющихся стентов, клипирование, эндоскопическая вакуумная система.

Одним из наиболее перспективных методов эндоскопического лечения несостоятельности анастомоза в настоящее время является эндоскопическая вакуумная система (EndoVAC therapy). В 2008 г. R. Weidenhagen и соавт. [2] сообщили об использовании эндоскопической вакуумной терапии при несостоятельности анастомоза после передней резекции прямой кишки. После быстрого распространения этого нового метода G. Loske и соавт. предложили применять эндоскопическую вакуумную терапию у пациентов с несостоятельностью анастомозов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [3].

Описаны две возможные методики применения данного вида лечения: внутриполостной (губка размещается в инфицированной полости) и внутрипросветный (губка находится в просвете пищеварительного тракта). В случае внутриполостного варианта губка должна быть небольшого размера и ее диаметр должен гарантировать спадение полости после применения отрицательного давления. К губке прикрепляется дренаж, который должен обеспечивать адекватную эвакуацию экссудата и обеспечивать постоянное отрицательное давление. Наиболее сложной частью процедуры является размещение губки в полости. Средняя продолжительность процедуры установки системы – 20 мин. На данный момент отсутствуют исследования, основанные на доказательствах относительно оптимального давления и частоты замены губки. Большинство авторов рекомендуют смену системы каждые 3 дня и отрицательное давление 125 мм рт. ст.

При маленьком диаметре дефекта губка может быть размещена в просвете пищеварительного тракта в непосредственной близости к дефекту. Результаты применения методики эндоскопической вакуумной терапии представлены в таблице.

Как видно из представленных данных, применение эндоскопической вакуумной терапии является эффективным методом лечения, которая в относительно короткие сроки позволяет в подавляющем большинстве случаев достигнуть клинического эффекта.

Приводим клиническое наблюдение больного раком желудка, у которого операция в объеме чрезбрюшинной гастрэктомии и лимфодиссекции Д2 осложнилась дефектом абдоминального сегмента пищевода с развитием перитонита.

Больной Б. 68 лет госпитализирован в торакоабдоминальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена 18.05.2018. с диагнозом: рак тела желудка cT3N1M0 – IV стадия (C.16.2). Морфологически – умеренно дифференцированная аденокарцинома.

21.05.2018. Больному выполнена чрезбрюшинная гастрэктомия и лимфодиссекция Д2. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 5-е сутки выполнено контрастирование анастомозов – признаков несостоятельности не выявлено, больному разрешено пить. На 6-е сутки начато питание через рот. На 8-е сутки после операции на фоне отсутствия специфических жалоб отмечен рост лейкоцитов до $27 \times 10^9/\text{л}$. По данным комплексного обследования, включая компьютерную томографию и эзофагогастродуоденоскопию, диагностирован дефект абдо-

Рис. 1. Эндоскопическое исследование: дефект абдоминального сегмента пищевода.

Fig. 1. Endoscopic examination: the defect in abdominal segment of the esophagus.

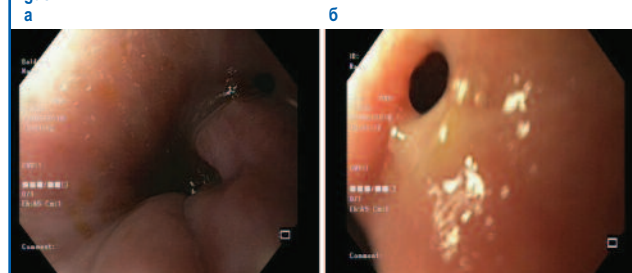
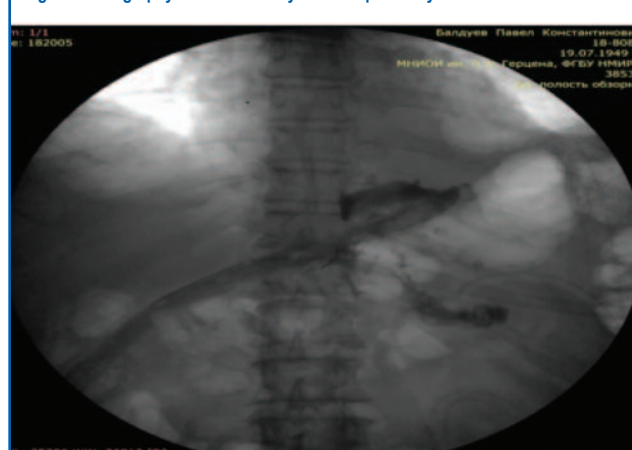


Рис. 2. Фистулография на 9-е сутки после релапаротомии.

Fig. 2. Fistulography on the ninth day after relaparotomy.



Результаты применения методики эндоскопической вакуумной терапии The results of using endoscopic vacuum therapy

Авторы	Число пациентов	Успех лечения, %	Длительность лечения, дни	Количество процедур	Осложнения
M. Ahrens и соавт. [4]	5	100	28 (24–38)	9 (8–12)	Стриктура – 2
R. Weidenhagen и соавт. [5]	6	100	20	10	0
J. Wedemeyer и соавт. [6]	8	88	23 (15–31)	7	0
M. Brangewitz и соавт. [7]	32	84	23	7 (5–28)	Кровотечение – 1, свищ – 1
T. Schorsch и соавт. [8]	35	91	11 (4–78)	Нет данных	Свищ – 1
M. Bludau и соавт. [9]	14	86	12,1	3,9	0
O. Moschler и соавт. [10]	10	70	5–14	Нет данных	Стриктура – 4
M. Laukoette и соавт. [11]	52	94	22 (3–104)	6 (1–25)	Стриктура – 1
F. Kuehn [12]	21	90	15 (3–46)	5 (1–14)	–

Рис. 3. Фистулография на 31-е сутки после релапаротомии.
Fig. 3. Fistulography is performed 31 day after relaparotomy.



Рис. 5. 60-е сутки после релапаротомии (полное закрытие свища).
Fig. 5. 60 days after relaparotomy (complete closure of the fistula).



Рис. 4. 50-е сутки после релапаротомии.
Fig. 4. 50 days after relaparotomy.



минального сегмента пищевода, при этом пищеводно-тонкокишечный анастомоз состоятелен (рис. 1), перитонит.

29.05.2018. Выполнена релапаротомия, санация, дренирование брюшной полости, еюностомия по Майдлю, холецистэктомия. При ревизии диагностирован отграниченный гнойно-фибринозный перитонит в верхнем этаже брюшной полости, после санации установлено, что ранее сформированные анастомозы состоятельны. В 1,5 см проксимальней эзофагоэнтероанастомоза, по передней стенке пищевода определяется точечный дефект, который описан во время эзофагогастродуоденоскопии. Желчный пузырь атоничен, стенки его истончены. Выполнена

холецистэктомия. Установлен назоинтестинальный зонд для декомпрессии. Сформирована еюностомия по Майдлю для питания. К области описанного дефекта стенки пищевода установлен дренаж, брюшная полость дополнительно дренирована.

Послеоперационный период протекал тяжело. На фоне адекватного дренирования и комплексной терапии с применением антибактериальной терапии (Тигацил + Тиенам) с учетом чувствительности к микрофлоре (*Klebsiella pneumoniae* ssp., *Pseudomonas aeruginosa*) состояние больного стабилизировалось. Дренажи поэтапно удалены, сохранен дренаж, подведенный к области дефекта пищевода, по которому эвакуировалось до 400 мл кишечного отделяемого, что связано с рефлюксом. На 9-е сутки выполнена фистулография (рис. 2): на рентгенограмме визуализировано, что полость отграничена, адекватно дренируется, контраст поступает в тонкую кишку через дефект в пищеводе.

На 10-е сутки для уменьшения поступления отделяемого с целью более быстрого закрытия свища рассмотрены варианты эндоскопического воздействия. В связи с широким просветом анастомоза применение стента сопряжено с крайне высокими рисками его миграции, клипирование не показано в связи с выраженным отеком стенок дефекта. Принято решение об установке вакуумной системы (ВАК-система), что и было выполнено. Отмечено резкое уменьшение количества отделяемого до 30 мл/сут.

На фоне установленной ВАК-системы с заменой губки каждые 5 дней спустя 3 нед удалось сформировать отграниченный свищевой ход с заменой дренажа на более тонкий (рис. 3). По дренажу эвакуировалось в пределах 50 мл кишечного отделяемого.

На фоне описанной положительной динамики и удовлетворительного состояния пациент выписан под динамическое наблюдение (рис. 4, 5).

На 60-е сутки свищевой ход закрылся (см. рис. 5), дренаж удален, возобновлено питание через рот, через 1 мес больной госпитализирован повторно, еюностомы закрыта.

Заключение

Лечение несостоятельности пищеводных анастомозов и дефектов абдоминального сегмента пищевода после гастрэктомии и проксимальной резекции желудка без разобщения обеспечивает наилучшие результаты за счет сокращения сроков реабилитации, улучшения качества жизни,

снижения летальности. Условиями консервативного лечения является адекватное дренирование. Применение эндоскопической вакуумной терапии наряду с адекватным дренированием позволяет уменьшить отделяемое и таким образом ускорить сроки эпителизации свища.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Хомяков ВМ, Колобаев ИВ. Выбор лечебной тактики при несостоятельности пищеводных анастомозов в онкохирургии. Сиб. онкологический журн. 2012 (Прил. 1). [Kbomiakov VM, Kolobaev IV. Vybór lečebnoi taktiki pri nesostoitel'nosti pishchevodnykh anastomozov v onkokhirurgii. Sib. onkologicheskii zborn. 2012 (Pril. 1) (in Russian).]
2. Weidenbagen R, Gruetzner KU, Wiecken T et al. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc* 2008; 22: 1818–25.
3. Loske G, Müller C. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 601–2.
4. Abrens M, Schulte T, Egberts J et al. Drainage of esophageal leakage using endoscopic vacuum therapy: A prospective pilot study. *Endoscopy* 2010; 42: 693–8.
5. Weidenbagen R, Hartl WH, Gruetzner KU et al. Anastomotic leakage after esophageal resection: New treatment options by endoluminal vacuum therapy. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1674–81.
6. Wedemeyer J, Brangewitz M, Kubicka S et al. Management of major post-surgical gastroesophageal intrathoracic leaks with an endoscopic vacuum-assisted closure system. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 382–6.
7. Brangewitz M, Voigtlander T, Helfritz FA et al. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: Stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy* 2013; 45: 433–8.
8. Schorsch T, Müller C, Loske G. Endoscopic vacuum therapy of perforations and anastomotic insufficiency of the esophagus. *Der Chirurg Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2014; 85: 1081–93.
9. Bludau M, Holscher AH, Herbold T et al. Management of upper intestinal leaks using an endoscopic vacuum-assisted closure system (e-vac). *Surg Endosc* 2014; 28: 896–901.
10. Moschler O, Nies C, Mueller MK. Endoscopic vacuum therapy for esophageal perforations and leakages. *Endosc Int Open* 2015; 3: E554–E558.
11. Laukoetter MG, Mennigen R, Neumann PA et al. Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (evt): A prospective cohort study. *Surg Endosc* 2017; 31: 2687–96.
12. Kuehn F, Schiffmann L, Janisch F et al. Surgical endoscopic vacuum therapy for defects of the upper gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 237–43.

