

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

Современная Онкология

2019

Том 21, №4

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2019

Vol. 21, No. 4

20 лет
журналу



MEDIAMEDICA

Современная Онкология

Том 21
№4
2019

con-med.ru

«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 им. 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 им. 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 им. Н.Н. Блохина, Московский государственный медико-стоматологический университет им. 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 им. 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 им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

- **Комарова Людмила Егоровна**, д. б. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Подвизников 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 им. 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

- **Тюляндин Сергей Алексеевич**, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Ван де Вельде Корнелис**, профессор, Университетский медицинский центр, Лейден, Нидерланды
- **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
- **Ллобарт 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

Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электроразводская, 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@hpmrp.ru

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

Литературные редакторы-корректоры:
М.Э. Витвицкая,
И.Г. Телегина
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, 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, 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, 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, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze,

M.D., Ph.D., Professor, 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

• **Avrust M. Garin**, M.D., Ph.D., Professor, 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. Kushlinskiy**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

• **Sergey A. Tyulyandin**, M.D., Ph.D., Professor, 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 Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

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

• **Antonio Llombart**, M.D., Professor, Department of medical 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: IP Habib O.N.

Publisher address: 36/3 Novatorov st., Moscow, Russia

Printing House: 21 Electroavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 5000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Margarita B. Kapelovich

Literary Editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,

Irina G. Telegina

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

Обзор

Принципы формирования преметастатической ниши

Ю.С. Корнева, Р.В. Украинец

Оригинальная статья

Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени

О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, Т.А. Снежко, Е.А. Калабанова, Н.Ю. Саманева, Я.В. Светицкая, С.Н. Кабанов

Обзор

Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей

Г.З. Серегин, А.В. Лифшиц, Г.А. Алескерова, Т.Т. Валиев

Оригинальная статья

Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей

М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова

Оригинальная статья

Результаты хирургического лечения больных забрюшинной неорганный лейомиосаркомой

В.Е. Бугаев, М.П. Никулин, С.Н. Неред, Л.Н. Любченко, И.С. Стилиди

Обзор

Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине

А.Е. Шестопалов, А.В. Дмитриев

Материалы конференций

Экспертный совет. Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза. Резолюция

И.В. Поддубная, Т.Е. Бялик, Н.Н. Глонина и др.

CLINICAL ONCOLOGY

Review

6 Principles of premetastatic niche formation

Yulia S. Korneva, Roman V. Ukrainets

Original Article

10 The role of a multidisciplinary approach in the treatment of hepatocellular carcinoma

Oleg I. Kit, Liubov Iu. Vladimirova, Anna E. Storozhakova, Tatiana A. Snezhko, Elena A. Kalabanova, Natalia Iu. Samanava, Iana V. Svetitskaia, Sergei N. Kabanov

Review

15 Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children

Georgii Z. Seregin, Anna V. Lifshits, Gunel A. Aleskerova, Timur T. Valiev

Original Article

22 Modern immunological criteria stratification of risk groups for acute lymphoblastic leukemia from B cell precursors in children

Meri A. Shervashidze, Timur T. Valiev, Natalia A. Batmanova, Nikolai N. Tupitsyn, Irina N. Serebryakova

Original Article

27 Long-term results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma

Vladislav E. Bugaev, Maxim P. Nikulin, Sergey N. Nered, Ludmila N. Lyubchenko, Ivan S. Stilidi

Review

35 Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine

Aleksandr E. Shestopalov, Aleksandr V. Dmitriev

Conference Proceedings

45 Expert Board. The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Resolution

Irina V. Poddubnaya, Tatiana E. Byalik, Natalia N. Glonina et al.