Информация об авторах / Information about the authors

Абу-Хайдар Омар Бассамович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. торакального хирургического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: abouhaidar@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>

Водолеев Александр Сергеевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Пирогов Сергей Сергеевич – д-р мед. наук, зав. отд. эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хомяков Владимир Михайлович – канд. мед. наук, зав. торакоабдоминальным отд-нием МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Рябов Андрей Борисович – д-р мед. наук, зав. торакоабдоминальным отд. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Omar B. Abu-Khaidar – Cand. Sci. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: abouhaidar@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>

Aleksandr S. Vodoleev – Cand. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology

Sergei S. Pirogov – D. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology

Vladimir M. Khomiakov – Cand. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology

Andrei B. Riabov – D. Sci. (Med.), P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of National Medical Research Center for Radiology

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Оригинальная статья

Качество жизни и психологический статус лиц, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации

С.Н. Михайлова^{✉1}, О.В. Сачук¹, Е.Н. Сухановская¹, Т.Т. Валиев¹, А.П. Казанцев¹, М.В. Рубанская¹, Р.И. Пименов¹, А.А. Малахова¹, Е.С. Бабий²

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉astra-sn@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Комплексный подход в лечении злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации с внедрением достижений хирургии, химио- и сопроводительной терапии существенно повысил показатели выживаемости и выздоровления пациентов детского возраста, что поставило перед врачами новую задачу – повышение показателей качества жизни (КЖ) излеченных пациентов.

Цель. Изучить показатели КЖ и психологические особенности личностного развития пациентов, излеченных в детстве от опухолей торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 184 пациента в возрасте от 8 до 18 лет, излеченные от опухолей торакоабдоминальной локализации в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1979 по 2015 г. Сроки наблюдения за пациентами составили от 3 до 25 лет после окончания комплексного противоопухолевого лечения. Анализ КЖ проведен у 92 (50%) пациентов. Анализ показателей КЖ проводили путем изучения ответов на вопросы опросника PedsQL. Кроме того, оценен психологический статус и показатели социальной адаптации лиц, излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации.

Результаты. Показано снижение показателей КЖ и психосоциальной адаптации лиц, излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации. Наиболее часто снижение адаптации происходило в подростковой группе пациентов (78%). Отмечены увеличение частоты обращения за медицинской помощью неонкологического профиля, снижение познавательной функции, повышенная возбудимость, нерешительность и неуверенность в себе.

Выводы. Представлены рекомендации по индивидуальной реабилитации пациентов, излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации: санаторно-курортное лечение, психокоррекционная работа, психологическая реабилитация семьи пациента.

Ключевые слова: качество жизни, психологический статус, социальная адаптация, опухоли торакоабдоминальной локализации, дети.

Для цитирования: Михайлова С.Н., Сачук О.В., Сухановская Е.Н. и др. Качество жизни и психологический статус лиц, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 55–60. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190401

Original Article

Quality of life and psychological status of thoracic and abdominal pediatric cancer survivors

Svetlana N. Mikhailova^{✉1}, Olga V. Sachuk¹, Elena N. Sukhanovskaya¹, Timur T. Valiev¹, Anatolii P. Kazantsev¹, Marina V. Rubanskaya¹, Roman I. Pimenov¹, Alina A. Malakhova¹, Ekaterina S. Babij²

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉astra-sn@mail.ru

Abstract

Relevance. The integrated approach in the treatment of malignant tumors in the chest or abdomen combined with achievements of surgery, chemotherapy and accompanying therapy significantly increased survival rate and recovery in paediatric patients and then specialists faced the new challenge – to improve indicators of the quality of life (QOL) in cured patients.

The aim. To study indicators of the QOL and psychological characteristics of personality development in patients cured in childhood of tumors in the chest or abdomen.

Materials and methods. The study included 184 patient aged between 8 and 18 years, cured of tumors in the chest or abdomen in RAMS N.N.Blokhin RCRC Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of Ministry of Health of Russia from 1979 to 2015.

The follow-up period was 3–25 years after the end of the complex antitumor treatment. The QOL analysis was held in 92 (50%) of patients. The QOL analysis was performed according to the examining children's questioning in the PedsQL questionnaire. In addition, we assessed the psychological state and social adaptation measures in patients cured of tumors in the chest or abdomen.

Results. The analysis demonstrated the reduction of the indicators of the QOL and psychosocial adaptation in patients cured of tumors in the chest or abdomen. Most often the reduction of adaptation occurred in adolescents (78%). We marked the increase in the frequency of medical care encounters of non-oncological profile, the decrease in cognitive function, hypererethism, indecisiveness and low self-confidence.

Conclusions. We showed guidelines for the individual rehabilitation of patients cured of tumors in the chest or abdomen: sanatorium resort therapy, psychocorrective work, psychological rehabilitation for family of the patient.

Key words: quality of life, psychological status, social adaptation, tumors in the chest or abdomen, children.

For citation: Mikhailova S.N., Sachuk O.V., Sukhanovskaya E.N. et al. Quality of life and psychological status of thoracic and abdominal pediatric cancer survivors. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (2): 55–60. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190401

Выздоровление от онкологических заболеваний пациентов детского возраста – одно из наиболее впечатляющих достижений современной онкологии. Благодаря изучению молекулярно-иммунологических основ онкогенеза созданы современные противоопухолевые препараты и программы полихимиотерапии [1]. Разработка риск-адаптированных программ лечения и совершенствование хирургических подходов позволили получить многолетнюю безрецидивную выживаемость более чем у 90% пациентов даже при поздних стадиях опухолевого процесса [2]. Высокая эффективность противоопухолевых программ лечения сопряжена с развитием непосредственных и отдаленных токсических эффектов, в связи с чем одной из задач современной онкологии является снижение частоты побочных эффектов и повышение качества жизни (КЖ) пациентов, излеченных от злокачественных опухолей. По мере увеличения числа пациентов, излеченных в детстве от злокачественных опухолей, все большее внимание в мире уделяется вопросам качества их жизни [3]. В комплексной оценке эффективности проведенного лечения КЖ находится на втором месте, уступая показателям выживаемости больных.

КЖ пациентов детского возраста – комплексное понятие, включающее физическое, психологическое и социальное функционирование ребенка. Оценка показателей функционирования проводится ребенком самостоятельно и/или на основании информации, полученной от родителей. Изучение КЖ у детей представляет собой сложный анализ данных, учитывающий возраст пациента, особенности его взаимоотношений с родителями, сверстниками и окружающими [4].

Исследование КЖ в детской онкологии показало, что во время проведения противоопухолевой терапии родители и дети отмечали сложности в освоении школьной образовательной программы. Кроме того, происходили снижение взаимопонимания и ухудшение отношений между родителями и детьми [5]. Не менее важным аспектом изучения КЖ является влияние проводимого противоопухолевого лечения одного из детей на психоэмоциональное функционирование родителей и других детей в семье [6, 7].

Анализируя особенности КЖ, показано, что у пациентов детского возраста, излеченных от злокачественных новообразований системы крови, отмечается снижение физической активности; у 26% пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина, регистрируется одно, а у 15% – два и более хронических заболеваний эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем [4, 8]. Среди лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей (исключая опухоли центральной нервной системы), факторами, predisposing к развитию психологического дистресса, являлись женский пол, отсутствие брачных отношений, низкий уровень образования, отсутствие работы, низкий ежегодный доход, предшествовавшее лечение с включением лучевой терапии на головной мозг и оперативного вмешательства [9].

Следовательно, перенесенное в детстве лечение злокачественной опухоли влечет за собой изменение КЖ пациентов и влияет на психосоциальные показатели адаптации не только излеченных пациентов, но и их семейного окружения. Изучение показателей КЖ позволяет проводить дальнейшее совершенствование комплексной терапии злокаче-

ственных опухолей у детей, неслучайно во всем мире вопросам его изучения уделяется самое пристальное внимание. Полученные показатели КЖ лежат в основе клинических исследований и разработки новых методов лечения злокачественных опухолей. В российской детской онкологии анализу КЖ излеченных пациентов уделено недостаточное внимание, в связи с чем каждое новое отечественное исследование, посвященное изучению КЖ и психологического статуса излеченных от злокачественных опухолей пациентов детского возраста, представляет несомненную ценность и актуальность. Наиболее оптимальной моделью изучения влияния на КЖ всего спектра методов, используемых в онкологии, являются пациенты, излеченные от опухолей торакоабдоминальной локализации. В процессе лечения, как правило, пациенту проводится оперативное вмешательство, программная химио- и/или лучевая терапия.

Цель исследования: изучить показатели КЖ и психологические особенности личностного развития пациентов, излеченных в детстве от опухолей торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы

В исследование были включены 184 пациента в возрасте от 8 до 18 лет, излеченные от опухолей торакоабдоминальной локализации в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1979 по 2015 г. Сроки наблюдения за пациентами составили от 3 до 25 лет после окончания комплексного противоопухолевого лечения. Анализ КЖ проведен у 92 (50%) пациентов. Группу сравнения составили 92 пациента, обратившиеся в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу неопухолевой патологии (пигментные невусы, реактивные лимфаденопатии) с I–II группой здоровья. В анализируемых группах пациенты были сопоставимы по половозрастному составу.

Для изучения КЖ использована русская версия опросника PedsQL [10], который является стандартным общим инструментом для оценки КЖ и применяется как у условно здоровых детей, так и у пациентов с различными хроническими заболеваниями. Опросник включает 23 вопроса, распределенных на четыре шкалы: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), жизнь в школе (ЖШ). В ходе статистической обработки шкал опросника анализировались две результирующие шкалы – шкала психосоциального функционирования (ПСФ) и суммарная шкала (СШ), представляющая среднее значение параметров КЖ по всем четырем шкалам опросника. В ходе шкалирования получены баллы КЖ от 0 до 100, где 100 соответствует максимальному значению параметров КЖ по шкале опросника, 0 – минимальному. В зависимости от возраста пациенты заполняли следующие формы опросника: для 8–12 лет и для 13–18 лет.

Анализ психологического статуса лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, проводился на основании опроса родителей и пациентов.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения сред-

Рис. 1. Параметры КЖ детей в возрасте 8–12 лет, излеченных от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации, и в группе условно здоровых детей.
Fig. 1. QOL parameters in children aged 8–12 years who have been cured of malignant thoraco-abdominal tumors, and in the group of conditionally healthy children.

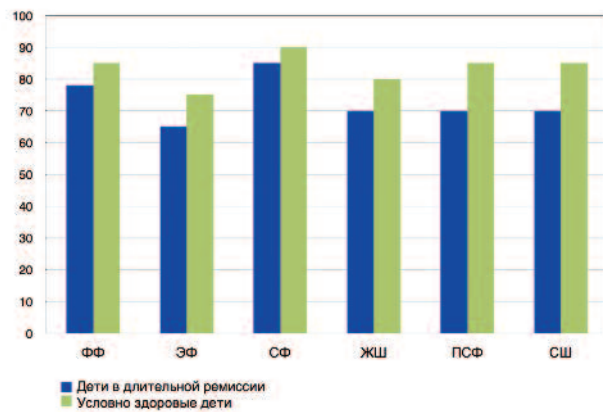
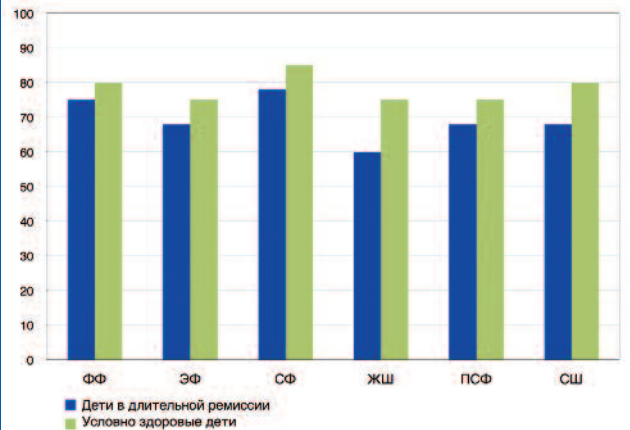


Рис. 2. Параметры КЖ детей в возрасте 13–18 лет, излеченных от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации, и в группе условно здоровых детей.
Fig. 2. QOL parameters in children aged 13–18 years who have been cured of malignant thoraco-abdominal tumors, and in the group of conditionally healthy children.



Распределение детей, излеченных от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации, согласно степени снижения КЖ
Distribution of children cured of malignant thoraco-abdominal tumors by a degree of decline in quality of life (QOL)

Вид снижения ИП КЖ	Группа сравнения		Исследуемая группа	
	абс.	%	абс.	%
Отсутствие	84	91,3	32	34,8
Незначительное	7	7,6	29	31,5
Умеренное	1	1,1	21	22,8
Значительное	0	0	8	8,7
Критическое	0	0	2	2,2

них величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Параметры КЖ детей 8–12 лет в ремиссии опухоли торакоабдоминальной локализации в сравнении с соответствующими показателями условно здоровых детей представлены на рис. 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе лиц 8–12 лет, излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, несколько ниже оказались показатели ФФ, ЭФ, СФ и ЖШ – на 7–10% и отмечалось снижение ПСФ и СШ на 15%. Аналогичная тенденция прослежена в более старшей возрастной группе – 13–18 лет (рис. 2).

Для анализа степени снижения КЖ проведена стратификация пациентов согласно значению интегрального показателя (ИП) КЖ ребенка. Выделено 5 групп детей: группа без снижения ИП КЖ, группа с незначительным снижением, группа с умеренным снижением, группа с выраженным снижением и группа с критическим снижением (табл. 1).

Отсутствие снижения ИП отметили лишь 34,8% пациентов, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, что практически в 3 раза реже, чем дети из группы сравнения (91,3%); $p = 0,04$. Также достоверно чаще у излеченных пациентов происходило незначительное снижение ИП по сравнению с группой сравнения (31,5 и 7,6% соответственно). Снижение ИП как умеренное отметили 22,8% пациентов исследуемой группы, что в 20 раз чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,005$). Значительное и критическое снижение ИП было характерно только для пациентов, излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации и отмечалось при хронической почечной недостаточности, развившейся после лечения билатеральной нефробластомы.

Следовательно, показатели КЖ детей, излеченных от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации и находящихся в длительной ремиссии, несколько снижены по отношению к группе сравнения. Проведенный анализ распределения излеченных детей согласно степени снижения КЖ выявил гетерогенность данной популяции. Интегральный показатель КЖ позволил дать оценку трем основным функциям ребенка: физической, психологической и социальной. Данный показатель является индексом, отражающим степень адаптации ребенка к воздействию внешних и внутренних факторов. Отсутствие снижения ИП КЖ свидетельствует о полноценной адаптации излеченного ребенка к воздействиям неблагоприятных внешних и внутренних факторов, но таких пациентов оказалось всего 34,8% из всей исследуемой группы. Значительно чаще по сравнению с группой лиц безотягощенного онкологического анамнеза отмечено незначительное и умеренное снижение ИП ($p < 0,05$).

Показатели КЖ пациентов, излеченных от онкологических заболеваний, лежат в основе психосоциальной адаптации, позволяющей вернуться к образу жизни, который пациенты вели до лечения. Но возникновение и развитие опухоли торакоабдоминальной локализации, проводимые виды лечения изменяют условия течения многих видов деятельности, что может привести к появлению психологических последствий, существенно влияющих на естественные кризисы взросления и становление личности. В данной ситуации возрастные изменения усложнены, частично деформированы и приобретают противоречивый характер, в ряде случаев формируя психические расстройства. Исследования параметров психосоциальной адаптации проведено у 92 пациентов по следующим показателям:

- Сведения о состоянии здоровья ребенка.
- Проявление личностных качеств в поведении ребенка.
- Отношение к себе.
- Волевые качества личности.
- Положение ребенка в детском коллективе.

Рис. 3. Частота обращения за медицинской помощью (неонкологического профиля) пациентов, излеченных от злокачественных опухолей торакoабдоминальной локализации.

Fig. 3. Frequency of seeking medical care (non-oncological profile) in patients cured of malignant thoraco-abdominal tumors.

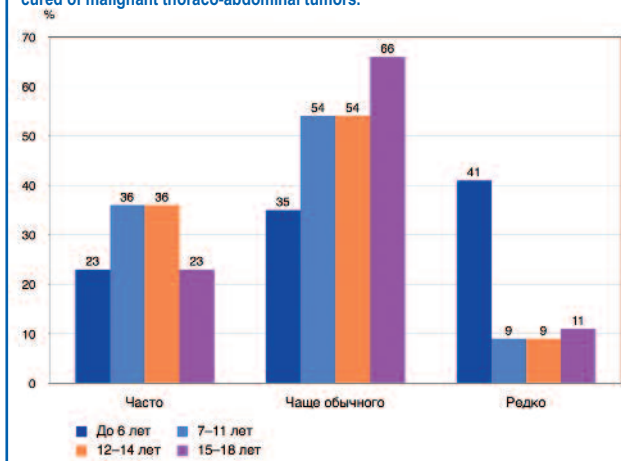
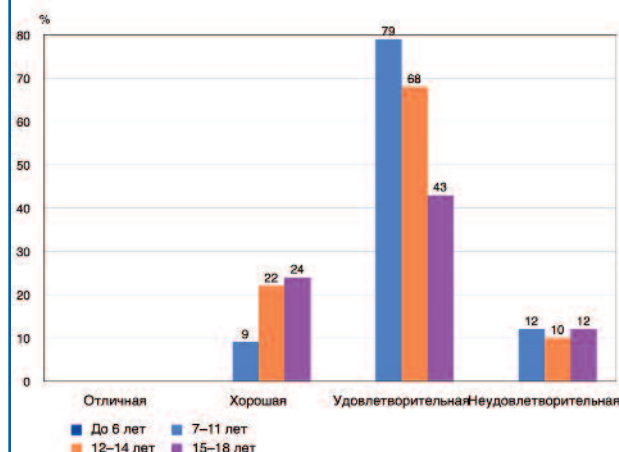


Рис. 4. Результаты исследования по шкале «Успеваемость в школе».

Fig. 4. The study results by the scale "School performance".



- Особенности психических процессов и эмоций.
- Социальная адаптация.

Оценка состояния здоровья проводилась по данным опроса родителей. Анализировалась частота обращения за медицинской помощью по поводу заболеваний ребенка, не связанных с основным онкологическим диагнозом. Родители детей в возрасте до 6 лет определяли их как болеющих редко (41%) и чаще обычного (35%). Однако у детей более старшего возраста (7–14 лет) показатели по данной шкале оказались значительно хуже. Так, редко болеющими своих детей считали лишь 9% родителей. Пациенты в возрасте 7–14 лет болели часто и чаще обычного – в 36 и 54% соответственно (рис. 3).

Пациенты подросткового возраста обращались за медицинской помощью часто (23%) и чаще обычного (66%). При этом у всех групп пациентов отмечены хронические заболевания лор-органов, почек и дыхательной системы.

При исследовании данных шкалы «Успеваемость в школе» проблемы в учебе отмечены более чем у 70% пациентов (из исследования исключены пациенты дошкольного возраста); рис. 4.

Наиболее часто (79%) сложности с освоением школьной образовательной программы имели пациенты в возрасте 7–11 лет, тогда как в группе подростков успеваемость чаще была хорошей – 24%.

Оценка степени скромности, уверенности в себе и самокритичности характеризовали «Отношение ребенка к себе». Оказалось, что дети до 6 лет часто не уверены в себе, но обращаются за помощью посторонних только в случае действительной необходимости – 22% пациентов. У 34% пациентов постоянно, даже в простых делах, необходимо одобрение и помощь других. Для пациентов в возрасте до 6 лет, излеченных от опухолей торакoабдоминальной локализации, характерна невнимательность, отрицание любой критики. В 22% случаев пациенты данной возрастной группы отказывались признавать свои очевидные промахи и ничего не делали для их исправления.

Пациенты в возрасте 7–11 лет достаточно уверены в себе. Но часто при выполнении заданий, поручений обращались за посторонней помощью и поддержкой, даже если могли справиться самостоятельно, – 53%.

В группе пациентов 12–14 лет получены наиболее высокие результаты по шкалам самокритичности и скромности. Так, 45% пациентов активно демонстрировали свои даже незначительные достижения, преувеличивали свои достоинства. Не прислушивались к советам 45% детей. Исправляли свое поведение в соответствии с замечаниями взрослых 27% пациентов.