Принципы формирования преме́тастатической ниши

Ю.С. Корнева✉, Р.В. Украинец

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

✉ksu1546@yandex.ru

Аннотация

Данная работа посвящена преме́тастатической нише как комплексному понятию, объединяющему стромальные клетки, соуды, экстрацеллюлярный матрикс и их изменения при взаимодействии с первичной опухолью. На примере различных злокачественных новообразований показано, как первичный очаг посредством опухолевых экзосом подготавливает конкретные органы-реципиенты к имплантации метастатического клона. В области преме́тастатической ниши также под действием опухолевых экзосом происходит поляризация тканевых макрофагов в сторону M2. Данные клетки – одни из основополагающих звеньев, обеспечивающие как выживание опухолевых клеток, так и их миграцию. Также, воздействуя на экстрацеллюлярный матрикс ткани преме́тастатической ниши, макрофаги влияют на проницаемость микроциркуляторного русла. Данный механизм направлен на повышение его проницаемости для последующего проникновения клеток метастатического клона из кровеносного русла в область преме́тастатической ниши. Помимо макрофагов происходит перепрограммирование фибробластов и полипотентных прогениторных клеток костного мозга, результатом чего является изменение метаболизма, а также местного иммунитета в области будущей инвазии. В итоге, когда ткань органа-реципиента будет подготовлена для встречи с метастатическим клоном, происходит их взаимодействие и формирование вторичного опухолевого очага – метастатической ниши. Таким образом, данный обзор раскрывает патогенез метастазирования, отличный от его более раннего понимания как распространение метастатических эмболов с током крови и лимфы либо непосредственной имплантацией опухолевых клеток в рядом расположенные ткани.

Данные особенности в будущем могут найти свое практическое применение в медицине. Блокирование передачи сигнала от первичной опухоли посредством экзосом является одним из наиболее перспективных направлений в области патогенетической терапии злокачественных образований. Пристальное внимание и изучение принципов формирования (пре)метастатической ниши также может стать теоретической основой для профилактики метастатического поражения и ингибирования трансформации микрометастазов в макрометастазы.

Ключевые слова: метастазирование, опухолевые экзосомы, M2-макрофаги, (пре)метастатическая ниша, микроокружение.

Для цитирования: Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Принципы формирования преме́тастатической ниши. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 6–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715

Review

Principles of premetastatic niche formation

Yulia S. Korneva✉, Roman V. Ukrainets

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

✉ksu1546@yandex.ru

Abstract

The article is devoted to premetastatic niche as a complex term, including stromal cells, vessels, extracellular matrix and their changes during interaction with the primary tumor. On example of different malignant tumors authors describe as primary tumor through tumor exosomes prepares certain organs-recipients to metastatic clone implantation. In the area of premetastatic niche under the influence of tumorous exosomes polarization of macrophages towards M2 type takes place. The cells are the main agents, providing survival as well as migration of tumorous cells. Affecting extracellular matrix, macrophages change the microcirculatory bed permeability. This mechanism is directed towards increase of its permeability to entrance of metastatic clone cells form vessels into premetastatic niche. Besides macrophages fibroblasts and polypotent bone marrow stem cells are also reprogrammed, that results in metabolism and local immunity changes at the place of future implantation. As a result, only when tissue of recipient-organ is prepared for contact with metastatic clone, their interaction take place with consequent formation of secondary tumor – metastatic niche. Thus, this review describes pathogenesis of metastasis, different from its early understanding as spread of metastatic clone with lymph and blood.

These peculiarities may in future have significant impact in practical medicine, Blockage of signal spread from primary tumor through exosomes is one of the promising directions in pathogenetic therapy of malignant tumors. Investigation of principles of premetastatic niche formation may become a theoretical substantiation for prophylaxis of metastatic disease and inhibition of micrometastasis to macrometastasis transformation.

Key words: metastasis, tumor exosomes, M2 macrophages, (pre)metastatic niche, microenvironment.

For citation: Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. Principles of premetastatic niche formation. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 6–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715

Злокачественные опухоли являются причиной около 9,6 млн смертей ежегодно, причем 90% из них связано с распространением метастазов [1–3]. Несмотря на высокие показатели летальности, связанные с метастатическим поражением органов и тканей, распространение опухолевых клеток по организму – крайне неэффективный процесс,