Наиболее часто (67%) не прислушивались к критическим замечаниям, не признавали свои ошибки и не старались их исправить пациенты подросткового возраста (15–18 лет). В 56% подростки оказывались не уверены в себе. Для данной

категории пациентов были свойственны конфликтное поведение с близкими людьми, использование статуса инвалида как метода манипуляций и извлечения выгоды.

При оценке волевых качеств личности оказалось, что 34% пациентов в возрасте до 6 лет отстают перед силой, 33% – не в состоянии самостоятельно принять какое-либо ответственное решение и плохо владеют своими чувствами, легко впадают в состояние растерянности и подавленности.

Для 47% пациентов в возрасте 7–11 лет было характерно легкое впадение в состояние растерянности и подавленности. Более 70% пациентов данной возрастной группы колеблются перед ответственным решением или не решаются принять какое-либо решение самостоятельно. 53% пациентов отстают перед силой.

Характерной особенностью волевых качеств личности пациентов 12–14 лет была сложность в подавлении негативных эмоций – 72%. Также 72% пациентов отстают перед силой. Уверенность в принятии решения демонстрировали лишь 18%.

Подростки (15–18 лет), излеченные от опухолей торакoабдоминальной локализации, в 77% случаев не всегда могли заставить себя вступить в борьбу с более сильным противником. Из них 56% и вовсе отступали перед силой. В 68% подростки оказывались нерешительными и в 76% – лишены самообладания.

При исследовании положения ребенка в детском коллективе, куда возвращались пациенты после окончания комплексного лечения опухолей торакoабдоминальной локализации, оказалось, что дети до 6 лет чаще других возрастных категорий посещают дополнительные учебные заведения. Среди занятий следует отметить рисование, лепку, танцы. Но по мере взросления все меньшее число пациентов (менее 50%) посещают внешкольные дополнительные образовательные учреждения. Интересно, что 67% детей в возрасте до 6 лет пользуются авторитетом среди сверстников, равно как и пациенты более старших возрастных групп.

Анализируя особенности психических процессов и эмоций, оказалось, что практически у 100% детей до 6 лет наблюдается повышенная эмоциональная возбудимость. У большинства детей – частая смена настроения, вспыльчивость по незначительному поводу. Пациенты быстро утомлялись и у 33% детей отмечались трудности с концентрацией внимания, но при подаче информационного материала в игровой форме его понимание и усвоение происходили достаточно быстро.

У детей 7–11 лет наблюдалось нарушение психических познавательных процессов более чем в 70%. Родители часто отмечали у детей сложности в запоминании. Для запоминания информации приходилось многократно механически повторять ее, без разбора и осмысления. При последующих попытках воспроизведения усвоенного материала дети ча-

сто делали смысловые ошибки. Понимание и осмысление материала происходили только после дополнительных занятий, решение задач происходило крайне медленно, слепо используя известные «шаблоны».

Пациенты возрастной группы 12–14 лет долго запоминали материал, испытывали трудности с концентрацией внимания, часто отвлекались. Большинство пациентов неплохо усваивали основную мысль объяснений преподавателя, но отличались медлительным темпом мышления. Более чем у 50% детей 15–18 лет имелись отклонения в развитии познавательной сферы, у 12% подростков отмечалось снижение общего эмоционального тонуса, тогда как в 66% случаев, напротив, эмоциональная возбудимость была повышенной.

После завершения комплексного лечения опухолей торакoабдоминальной локализации перед пациентами встает задача реализации социальной адаптации, успешный результат которой зависит от отношений с окружающими, достижения низкого уровня тревожности, ощущения включения в деятельность коллектива, способности самостоятельно принимать решения, отстаивать свое мнение, высокой работоспособности и успешной деятельности, личностного роста. Не менее важны для успешной социальной адаптации развитие коммуникативных навыков, построение отношений с окружающими на основе взаимоуважения и формирование адекватного поведения.

К показателям дезадаптации относятся эмоциональный дискомфорт, низкая степень удовлетворенности отношениями с окружающими, высокий уровень ситуативной и личностной тревожности, субъективное ощущение одиночества, зависимость, неумение обеспечить свои основные потребности, низкие работоспособность и успешность деятельности (иногда вплоть до дезорганизации), отсутствие личностного роста. Недостаточные коммуникативные навыки, малоадаптивное поведение (конфликтность, агрессивность, необоснованные лидерские устремления) также способствуют дезадаптации в социуме.

Трудности в адаптации были наиболее характерны для пациентов подросткового возраста – 78%, тогда как для детей в возрасте до 6 лет – в 2 раза реже – 33%. В возрастных группах 7–11 и 12–14 лет проблемы с социальной адаптацией после перенесенного лечения по поводу опухолей торакoабдоминальной локализации, отмечены в 47 и 45% соответственно.

Следовательно, проанализировав показатели психосоциальной адаптации пациентов, излеченных от опухолей торакoабдоминальной локализации, выявлены проявления дезадаптации в зависимости от возраста ребенка. Так, пациенты 7–11 лет демонстрировали потребность в одобрении своих действий со стороны окружающих (53%), подростки (15–18 лет) не прислушивались к критическим замечаниям (67%), одновременно оказываясь нерешительными (68%) и неуверенными в себе (56%). Сложности с подавлением негативных эмоций испытывали 72% пациентов в возрасте 12–14 лет. Проблемы в освоении школьной образовательной программы отмечены у 79% детей 7–11 лет, тогда как показатели хорошей успеваемости в школе наиболее часто (24%) отмечались у подростков. Несмотря на проявления дезадаптации, все пациенты пользовались авторитетом в коллективе (наиболее часто – 67% – дети до 6 лет).

Анализируя причины проявлений дезадаптации, следует выделить:

1. Многочисленные страхи (ухудшения самочувствия, рецидива и смерти, потери контроля над своим телом, бесплодия, одиночества, медицинских процедур).
2. Депрессивные состояния. Проблема отношения к собственной болезни и выздоровлению, а также сложности

принятия изменившегося физического образа ведут к частым депрессиям, особенно у ранее успешных детей.

3. Острый дефицит общения, особенно со здоровыми детьми, обусловленный длительным лечением и последующим охранительным режимом. Впоследствии отношение здоровых детей часто предвзято – из-за ношения маски, поправки учителей, запрета драться, физических недостатков, непонимания сути болезни, страха заразиться и т.д.
4. Ощущение одиночества и социальной заброшенности. Этому способствует раннее взросление детей, опережающее сверстников. Ребенок замыкается в семье на взрослых. В дальнейшем у него появляются друзья старшего возраста.
5. Проблемы с учебой. Астения, последствия противоопухолевого лечения снижают возможности учебы. Часто отставание в освоении материала порождает страх неуспешности в школьном коллективе (школьную тревожность), нежелание учиться, симуляцию болезни, что способствует еще большему отставанию и замыкание в себе, самоизоляцию.
6. Проблемы профориентации у старших школьников. Ограничения по профессиям суживают возможности самореализации. Часто у ребенка существует реальный дефицит знаний, умений и навыков. Успешной учебе в вузах мешают астенические состояния и снижение работы нервной системы.

Изменение психологического статуса и проблемы социальной адаптации являются следствием перенесенного оперативного, химиотерапевтического и лучевого лечения, оказывающего влияние на нервную систему, и в большинстве случаев проходят с течением времени в ходе санаторно-курортного лечения и психокоррекционной работы. Онкологическое заболевание в детском возрасте является одной из самых драматических ситуаций в жизни ребенка и его семьи. След пережитых стрессовых и кризисных ситуаций тянется часто через всю жизнь. Поэтому после окончания лечения в онкологической клинике, на этапе диспансерного наблюдения необходима длительная психологическая реабилитация как самого ребенка, так и членов его семьи. Пациенту необходимо не только справиться с травматическими последствиями болезни, но и сформироваться как личность, получить необходимые для полноценной взрослой жизни навыки и опыт. Кроме того, полноценность физического и психического развития детей в значительной степени зависит от семьи, в которой они воспитываются. В связи с этим следует проводить реабилитацию всех членов семьи, особенно родителей, поскольку в постгоспитальный период часто происходит обострение внутрисемейных конфликтов – супружеских, сиблинговых, детско-родительских. Следовательно, для повышения социальной адаптации, снижения психологических дистрессов и повышения КЖ пациентов необходимы разработка индивидуальных реабилитационных программ, помощь детских онкологов и клинических психологов. Помощь команды специалистов начинается на этапе установления диагноза онкологического заболевания, продолжается во время комплексного стационарного лечения и завершается на постгоспитальном этапе, когда показатели КЖ пациента позволяют ему функционировать в социальной среде без ограничений, наравне со сверстниками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Валиев Т.Т., Левашиов А.С., Батманова Н.А. и др. Таргетная терапия в лечении злокачественных опухолей у детей: опыт Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии. Современная онкология 2017; 19 (2): 54–60. [Valiev T.T., Levashov A.S., Batmanova N.A. et al. Targeted therapy in pediatric malignancies treatment: Pediatric Oncology and Hematology Research Institute experience. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 54–60 (in Russian).]
2. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашиов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016; 9 (4): 420–37.

- [Valiev T.T., Popa A.V., Levashev A.S. et al. Nekhodzhkinskie limfomy u detei: 25 let terapii. *Klinicheskaia onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniia i klinicheskaia praktika*. 2016; 9 (4): 420–37 (in Russian).]
3. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016; 18 (1): 55–60.
[Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (1): 55–60 (in Russian).]
 4. Kızmaçoğlu D, Sarx S, Evim Sezgin M et al. Assessment of Health-Related Quality of Life in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Perceptions of Children, Siblings, and Parents. *Turk J Haematol* 2018 Nov 6. DOI: 10.4274/tjh.2018.0351
 5. Stenmarker E, Mellgren K, Matus M et al. Health-related quality of life, culture and communication: a comparative study in children with cancer in Argentina and Sweden. *J Patient Rep Outcomes* 2018; 2 (1): 49. DOI: 10.1186/s41687-018-0075-0
 6. Barrera M, Atenafu E, Nathan PC et al. Depression and Quality of Life in Siblings of Children With Cancer After Group Intervention Participation: A Randomized Control Trial. *J Pediatr Psychol* 2018; 43 (10): 1093–103. DOI: 10.1093/jpepsy/psy040
 7. Pushpam D, Bakshi S. Impact of Pediatric Malignancies on Parent's Quality of Life. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (9): 713–4.
 8. Theresa H. M. Keegan, Qian Li, Amy Steele et al. Sociodemographic disparities in the occurrence of medical conditions among adolescent and young adult Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer Causes Control* 2018; 29 (Issue 6): 551–61.
 9. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (14): 2396–404. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1433
 10. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39 (8): 800–12.

Информация об авторах / Information about the authors

Михайлова Светлана Николаевна – зав. научно-консультативным отд-нием НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: astra-sn@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Сачук Ольга Васильевна – психолог научно-консультативного отд-ния НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ponomareva2008@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7446-1043>

Сухановская Елена Николаевна – педагог-психолог научно-консультативного отд-ния НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: Lsukhan@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5777-1461>

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Казанцев Анатолий Петрович – д-р мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: oncoanat@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Рубанская Марина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния №2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: marishvecova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Пименов Роман Иванович – врач детский онколог хирургического отд-ния №2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: onco@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

Малахова Алина Анатольевна – зав. организационно-методическим отд. с канцер-регистром и медархивом НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: malalina0506@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>

Бабий Екатерина Сергеевна – студентка ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: babij.yek@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2483-4942>

Svetlana N. Mikhailova – Head of the Division, Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: astra-sn@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Olga V. Sachuk – psychologist, Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ponomareva2008@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7446-1043>

Elena N. Sukhanovskaya – teacher-psychologist, Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: Lsukhan@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5777-1461>

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Anatolii P. Kazantsev – D. Sci. (Med.), Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: oncoanat@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Marina V. Rubanskaya – Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: marishvecova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Roman I. Pimenov – pediatric oncologist, Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: onco@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

Alina A. Malakhova – Head of the Division, Pediatric Oncology and Hematology Research Center of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: malalina0506@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>

Ekaterina S. Babij – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: babij.yek@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2483-4942>

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

Оригинальная статья

Лазерное облучение крови как метод профилактики оральных мукозитов

Л.И. Гусев^{✉1}, Д.А. Притыко¹, Е.Н. Лукаш¹, Н.М. Иванова¹, Е.Ю. Сергеенко²¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉lig46@mail.ru

Аннотация

Цель. Исследовать эффективность профилактики орального мукозита (ОМ) путем стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и активизации выработки эндогенного фактора роста кератиноцитов методом лазерного облучения крови (ЛОК).

Материалы и методы. В настоящее исследование вошли 44 пациента со злокачественными новообразованиями. 29 пациентам уже проводилась высокодозная полихимиотерапия (В-ПХТ), которая осложнялась развитием ОМ. 15 пациентам В-ПХТ до этого поступления еще не проводилась. В исследовании мы применяли методику определения состояния ФАЛ с тест-объектом микрочастиц латекса. Исследование проводилось до начала В-ПХТ, после ЛОК и после химиотерапии. Воздействие лазерным излучением на кровь осуществляли путем наложения излучателя на кожу над крупными сосудами: зоны сонных артерий и вен, кубитальных, подключичных или подколленных.

Результаты. Методика ЛОК проводилась в 92 курсах В-ПХТ. Стимуляция фагоцитов методом ЛОК показала, что проведение этой методики до начала химиотерапии во всех случаях приводит к положительному результату. У всех детей (n=44), которым проводилась стимуляция ФАЛ, ОМ не развился.

Заключение. Впервые в мире все полученные нами результаты стали возможны только при внедрении в практику анализа определения ФАЛ и стимуляции ФАЛ и активизации выработки эндогенного фактора роста кератиноцитов ЛОК. Широкое внедрение данной методики позволит снизить затраты на лечение онкологических больных и повысить выживаемость.

Ключевые слова: детская онкология, оральные мукозиты, лазерная гемотерапия.

Для цитирования: Гусев Л.И., Притыко Д.А., Лукаш Е.Н. и др. Лазерное облучение крови как метод профилактики оральных мукозитов. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 62–67. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190289

Original Article

Laser irradiation of blood as a method of prevention of oral mucositis

Leonid I. Gusev^{✉1}, Denis A. Pritiko¹, Elena N. Lukash¹, Nadezhda M. Ivanova¹, Elena Y. Sergeenko²¹V.F. Voyno-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉lig46@mail.ru

Abstract

Aim. Study the effectiveness of oral mucositis (OM) prevention by the stimulation of white cells phagocytic activity and activation of endogenous keratinocyte growth factor production by laser blood irradiation method (LBI).

Materials and methods. This study covers 44 patients with malignant tumors. 29 patients have already passed the high-dose polychemotherapy complicated by OM development. 15 patients have not passed the high-dose polychemotherapy yet before this admission. In the study we applied the method of identification of the white cells phagocytic activity state using the test sheet of latex microparticles. The study was performed before high-dose polychemotherapy, after LBI and after chemotherapy. Blood exposure to laser irradiation was made by placing the emitter on skin above the large vessels: areas of carotid arteries and veins, cubital, subclavian or popliteal.

Results. LBI technique was used in 92 courses of high-dose polychemotherapy. Stimulation of phagocytes by LBI method showed that application of this method before chemotherapy leads to the positive result in all cases. All children (n=44), that were subject to white cells phagocytic activity stimulation, had not OM.

Conclusion. Blood test for white cells phagocytic activity gives a chance to determine the actual readiness of the body to resist infections. If it was impossible to predict oral mucositis development before, now implementation of white cells phagocytic activity determination method improves the effectiveness of such prognosis. Thus, first in the world, all results that we obtained became possible only due to implementation of the white cells phagocytic activity test and stimulation of the white cells phagocytic activity and activation of the endogenous keratinocyte growth factor production by laser blood irradiation method.

Key words: pediatric oncology, oral mucositis, laser hemotherapy.

For citation: Gusev L.I., Pritiko D.A., Lukash E.N. et al. Laser irradiation of blood as a method of prevention of oral mucositis. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 62–67. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190289

Мукозит – объединяющий термин для эритематозных и эрозивно-язвенных поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта в результате проведения противоопухолевого лечения [1]. Мукозиты пищеварительного тракта представляют собой участки повреждения слизистой на протяжении от полости рта до анального отверстия [2]. Оральный мукозит (ОМ) значительно снижает качество жизни детей, а в тяжелых случаях требует введения наркотических анальгетиков и парентерального питания [3]. При этом специалисты из США утверждают, что затраты на пациентов, получавших противоопухолевую терапию, у которых развился ОМ, удваиваются по сравнению с теми пациентами, у которых данное осложнение отсутствовало [4]. К причинам такого удорожания в первую очередь следует отнести прерванное лечение, ведущее к удлинению сроков пребывания больных в стационаре, проведение таким больным энтерального питания, назначение им медикаментозной терапии, порой весьма дорогостоящей. Эти перерывы в лечении и сокращение дозировок химиопрепаратов приводят к сокращению выживаемости этих больных [5].

У детей данная патология возникает чаще. Если у взрослых на фоне стандартной химиотерапии частота возникновения мукозитов колеблется от 10 до 50%, то у детей она варьирует от 50 до 80% [6–8]. Чаще всего ОМ у детей связан с применением высоких доз метотрексата (ВД МТХ). Также установлено, что частота тяжелых случаев ОМ повышается при сочетании ВД МТХ с другими цитостатическими лекарственными средствами. Все это делает актуальной разработку новых методов лечения ОМ.

В последние десятилетия в мире продолжен активный поиск средств и способов лечения мукозита, однако стандартные протоколы помощи все еще не разработаны [9].

Использование программ по уходу за полостью рта показало, что частота ОМ в экспериментальной группе составила 4% (4/95), что значительно ниже, чем в контрольной группе (21%, 18/82) [10, 11]. Эти исследования привели ученых к тому, что именно вторичная инфекция стала считаться определяющим фактором в развитии мукозита. Соответственно, ОМ рассматривался как исключительно инфекционный процесс, что предполагало соответствующую лечебную тактику.

В настоящее время доказано, что инфекция является второстепенным фактором в развитии мукозита, а борьба с ней – не основа в лечебной тактике. Ученые обнаружили, что еще до развития каких-либо клинических проявлений мукозитов первые морфологические изменения выявляются в базальном слое слизистой оболочки полости рта [12]. Дети, у которых наблюдается высокая пролиферативная активность базальных клеток, в 3 раза чаще подвержены заболеванию мукозитом, чем пожилые люди [13].

Исследования показали, что апоптоз фибробластов, эндотелиальных клеток развивается гораздо раньше гибели эпителиоцитов [14]. Эти исследования выявили, что эндотелиоциты продуцируют молекулы факторов роста кератиноцитов (ФРК). ФРК является триггером роста и дифференцировки эпителиоцитов [15]. Прямая диффузия ФРК из эндотелиоцитов определяет нормальное развитие эпителиального покрова, соответственно, гибель подслизистых эндотелиоцитов прекращает поступление физиологических сигналов развития эпителия и приводит к его истончению и образованию язв, на которых расселяются колонии патогенных микроорганизмов или грибов. Эти данные подтолкнули исследователей к новому подходу лечения и профилактики ОМ.

Группа Международной ассоциации поддерживающей терапии рака (MASCC) и Европейское общество трансплантации крови и костного мозга (EBMT) составили Протокол об основах оральной терапии. В него включили и рекомендации по использованию палифермина для профилактики ОМ. Препарат палифермин (торговое наименование Кериванс, компания «Биовитрум») является негликированным белком, полученным из генетически модифицированного штамма *Escherichia coli*, который содержит усеченную версию нуклеотидной последовательности ФРК [16].

Одной из задач, стоящих перед экспертами этой группы, была оценка эффективности ФРК при лечении и профилактике ОМ у детей. Но высокая стоимость препарата и многочисленные побочные эффекты не дали возможности его применения в детских клиниках [17].

Между тем давно известно, что под действием лазерного излучения (ЛИ) активизируется пролиферация эндотелиоцитов и перицитов. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ), проводимая низкими дозами, приводит к лучшим результатам сравнительно с той же терапией, проводимой высокими дозами.

Эндотелиальные клетки, участники многочисленных сосудистых биологических реакций (вазоконстрикция, вазодилатация, ангиогенез), характеризовались процессами повышенной пролиферативной активности и миграции в ответ на ЛИ, включая повышенную экспрессию ФРК и фактора роста цитокинов [14, 15, 19].

НИЛТ может при низких дозах предотвращать апоптоз клеток, усиливать пролиферацию фибробластов [18], кератиноцитов [19], эндотелиальных клеток [20] и лимфоцитов [21, 22]. Исследователи часто наблюдают двухфазную реакцию дозы, когда низкие дозы ЛИ оказывают гораздо более эффективное влияние на стимулирование и восстановление тканей, чем более высокие.

Цель – исследовать эффективность профилактики ОМ путем стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) и активизации выработки эндогенного ФРК методом лазерного облучения крови (ЛОК).