поскольку лишь 0,01% из них даст начало новому опухолевому очагу [4]. Большинство клеток метастатического пула будет уничтожено иммунной системой; а те единицы, которые смогут выжить и закрепиться в каком-либо определенном органе-реципиенте, могут довольно долгое время находиться в неактивном состоянии, пока дополнительные триггеры их не активизируют [5]. Это вполне оправдано, ведь в норме здоровые ткани не предназначены для поддержания жизнедеятельности клеток метастатического пула и имеют многоуровневые системы защиты от них, которые должны быть уничтожены. Во-первых, данная область должна обладать дефектом сосудистой проницаемости для выхода опухолевой клетки из микроциркуляторного русла и проникновения в экстрацеллюлярный матрикс; во-вторых, в данной области должны быть ослаблены механизмы иммунной защиты, способные уничтожить единичную опухолевую клетку; в-третьих, необходимо доступное и количественно адекватное потребностям будущего опухолевого очага наличие питательных веществ, что обеспечивается местным микроциркуляторным руслом [6]. Первоначально метастазирование объясняли исключительно с анатомо-физиологической точки зрения путем распространения метастатических эмболов с током крови и лимфы либо непосредственной имплантацией опухолевых клеток в рядом расположенные ткани [7]. Однако в 1889 г. С. Педжет впервые опубликовал свою теорию под названием «seed and soil» (от англ. – семена и почва), согласно которой процесс метастазирования строго упорядочен за счет кооперации и взаимодействия между клетками первичной опухоли («семена») и органом, принимающим метастаз («почва») [8]. В дальнейшем последователи данной теории смогли предоставить большое количество доказательств ее достоверности, что позволило, основываясь на исследованиях последних лет, сформулировать термин «(пре)метастатическая ниша» как комплексное понятие, объединяющее стромальные клетки, сосуды, другие поддерживающие клетки, экстрацеллюлярный матрикс и их изменения при взаимодействии с первичной опухолью (преметастатическая ниша) [9] и непосредственное взаимодействие с опухолевыми клетками при достижении ими пункта назначения для формирования вторичной опухоли (метастатическая ниша), т.е. характерные изменения в органе-реципиенте должны произойти еще до метастазирования.

Неслучайность локализации преме-тастатической ниши

Активно делящиеся опухолевые клетки метастатического пула нуждаются в особых питательных веществах. Например, клетки рака молочной железы (РМЖ), колонизировав легкие, катаболизируют пролин для поддержания своих потребностей в энергии [10] и полагаются на пируват для формирования метастатической ниши [11]; микроRNA122 изменяет метаболизм клеток легких и головного мозга, увеличивая доступность глюкозы для преме-тастатической ниши, чтобы обеспечить метаболизм прибывающих клеток РМЖ [12]. Рак яичника имеет тенденцию метастазировать в селезенку, поскольку клетки метастаза обеспечивают свою жизнедеятельность за счет липидов адипоцитов [13]. Таким образом, преме-тастатическая ниша заранее представляет собой среду, адаптированную под потребности тех или других опухолевых клеток.

Опухолевые экзосомы как посредники между первичной опухолью и органом-реципиентом

Учеными продемонстрировано, что первичная опухоль играет главную роль в формировании преме-тастатической ниши за счет выделения различных растворимых факторов (цитоклинов и хемокинов), которые способны мобилизовать полипотентные прогениторные клетки костного мозга (ПК_{км}) для ее формирования [14], а также перепрограммировать клетки органов-реципиентов [15]. Но каким образом первичная опухоль способна влиять на расстоянии на будущую преме-тастатическую нишу? Доказано, что координатором данного процесса выступают опухолевые экзосомы – мембранные пузырьки размером 30–100 нм, формирующие-

ся из эндосом путем их соединения с клеточной мембраной с последующим отсоединением, содержащие цитокины, транскрипционные факторы, факторы роста и другие биологически активные молекулы, такие как фрагменты ДНК, микроРНК, мРНК, ЛсРНК и т.д. [3, 6, 15, 16]. Также они способны передавать в область метастазирования такие свойства первичной опухоли, как приобретенная устойчивость к химиотерапии и повышенная инвазивность [17–19]. Следует отметить, что количество выделяемых опухолью экзосом увеличивается при воздействии гипоксии, которая возникает при прогрессии первичной опухоли, когда рост сосудов не успевает за активным делением клеток, и связана с HIF-1 α -путем [20]. Следовательно, чем крупнее первичный очаг, тем больше экзосом он способен подготовить и выделить и тем быстрее формируются новые преме-тастатические ниши.

Таким образом, экзосомы являются ключевыми фигурами, обеспечивающими доставку необходимых сигналов от первичной опухоли к тканям будущей преме-тастатической ниши.