Материалы и методы

В нашем исследовании мы применяли методику ЛОК. Методика воздействия на кровь ЛИ была разработана в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кроветворения под руководством академика Е.Н. Мешалкина в 1980 г. Данная процедура проводится внутривенно или путем установления излучателя над крупными сосудами и стала называться чрескожным ЛОК (ЧЛОК). Многочисленные исследования показали, что эффективность внутривенного и надвенозного лазерного воздействия на кровь практически одинакова [23].

Механизм лечебного действия лазерной гемотерапии (ЛГТ) является общим при различной патологии. Результаты, подтвержденные сотнями исследований, доказывают истинность предположения о том, что ЛОК относится к иммуномодулирующим методикам.

Исследователями [24–31] определены вторичные эффекты ЛГТ, приводящие к нижеприведенным выраженным терапевтическим эффектам:

- уменьшение или исчезновение ишемии в тканях органов: увеличивается сердечный выброс, уменьшается общее периферическое сопротивление, расширяются коронарные сосуды, повышается толерантность к физическим нагрузкам;
- нормализация энергетического метаболизма клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, накопление в клетках циклических аденозинмонофосфатов, сохранение клеточного гомеостаза;
- противовоспалительное действие за счет торможения высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток, угнетения синтеза простагландинов, нормализация проницаемости капилляров, уменьшение отека и болевого синдрома;
- положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов в сыворотке крови;
- нормализация липидного обмена.

Рассмотрим более детально, как и каким образом влияет ЛГТ на организм больных.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что **низкоинтенсивное (низкоэнергетическое) лазерное излучение – НИЛИ нормализует микроциркуляцию: активизирует работу миоцитов и эндотелиоцитов, стимулирует функциональную активность сосудов за счет их дилатации и раскрытия резервных капилляров. Улучшение микроциркуляции ведет к ускорению выведения**

Рис. 1. Проведение сеанса ЛОК с установкой излучателей на подколенные ямки (ребенку 7 лет).
Fig. 1. Laser blood illumination (LBI) was carried out by laser emitting heads to the knee fossa (in a 7-year-old child).

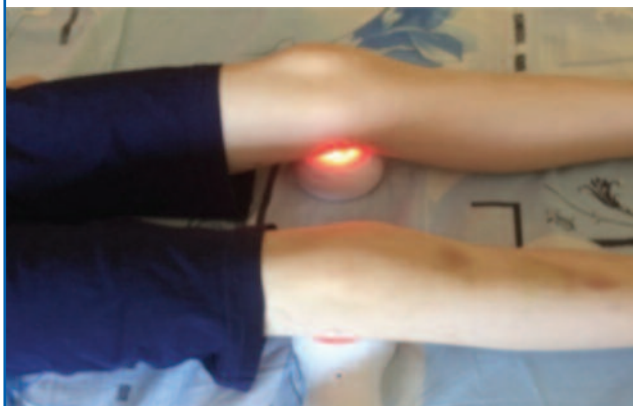
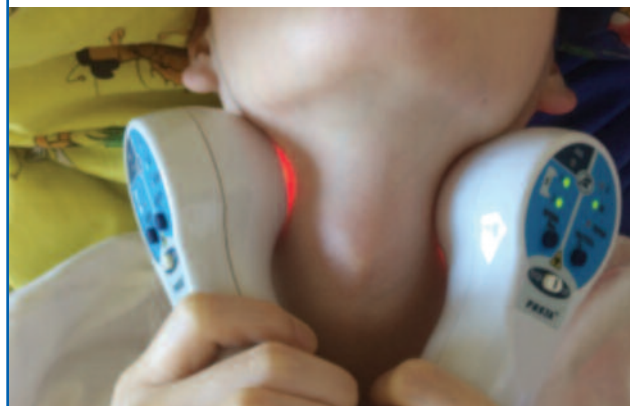


Рис. 2. Проведение сеанса ЛОК с установкой излучателей на зоны каротидных синусов.
Fig. 2. LBI was carried out by laser emitting heads to the sinocarotid zones.



шлаков из организма (детоксикация), усиливается доставка кислорода к тканям и органам (антиишемическое действие). При этом увеличивается сердечный выброс, расширяются коронарные сосуды, повышается толерантность к нагрузкам. Выделение гепарина тучными клетками ведет к разжижению крови, что улучшает кровоснабжение тканей и органов, особенно в микрососудистом русле.

Учитывая эти свойства ЛОК (стимуляция фагоцитарной активности и активизация эндотелиоцитов), мы решили применить данную методику для профилактики ОМ.

До этого в начале 2017 г. мы провели исследование, направленное на сравнение эффективности медикаментозной деконтаминации с целью профилактики ОМ и ЛТ. В 1-й группе (n=13), где проводилась медикаментозная деконтаминация, ОМ развился у 5 (35%) больных.

Во 2-й группе (n=14), ЛТ проводилась чрескожно по 2 мин на область щек и подбородочную область за 3–4 дня до начала химиотерапии. Сеансы проводились 2 раза в день. ОМ развился только у 2 из 14 детей, что составило 14%. ОМ 1-й степени развился у ребенка с герминогенной опухолью яичника, ОМ 2-й степени – у ребенка с саркомой Юинга.

Мы считаем, что даже 14% – это большая цифра, поэтому впервые, исходя из того факта, что повышение ФАЛ при ЛОК может препятствовать бурному развитию патогенной микрофлоры, даже при развитии лейкопении [3], мы решили проводить ЛОК у пациентов перед сеансами химиотерапии.

Исследование ФАЛ является важнейшим фактором определения неспецифической резистентности организма. В нашем исследовании для определения состояния ФАЛ мы применяли методику с тест-объектом микрочастиц латекса. В нашем исследовании мы применяли частицы диаметром 1,7 мкм [2].

Методика определения ФАЛ выглядит следующим образом. Гепаринизированная (50 ЕД/мл) кровь в количестве 0,5 мл инкубируется в конических пробирках при температуре 37°C с 0,05 мл промытой суспензии латекса. Через 5 мин и через 1 ч готовятся мазки, которые окрашивают по Романовскому–Гимзе. Затем подсчитывался фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток из 100 клеток фагоцитов и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество частиц, захваченных одной клеткой. К недостаткам метода можно отнести невозможность определения завершенности фагоцитоза, так как частицы латекса не перевариваются.

В настоящее исследование вошли 44 пациента. Одинадцать детей с остеогенной саркомой были в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13 лет). Четверо детей – с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет). Больные с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) были представлены 22 детьми в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 4 года). Четверо детей с рабдомиосаркомой в возрасте от 4 до 8 лет. По одному ребенку были с нефробластомой (6 лет) и хондросаркомой (11 лет).

Двадцати девяти пациентам уже проводилась высокодозная полихимиотерапия (В-ПХТ), которая осложнялась развитием ОМ. Пятнадцати пациентам В-ПХТ до этого поступления еще не проводилась.

Всем пациентам проводили ЧЛОК за 1–3 дня до начала химиотерапии. Облучение проводили отечественными импульсными лазерными аппаратами I класса РИКТА-ЭСМИЛ 1А. Воздействие ЛИ на кровь осуществляли путем наложения излучателя на кожу над крупными сосудами: зоны сонных артерий и вен, кубитальных, подключичных или подколенных (рис. 1, 2). Аппликация стационарная, время воздействия чрескожно на крупные сосуды от 10 до 15 мин двумя излучателями. Доза ЛИ за 1 мин составляла 0,006 Дж/см². Суммарная доза (СД) за сеанс составляет 0,18 Дж при площади светового пятна в 4 см², СД за сеанс составляет 0,045 Дж/см².

Общее время воздействия сеанса составляет от 10 до 20–30 мин в зависимости от возраста ребенка. Количество сеансов зависит от показателей ФИ и ФЧ до ЛОК и может составлять от 1 до 3 сеансов.

Клинический пример 1

Девочка М., 7 лет. Диагноз: остеосаркома правой бедренной кости. T2N0M0. Стадия IIb. Состояние после комбинированного лечения. Клиническая группа II. Лечится в НПЦ, где по жизненным показаниям проводилось противоопухолевое лечение. ПХТ по протоколу ОС-2006 была начата 06.12.17. Второй курс был проведен с 15.01 по 22.01.18. При проведении первых 2 курсов ПХТ у ребенка, даже на фоне проводимой медикаментозной деконтаминации, развивался ОМ 1-й степени. При проведении 3-го курса химиотерапии, включающего ВД МТХ, было решено провести ЛГТ и проанализировать динамику фагоцитарной активности после трех 20-минутных сеансов ЛГТ. 3-й курс проведен с 02.02.2018 по 23.02.2018 по протоколу ОС-2006:

- метотрексат 12 г/м² 1, 8-й дни внутривенно капельно за 4 ч, разовая доза (РД)=8 г; СД=8 г;
- цисплатин 50 мг/м² 15, 16-й дни внутривенно капельно за 24 ч, РД=35 мг; СД=70 мг;
- доксорубин 45 мг/м² 17, 18-й дни внутривенно капельно за 24 ч, РД=31,5 мг; СД=63 мг.

Динамика ФАЛ у ребенка М. отражена в табл. 1.

Лечение девочка перенесла удовлетворительно. ОМ у ребенка не развился. Отмечается, что даже спустя 5 дней после окончания ПХТ у ребенка сохраняется высокая фагоцитарная активность. По сравнению с фагоцитарной активностью до ЛГТ она увеличилась более чем в 3 раза. Высокая фагоцитарная активность отмечалась и спустя 4 нед после ЛГТ.

Клинический пример 2

Ребенок С., 7 лет, поступил в отделение детской онкологии НПЦ для проведения программной ПХТ по протоколу SIOP LGG2010. Анамнез заболевания: болеет с лета 2016 г.,

Таблица 1. Исследование динамики ФАЛ у ребенка М.
Table 1. The study of the dynamics of the phagocytic activity of leukocytes (PAL) in child M.

Пациент	Кол-во сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
М., 7 лет	3	До ЛТ	12%	3,2	53%	7
	По 20'	После 3 сеансов ЛГТ	20%	5,4	72%	8,3
		На 8-й день после ЛГТ	74%	8,1	71%	10,1
		На 14-й день	48%	8	64%	12,4
		На 18-й день	60%	7,2	86%	19
		На 27-й день	72%	5,8	82%	15,5

Таблица 2. Исследование динамики ФАЛ у ребенка С.
Table 2. The study of the dynamics of the PAL in child S.

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5'		60'	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
С., 7 лет	1	До ЛОК	Фагоцитоза нет		20%	3,4
	30 мин	Через 3 ч после ЛОК	8%	12,2	44%	14,5
		Через 3 дня после ЛОК	64%	12,2	100%	13,7

головные боли, снижение остроты зрения. При магнитно-резонансной томографии ЦНС – многоочаговая опухоль хиазмально-селлярной области с распространением на ножки мозга, миндалины и базальные ядра с 2 сторон, зрительные нервы. Смещение срединных структур на 9 мм влево. Частичное удаление опухоли (биопсия) – диагноз: фибриллярная астроцитома (глиома низкой степени злокачественности). Клинический диагноз: С71.8. Глиома низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области, интракраниальных отделов зрительных нервов, подкорковых структур, височной области и островковой области слева. Состояние после частичной резекции опухоли. Продолженный рост опухоли.

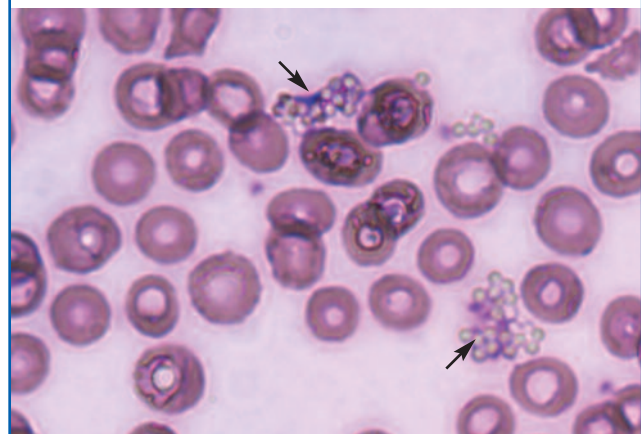
Перед химиотерапией рано утром была взята кровь на определение фагоцитарной активности. Учитывая, что показатели активности были низкими, в этот же день была проведена стимуляция фагоцитарной активности, и в этот же день была начата ПХТ. На 5-й минуте инкубации фагоцитоза отмечено не было. Через 1 ч инкубации отмечена крайне низкая фагоцитарная активность. В данном случае мы ограничились одним сеансом ЛОК, но провели его за 15 мин сразу двумя излучателями. Суммарное время воздействия на кровь 30 мин. Сразу после сеанса ЛОК была взята кровь на исследование. Как видно из данного примера, стимуляция фагоцитоза резко увеличивается сразу после ЛОК (табл. 2).

Каких-либо осложнений, включая ОМ, у ребенка после химиотерапии не отмечено. На данном примере мы решили подсчитать, во сколько раз увеличилась фагоцитарная активность. Для этого мы умножили ФИ на ФЧ анализа крови до лазерной стимуляции. У нас получился показатель, равный 68. Аналогичный расчет мы провели со 2 и 3-м анализами. Результаты такого показателя равны, 638 во 2-м случае и 1370 в 3-м анализе. Если разделить показатели 2 и 3-го исследования на исходный показатель, т.е. на 68, то получается, что сразу после ЛГТ фагоцитарная активность увеличилась более чем в 9 раз, а через 3 дня увеличилась немногим более чем в 20 раз.

Результаты

Такая стимуляция фагоцитов методом ЛОК показала, что проведение этой методики до начала химиотерапии во всех случаях приводит к положительному результату. У всех детей (n=44, 92 курса В-ПХТ), которым проводилась стимуляция ФАЛ, ОМ не развился. Полученные результаты дали основание к подаче заявки на патент «Способ профилактики и лечения орального мукозита у детей» (№ 2018112705 RU от 10.04.2018 г.).

Рис. 3. Фагоцитоз тромбоцитами после ЛОК.
Fig. 3. Phagocytosis of platelets after LBI.



Количество проводимых стимулирующих сеансов ЛОК, в первую очередь, зависит от исходного показателя ФАЛ. При высоких показателях количество стимулирующих сеансов может быть ограничено 1–2. И, наоборот, при низких исходных показателях фагоцитарной активности количество сеансов, проводимых 1 раз в день, может быть увеличено до 3. Суммарное время сеанса зависит от возраста. У детей до 2 лет он составлял 10 мин, до 10 лет – 20 мин, у детей старшего возраста – 30 мин.

Нами впервые отмечена высокая фагоцитарная активность тромбоцитов. Впервые то, что тромбоцит может действовать как истинный фагоцит, определили американские ученые в 1976 г. [32]. Они же предположили, что фагоцитарный процесс аналогичен тому, что свойственно для полиморфноядерных лейкоцитов. Мы, в свою очередь, впервые обнаружили, что ЛОК резко стимулирует фагоцитарную активность тромбоцитов (рис. 3).

Как уже упоминалось, цитотоксическое действие химиопрепаратов или ЛГТ убивает не только опухолевые клетки, но и быстро делящиеся нормальные клетки, в нашем случае это эпителиальные клетки. Мукозиты пищеварительного тракта представляют собой участки повреждения слизистой на протяжении от полости рта до анального отверстия [33]. Гибель этих клеток ведет к истончению тканей, в частности щек. В нашем исследовании мы проводили измерение толщины щек до начала химиотерапии и ЛОК, а затем после проведенного курса В-ПХТ. Ультразвуковое измерение

толщины тканей щек показало, что размеры до химиотерапии и после ее окончания оставались прежними. Это является косвенным подтверждением того факта, что ЛОК действительно активизирует миоциты и эндотелиоциты, предохраняя их от цитотоксического действия химиопрепаратов [29].

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что несмотря на простоту проведения методики ЛОК, ее высокую эффективность, при проведении ЛОК необходимо знать основные противопоказания. Это общие противопоказания для проведения ЛТ, а с учетом принципов действия данной методики особо следует обратить внимание на: острые кровотечения, эпилепсию, тиреотоксикоз, тромбоз глубоких вен, заболевания крови (гемофилия, болезнь Верльгофа и др.) и выраженную тромбоцитопению. Тромбоцитопения часто бывает у пациентов, получающих

химиотерапию. Учитывая тот факт, что при ЛОК тучные клетки выделяют эндогенный гепарин, у таких пациентов возможны кровотечения. Чаще всего это носовые кровотечения.

Закключение

Внедрение методики ЛОК в онкологическую практику будет способствовать повышению качества лечения детей с онкологическими заболеваниями, повышению выживаемости и существенно снизит расходы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Dodds MJ. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31 (Suppl. 4): 5–11.
2. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 363–70. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328352eaa3
3. Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr* 1988; 113 (4): 758–63.
4. Solomon MZ, Dokken DL, Fleischman AR et al. For IPPC, 2002. The initiative for pediatric palliative care (IPPC): Background and goals. Newton, MA: Education Development Center, Inc. <http://www.ipcweb.org/initiative.asp>
5. Rosenthal DI. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes. *J Support Oncol* 2007; 5: 23–31.
6. Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM. Developing evidence based guidelines for the management of alimentary mucositis: process and pitfalls. *Support Care Cancer* 2006; 14: 492–8.
7. Keefe DM, Gibson RJ. Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 483–90.
8. Balman NV, Reis SR, Oliveira JFP et al. Cancer incidence among adolescents and young adults (15 to 29 years) in Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: e88–e96.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–51. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE
10. Düzükaya DS, Uysal B, Yakut T. The Effect of Oral Care Using an Oral Health Care Guide on Preventing Mucositis in Pediatric Intensive Care. *J Pediatr Nurs* 2017; 36: 98–102.
11. Rojas de Morales T, Zambrano O, Rivera L et al. Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness. *Medicina Oral* 2001; 6: 326–34.
12. Sarzhevsky VO, Smirnova EG. Features of pathogenesis, clinical manifestations, prevention and treatment of mucositis in cancer patients. *Bulletin of the National medical and surgical Center. N And Pirogov* 2012; 7 (3): 123–8.
13. Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 343–55. DOI: 10.1007/s00520-012-1594-5
14. Paris F, Fuks Z, Kang A et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001; 293: 293–7.
15. Weber JB, Pinheiro AL, de Oliveira MG et al. Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 38–44.
16. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015; 23: 223–36.
17. El Bousaadani A, Eljabd L, Abada R et al. Prevention and treatment of mucositis in children with oral cancers: Practical recommendations. *Cancer Radiother* 2016; 20 (3): 226–30.
18. Yu W, Naim JO, Lanza J. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1994; 59: 167–70.
19. Grossman N, Schneid N, Reweni H et al. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species. *Lasers Surg Med* 1998; 22: 212–8.
20. Moore P, Ridgway TD, Higbee RG et al. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 8–12.
21. Agaiyab AD, Gbali LR, Wilson R, Dyson M. Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 357–63.
22. Storz P. Mitochondrial ROS-radical detoxification, mediated by protein kinase D. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 13–8.
23. Кошелев В.Н., Семин Е.А., Камалин А.Б. Сравнительная оценка эффективности применения чрескожного и внутрисосудистого лазерного облучения крови. Матер. Междунар. конф. «Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий». Москва–Казань, 1995; с. 395–7. [Koshelev V.N., Semina E.A., Kamalian A.B. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti primeneniia chreskozhnogo i vnutrisosudistogo lazernogo oblucheniia krovi. Mater. Mezhndunar. konf. "Klinicheskoe i eksperimental'noe primeneniye novykh lazernykh tekhnologii". Moscow–Kazan', 1995; p. 395–7 (in Russian).]
24. Блохина Н.П., Ицкович А.И. Изменения функционального состояния полиморфноядерных фагоцитов у новорожденных детей с острыми респираторными заболеваниями под влиянием лазерной терапии. Материалы III Международной конференции: Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии. Под редакцией О.К.Скобелкина, А.А.Мартини. Москва–Видное, 1994(б); с. 409–10. [Blokina N.P., Itskovich A.I. Izmeneniia funktsional'nogo sostoiianiia polimorfnoiadernykh fagotsitov u novorozhdennykh detei s ostrymi respiratornymi zabolevaniiami pod vlianiem lazernoi terapii. Materialy III Mezhndunarodnoi konferentsii: Aktual'nye voprosy lazernoi meditsiny i operatsionnoi endoskopii. Pod redaktsiei O.K.Skobelkina, A.A.Martino. Moscow–Vidnoe, 1994(b); p. 409–10 (in Russian).]
25. Воронина О.Ю., Каплан М.А., Степанов В.А. Нерезонансный механизм биостимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Физическая медицина. 1992; 2 (1–2): 40–50. [Voronina O.Yu., Kaplan M.A., Stepanov V.A. Nerezonansnyi mekhanizm biostimuliruyushchego deistviia nizkointensivnogo lazernogo izlucheniia. Fizicheskaya meditsina. 1992; 2 (1–2): 40–50 (in Russian).]
26. Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я., Рудых З.М. и др. Экспериментальное обоснование и первый опыт применения внутривенного лазерного облучения крови в онкологии. Эксперим. онкология. 1988; 10 (2): 60–3. [Gamaleia N.F., Stadnik V.I., Rudykh Z.M. et al. Eksperimental'noe obosnovanie i pervyi opyt primeneniia vnutrivennogo lazernogo oblucheniia krovi v onkologii. Ekspirim. onkologiya. 1988; 10 (2): 60–3 (in Russian).]
27. Дурнов Л.А., Балакирев С.А., Гусев Л.И. и др. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в детской онкологии (экспе-