Подготовка к формированию преме-тастатической ниши

Итак, опухоль посредством экзосом начала воздействовать на ткани органа-реципиента для обеспечения будущего метастатического поражения. Во-первых, в месте проникновения метастатического клона отмечается нарушение сосудистой проницаемости для облегчения его внедрения. Экспериментальное введение опухолевых экзосом, содержащих miR-105, приводило к нарушению плотных контактов между эндотелиоцитами в органах, наиболее часто подверженных метастатическому поражению [21]. Неясной для подготовки преме-тастатической ниши остается роль перитония, однако продемонстрировано, что экспериментальная инактивация в них KLF4 тормозила метастазирование в легкие [22]. Во-вторых, для движения метастатического клона из сосуда в ткани необходимы изменения экстрацеллюлярного матрикса органа-реципиента, поскольку в норме он непригоден для прикрепления и миграции опухолевых клеток [23]. Последние исследования показывают, что ПК_{км}, экспрессирующие сосудистый фактор роста (VEGF)-R1 и VLA-4, под влиянием опухолевых экзосом создают в органе-реципиенте среду, богатую фибронектином, за счет секретирования матриксной металлопротеиназы-9, облегчающую метастазирование [24]. Также опухолевые экзосомы активно «вербуют» макрофаги, заставляя их экспрессировать провоспалительные маркеры интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , G-CSF и CCL2 за счет активации сигнального пути NF- κ B [25], поскольку наличие хронического воспаления считается необходимым изменением в тканях органов-реципиентов [26, 27]. Они обнаруживаются и в первичной опухоли, и в преме-тастатической, и метастатических нишах и регулируют процесс метастазирования сразу в нескольких направлениях [28], а ингибирование макрофагов приводит к подавлению процесса метастазирования [29]. Похожие эффекты обнаружены в отношении РМЖ: клетки первичной опухоли выделяют фермент лизин оксидазу, которая обеспечивает рекрутирование миелоидных клеток для формирования преме-тастатической ниши [30]; аналогичные изменения (за счет активации остеокластов) готовят ниши для формирования метастазов в костях [31]. Экзосомы СТ26 колоректального рака еще до метастатического поражения сторожевого лимфатического узла запускают рост лимфатических сосудов через VEGF-C, выделяемый макрофагами, фагоцитировавшими данные экзосомы [32]. Воздействие на купферовские клетки печени экзосом протоковой аденокарциномы поджелудочной железы заставляет их секретировать трансформирующий ростовой фактор β , что индуцирует звездчатые клетки печени секретировать фибронектин, делая строму органа более фиброзной и создавая необходимые физические характеристики для роста и распространения опухолевых клеток [33]. Но самая неожиданная функция рекрутированных макрофагов обнаружена в 2019 г. Н. Kim и соавт.: клетки метастатического клона двигаются в тканях органа-реципиента по «микротрекам» в экстрацеллюлярном матриксе, проложенном заранее макрофагами [34].

Изменения местного иммунитета в преме­та­ста­ти­ческой нише

Проопухолевые иммунные клетки являются важным компонентом микроокружения преме­та­ста­ти­ческой ниши, обладая двусторонним влиянием на опухолевые клетки. С одной стороны, это сдерживающие рост метастазы CD8 T-лимфоциты и NK-клетки (причем количество лимфоцитов вокруг метастазов всегда меньше, чем в первичной опухоли [35]), а с другой — промоторы опухолевого роста: макрофаги типа M2 и определенные клетки миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells — MDSCs), в которые трансформируются ПК_{км} под действием опухолевых экзосом [36]; они создают в органе-реципиенте необходимую для метастазирования провоспалительную среду и состояние иммуносупрессии за счет экспрессии Sox2, интерлейкина-6, VEGF и аргиназы-1 [37].

В эксперименте показано, что нейтрофилы также появляются в легких еще до формирования метастазов, привлекаемые факторами, секретлируемыми первичной опухолью, и даже способны активировать «спящие» опухолевые клетки, уже находящиеся там [38]. Подавление эффективности противоопухолевой защиты T-лимфоцитов и NK-клеток происходит в том числе из-за изменения метаболизма в метастатической нише: уменьшение количества основных метаболитов, таких как глюкоза, аргинин и триптофан или накопление нежелательных продуктов, таких как лактат [39], в выделении которого задействованы перепрограммированные на отдалении опухоль-ассоциированные фибробласты [40]. Данные изменения гомеостаза также активируют MDSCs и поляризуют макрофаги в M2-тип [41]. Причем экзосомы метастазирующей меланомы способны воздействовать на MDSCs мышей без опухолей, трансформируя их в прометастатический и проваскулогенный фенотип [42], а опухолевые макрофаги сами начинают выделять экзосомы, действие которых потенцирует уже имеющиеся эффекты [19]. Y. Yang и соавт. показали наличие на экзосомах РМЖ лигандов запрограммированной гибели клеток-1 (PD-L1), подавляющих функциональные возможности T-лимфоцитов [43]. Помимо этого опухолевые экзосомы запускают их

апоптоз, сдвигая равновесие в сторону уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора [44].

Клинические подходы воздействия на преме­та­ста­ти­ческую нишу

Высокая смертность при возникновении отдаленных метастазов связана с отсутствием в настоящее время эффективной стратегии лечения [2], поскольку в большинстве случаев метастазы резистентны к химиотерапии (как сказано ранее, данное свойство также передается от первичной опухоли через экзосомы). Однако проведенные исследования показали, что воздействие на метаболизм метастатических клеток может стать ключом к решению проблемы. Так, диета с низким содержанием фруктозы подавляет прогрессирование метастазов в печени эффективнее, чем химиотерапевтические препараты 1-й линии [45]. Активация местного иммунитета путем лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета также дала многообещающие результаты при метастазирующей меланоме [46, 47] и РМЖ, при этом количество PD-L1-рецепторов на экзосомах является предиктором ответа на анти-PD-L1-терапию [48]. Конечно, идеальным вариантом было бы блокирование передачи сигнала от первичной опухоли через экзосомы. Еще в XVI в. в классической китайской медицине использовали Dahuang Zhechong Pill (DZP) для лечения новообразований брюшной полости, а в XXI в. доказано, что данный эффект достигается путем блокирования опухолевых экзосом и цепи событий, связанной с запуском ими изменения опухолевого микроокружения [49].

Таким образом, пристальное внимание и изучение принципов формирования (пре)метастатической ниши может стать теоретической основой для профилактики метастатического поражения и ингибирования трансформации микрометастазов в макрометастазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Dogioni G, Parik S, Fendt SM. Interactions in the (Pre)metastatic Niche Support Metastasis Formation. *Front Oncol* 2019; 9: 219. DOI: 10.3389/fonc.2019.00219
- Medeiros B, Allan AL. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (9): pii: E2272. DOI: 10.3390/ijms20092272
- Wortzel I, Dror S, Kenjic CM, Lyden D. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev Cell* 2019; 49 (3): 347–60. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.011
- Cbeung KJ, Ewald AJ. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters. *Science* 2016; 352: 167. DOI: 10.1126/science.aaf6546
- Peinado H, Zhang H, Matei IR et al. Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 302–17.
- Yousefi M, Nosrati R, Salmaninejad A et al. Organ-specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis. *Cell Oncol (Dordr)* 2018; 41 (2): 123–40. DOI: 10.1007/s13402-018-0376-6
- Ewing J. *Neoplastic Diseases: A Textbook on Tumors*. Philadelphia, W.B.Saunders, London, 1919.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571–3.
- Akhtar M, Haider A, Rasbid S, Al-Nabet ADMH. Paget's "Seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come. *Adv Anat Pathol* 2019; 26 (1): 69–74. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000219
- Elia I, Broekaert D, Christen S et al. Proline metabolism supports metastasis formation and could be inhibited to selectively target metastasizing cancer cells. *Nat Commun* 2017; 8: 15267. DOI: 10.1038/ncomms15267
- Elia I, Rossi M, Stegen S et al. Breast cancer cells rely on environmental pyruvate to shape the metastatic niche. *Nature* 2019; 568 (7750): 117–21. DOI: 10.1038/s41586-019-0977-x
- Fong MY, Zhou W, Liu L et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183–94. DOI: 10.1038/ncb3094
- Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med* 2011; 17: 1498–503. DOI: 10.1038/nm.2492
- Perelmuter VM, Manskikh VN. Pre-niche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Mosc)* 2012; 77 (1): 111–8. DOI: 10.1134/S0006297912010142
- Tung KH, Ernstoff MS, Allen C, Sbu S. A Review of Exosomes and their Role in The Tumor Microenvironment and Host-Tumor "Macroenvironment". *J Immunol Sci* 2019; 3 (1): 4–8. DOI: 10.29245/2578-3009/2019/1.1165
- Wang HX, Gires O. Tumor-derived extracellular vesicles in breast cancer: From bench to bedside. *Cancer Lett* 2019; 460: 54–64. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.012
- Santos JC, Lima NDS, Sarian LO et al. Exosome-mediated breast cancer chemoresistance via miR-155 transfer. *Sci Rep* 2018; 8: 829.
- Peng J, Wang W, Hua S, Liu L. Roles of Extracellular Vesicles in Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2018; 12: 1178223418767666. DOI: 10.1177/1178223418767666
- Wu J, Li H, Xie H et al. The malignant role of exosomes in the communication among colorectal cancer cell, macrophage and microbiome. *Carcinogenesis* 2019; 40 (5): 601–10. DOI: 10.1093/carcin/bgy138
- Shao C, Yang F, Miao S et al. Role of hypoxia-induced exosomes in tumor biology. *Mol Cancer Res* 2018; 17: 120.
- Zhou W, Fong MY, Min Y et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell* 2014; 25: 501–15.