- риментальные и клинические исследования). V1 международная научно-практическая конференция по квантовой медицине. Москва, 6–10 декабря 1999 г.; с. 160–5.
- [Durnov LA, Balakirev SA, Gusev LI et al. *Primenenie nizko-intensivnogo lazernogo izlucheniia v detskoj onkologii (eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniia)*. V1 mezhdunarodnaia nauchno-prakticheskaia konferentsiia po kvantovoi meditsine. Moscow, 6–10 dekabria 1999 g.; p. 160–5 (in Russian).]
28. Дурнов ЛА, Гусев Л.И., Балакирев С.А. и др. Низкоинтенсивные лазеры в детской онкологии. Вестн. Российской Академии мед. наук. 2000; 6: 24–7.
- [Durnov LA, Gusev LI, Balakirev SA et al. *Nizkointensivnye lazery v detskoj onkologii*. Vestn. Rossijskoi Akademii med. nauk. 2000; 6: 24–7 (in Russian).]
29. Захарченко С.В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии в комплексном лечении легкой бронхальной астмы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
- [Zakharchenko SV. *Immunomoduliruiushchii i protivoretsidivnyi efekty magnitoinfrakrasnoi lazernoi terapii v kompleksnom lechenii legkoi bronkhial'noi astmy u detei*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian).]
30. Земцев И.З., Лапшин В.П. Механизмы очищения поверхности биомембран от токсических веществ при лазерном облучении крови и других биотканей. Материалы Междунар. конф. «Новые направления лазерной медицины». М., 1996; с. 323–25.
- [Zemtsev IZ, Lapsbin VP. *Mekhanizmy ocbishcheniia poverkhnosti biomembran ot toksicheskikh veshchestv pri lazernom obluchenii krovi i drugikh biotkanei*. Materialy Mezhdunar. konf. "Novye napravleniia lazernoi meditsiny". Moscow, 1996; p. 323–25 (in Russian).]
31. Зырянов Б.Н., Евтушенко ВА, Кицманюк З.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. Томск: STT, 1998.
- [Zyrianov B.N., Evtushenko VA, Kitsmaniuk Z.D. *Nizkointensivnaia lazernaia terapiia v onkologii*. Tomsk: STT, 1998 (in Russian).]
32. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B 1999; 49: 1–17.
33. Lewis JC, Maldonado JE, Mann KG. Phagocytosis in human platelets: localization of acid phosphatase-positive phagosomes following latex uptake. Blood 1976; 47: 833–40.
34. Peterson DE, Barker NP, Akbmadullina LI et al. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27: 4333–8.

Информация об авторах / Information about the authors

Гусев Леонид Иванович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: lig46@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2797-8741>

Притыко Денис Андреевич – канд. мед. наук, специалист по лазерной терапии, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: denys.05@mail.ru

Лукаш Елена Николаевна – врач-лаборант, специалист по лабораторной генетике и клинической цитогенетике, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Иванова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием детской онкологии ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru

Сергеенко Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. реабилитологии и физиотерапии, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenarsmu@mail.ru

Leonid I. Gusev – D. Sci. (Med.), V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children. E-mail: lig46@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2797-8741>

Denis A. Pritiko – Cand. Sci. (Med.), V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children. E-mail: denys.05@mail.ru

Elena N. Lukash – laboratory doctor, V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

Nadezhda M. Ivanova – D. Sci. (Med.), Full Prof., V.F. Voino-Yasenetski Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children. E-mail: det.onco.ivanova@rambler.ru

Elena Y. Sergeenko – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenarsmu@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019

На конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) компания «Рош» представит новые данные исследований в области лечения злокачественных новообразований

Roche to present new data concerning the treatment of malignant neoplasms at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting

- Результаты исследований по 17 препаратам отражают приверженность компании персонализированной медицинской помощи.
- Новые данные опорного исследования по оценке комбинированного режима фиксированной продолжительности венетоклакс + обинутузумаб в 1-й линии терапии хронического лимфолейкоза.
- Новые данные по энтректину у детей с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями, имеющими перестройки генов *NTRK*, *ROS1* или *ALK*.

Базель, 22 мая 2019 г. — компания «Рош» представила на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) новые данные клинических исследований 17 зарегистрированных и исследуемых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения 27 типов злокачественных новообразований, включая трудно поддающиеся лечению и редкие опухоли. На конференции, которая пройдет в Чикаго (Иллинойс, США) с 31 мая по 4 июня 2019 г., будет представлено 155 абстрактов, описывающих данные по препаратам компании.

«Мы рады представить на ASCO новые данные по применению таргетной терапии, иммунотерапии и экспериментальным комбинированным режимам в отношении широкого спектра онкозаболеваний, включая онкогематологические заболевания, рак молочной железы (PMЖ), рак легкого, а также в области персонализированной онкологии о применении препарата энтректиниб в лечении опухолей у детей», — говорит доктор Сандра Хорнинг, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Новаторски объединяя науку, стратегические партнерства, данные и аналитику, мы стремимся разрабатывать лекарства, которые вносят существенные изменения в методы лечения и позволяют улучшить результаты для каждого отдельного пациента».

Ключевые презентации по онкогематологическим заболеваниям

На ASCO 2019 г. будут представлены первые данные из исследования III фазы CLL14 по оценке 12-месячной фиксированной продолжительности не содержащей химиотерапии комбинации препаратов венетоклакс + обинутузумаб по сравнению с комбинацией обинутузумаб + хлорамбуцил у ранее не леченных пациентов с хроническим лимфолейкозом (англ. — CLL) и сопутствующими заболеваниями. Исследование CLL14 проводится в сотрудничестве с немецкой группой по изучению хронического лимфолейкоза (German CLL Study Group — GCLLSG), которую возглавляет врач Михаэль Халлек (Michael Hallek) из Кельнского университета.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рассматривает дополнительную заявку на регистрацию комбинированного режима (sNDA) на основании результатов исследования CLL14 в рамках пилотных программ FDA «Real-Time Oncology Review and Assessment Aid». Венетоклакс разрабатывается совместно компаниями «AbbVie» и «Рош». Коммерциализация в США осуществляется совместно с «AbbVie», а за пределами США — компанией «AbbVie».

Ключевые презентации по онкологическим заболеваниям у детей

Будут представлены первые результаты исследования I/II фазы STARTRK-NG по препарату энтректиниб у детей и подростков с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями, имеющими перестройки генов нейротрофных рецепторных тирозинкиназ (*NTRK*), *ROS1* или *ALK*, включая опухоли центральной нервной системы. В исследование были включены дети и подростки в возрасте от 4,9 мес до 20 лет (медиана 7 лет) с различными типами злокачественных новообразований, включая некоторые редкие опухоли.

Недавно FDA предоставило право на приоритетное рассмотрение заявки на применение препарата энтректиниб для лечения педиатрических и взрослых пациентов с *NTRK*-положительными, местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями, при наличии прогрессирования после предшествующей терапии либо в качестве терапии 1-й линии, когда нет приемлемых стандартных методов лечения, а также для терапии пациентов с метастатическим, *ROS1*-положительным немелкоклеточным раком легкого.

Эти заявки основаны на результатах объединенного анализа данных исследований STARTRK-2 (II фаза), STARTRK-1 (I фаза) и ALKA-372-001 (I фаза), а также исследования STARTRK-NG. Ожидается, что FDA примет решение по регистрации до 18 августа 2019 г.

Ключевые презентации по PMЖ

На конференции ASCO также планируется представить обновленную информацию по программе исследований «Рош» в области лечения PMЖ в отношении различных подтипов заболевания. Среди них результаты второго промежуточного анализа по общей выживаемости, обновленные данные по безопасности и результаты оценки исходов пациентами (PRO) в исследовании III фазы IMpassion130 препарата атезолизумаб в комбинации с химиотерапией (наб-паклитаксел) для лечения пациентов с PD-L1-положительным метастатическим тройным негативным PMЖ. Эта комбинация недавно получила одобрение FDA по ускоренной процедуре, основанной на результатах по выживаемости без прогрессирования заболевания, для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим тройным негативным PMЖ при наличии экспрессии PD-L1, определяемой с помощью одобренного FDA теста.

Дополнительные данные включают 8-летний завершающий анализ исследования III фазы CLEOPATRA, в котором изучалось применение комбинации препаратов пертузумаб и трастузумаб с химиотерапией в 1-й линии лечения HER2-положительного метастатического PMЖ.

Ключевые презентации по раку легкого

Будут представлены ключевые данные из программы клинических исследований «Рош» в области лечения рака легкого. Среди них данные по различным типам заболевания, включая результаты исследования III фазы IMpower150, в котором изучается комбинация атезолизумаб + бевацизумаб с химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) у пациентов, ранее не получавших химиотерапию для лечения метастати-

ческого немелкоклеточного рака легкого с метастазами в печени, что встречается примерно у 20% пациентов с раком легкого. Кроме того, будут представлены результаты исследований в партнерстве с «Flatiron Health», в том числе подтверждение использования данных секвенирования следующего поколения в широкой практике для улучшения понимания клинических исходов у людей с метастатическим раком легкого, а также результаты, иллюстрирующие, каким образом результаты реальной клинической практики могут быть использованы для дополнения данных клинических исследований редких типов опухолей, таких как *ROS1*-положительный рак легкого.

«Рош» в онкологии

Уже более 50 лет, с момента вывода на рынок в 1962 г. первого специально разработанного противоопухолевого химио-

терапевтического препарата 5-фторурацила (5-FU), компания «Рош» создает решения, которые помогают пересмотреть подходы к лечению злокачественных новообразований. Приверженность «Рош» разработке инновационных лекарственных препаратов и средств диагностики для лечения онкозаболеваний остается неизменной.

Портфель инновационных противоопухолевых лекарственных препаратов группы компаний «Рош» включает в том числе алектиниб (Алеценза®), атезолизумаб (Тецентрик®), пертузумаб (Перьета®), а также кобиметиниб (Котеллик®), обинутумаб (Газива®), трастузумаб (Герцептин®), ритуксимаб (Мабтера®), вемурафиниб (Зелбораф®) и др. Группа компаний «Рош» также имеет сильный портфель разрабатываемых противоопухолевых препаратов, направленных на новые терапевтические мишени и новые стратегии по комбинированному лечению.