22. Paiva AE, Lousado L, Guerra DAP et al. Pericytes in the Premetastatic Niche. *Cancer Res* 2018; 78 (11): 2779–86. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3883
23. Kai F, Drain AP, Weaver VM. The Extracellular Matrix Modulates the Metastatic Journey. *Dev Cell* 2019; 49 (3): 332–46. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.03.026
24. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nat Cell Biol* 2005; 438: 820–7.
25. Cbow A, Zhou W, Liu L et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF- κ B. *Sci Rep* 2014; 4: 5750. DOI: 10.1038/srep05750
26. Wang D, Dubois RN. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *CARCIN* 2015; 36: 1085–93.
27. Perelmuter VM, Manskikh VN. The Concept of a Pre-niche for Localization of Future Metastases. In *Tumors of the Central Nervous System*; Hayat M, Ed.; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; 13, Chapter 11; p. 93–106. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7602-9_11
28. Doglioni G, Parik S, Fendt SM. Interactions in the (Pre)metastatic Niche Support Metastasis Formation. *Front Oncol* 2019; 9: 219. DOI: 10.3389/fonc.2019.00219
29. Nielsen SR, Schmid MC. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis. *Mediators Inflamm* 2017; 9624760. DOI: 10.1155/2017/9624760
30. Wu S, Zheng Q, Xing X et al. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99. DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z
31. Reynaud C, Ferreras L, Di Mauro P et al. Lysyl oxidase is a strong determinant of tumor cell colonization in bone. *Cancer Res* 2017; 77: 268. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2621
32. Sun B, Zhou Y, Fang Y et al. Colorectal cancer exosomes induce lymphatic network remodeling in lymph nodes. *Int J Cancer* 2019; 145 (6): 1648–59. DOI: 10.1002/ijc.32196
33. Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816–26. DOI: 10.1038/ncb3169
34. Kim H, Chung H, Kim J et al. Macrophages-Triggered Sequential Remodeling of Endothelium-Interstitial Matrix to Form Pre-Metastatic Niche in Microfluidic Tumor Microenvironment. *Adv Sci (Weinh)* 2019; 6 (11): 1900195. DOI: 10.1002/advs.201900195
35. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer Sci* 2016; 107: 1730–5. DOI: 10.1111/cas.13101
36. Domenis R, Cesselli D, Toffoletto B et al. Systemic T Cells Immunosuppression of Glioma Stem Cell-Derived Exosomes Is Mediated by Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells. *PLoS ONE* 2017; 12 (1): e0169932.
37. Xiang X, Poliakov A, Liu C et al. Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes. *Int J Cancer* 2009; 124: 2621–33.
38. Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature* 2015; 528: 413–7. DOI: 10.1038/nature16140
39. Lunt SY, Fendt S-M. Metabolism – A cornerstone of cancer initiation, progression, immune evasion and treatment response. *Curr Opin Syst Biol* 2018; 8: 67–72. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.12.006
40. Shu S, Yang Y, Allen CL et al. Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts by melanoma exosome microRNA favours a pre-metastatic microenvironment. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 12905. DOI: 10.1038/s41598-018-31323-7
41. Morrot A, da Fonseca LM, Salustiano EJ et al. Metabolic symbiosis and immunomodulation: how tumor cell-derived lactate may disturb innate and adaptive immune responses. *Front Oncol* 2018; 8: 81. DOI: 10.3389/fonc.2018.00081
42. Peinado H, Alečković M, Lavotzkin S et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nature Medicine* 2012; 18 (6): 883–91.
43. Yang Y, Li CW, Chan LC et al. Exosomal PD-L1 harbors active defense function to suppress T cell killing of breast cancer cells and promote tumor growth. *Cell Res* 2018; 28: 862–4.
44. Nan X, Wang J, Liu HN et al. Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Organotropism Metastasis and Tumor Immune Escape. *J Clin Med* 2019; 8 (5). pii: E747. DOI: 10.3390/jcm8050747
45. Bu P, Chen KY, Xiang K et al. Aldolase B-mediated fructose metabolism drives metabolic reprogramming of colon cancer liver metastasis. *Cell Metab* 2018; 27: 1249–1262.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.003
46. Chen G, Huang AC, Zhang W et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2018; 560 (7718): 382–6.
47. Lee JHJ, Lyle M, Menzies AM et al. Metastasis specific patterns of response and progression with anti-PD-1 treatment in metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; 31: 404–10. DOI: 10.1111/pcmr.12675
48. Chen G, Huang AC, Zhang W et al. Exosomal PD-L1 Contributes to Immunosuppression and is Associated with anti-PD-1 Response. *Nat Cell Biol* 2018; 560: 382–6.
49. Chen C, Yao X, Xu Y et al. Dabunong Zhechong Pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed pre-metastatic niche. *J Ethnopharmacol* 2019; 238: 111878. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111878

Информация об авторах / Information about the authors

Корнева Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ, врач-патологоанатом отд-ния клинической патологии №2 ОГБУЗ СОИП. E-mail: ksu1546@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Украинец Роман Вадимович – ассистент каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ, врач-патологоанатом отд-ния клинической патологии №2 ОГБУЗ СОИП. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Yulia S. Korneva – Cand. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University, Smolensk Regional Institute of Pathology. E-mail: ksu1546@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Roman V. Ukrainets – Assistant, Smolensk State Medical University, Smolensk Regional Institute of Pathology. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019

Оригинальная статья

Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени

О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, Т.А. Снежко✉, Е.А. Калабанова, Н.Ю. Саманева, Я.В. Светицкая, С.Н. Кабанов

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

✉tatyana_snezhko@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценка возможностей лечения и его эффективность у больных с гепатоцеллюлярной карциномой на материале ФГБУ РНИОИ с применением мультидисциплинарного подхода к проблеме.

Материалы и методы. Проанализированы 124 случая гепатоцеллюлярного рака печени. Заболевание выявлено на поздних стадиях (III–IV) у 79,8% больных, средний возраст которых составил 61,4 года. Антитела к вирусному гепатиту В выявлялись у 18 (14,5%) пациентов, к вирусному гепатиту С – у 35 (28,2%). Цирроз печени отмечался в 38 (30,6%) случаях, класса А по классификации Чайлд–Пью – в 20 (16,1%). В ФГБУ РНИОИ внедрен в клиническую практику мультидисциплинарный подход, принятие решения о тактике лечения осуществляется на основе тесного сотрудничества нескольких специалистов. Применение специальных методов лечения было возможно у 67 (54%) больных; 32 пациентам, которые при стадировании по BCLC (Барселонская система стадирования) были отнесены к ранней (А) либо промежуточной стадии (В), выполнялось оперативное лечение, либо проводилась химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) липиодолом или микросферами с использованием различных цитостатиков (18 и 14 пациентов соответственно). В 35 случаях распространенной стадии С осуществлялась системная терапия с использованием различных цитостатиков (гемцитабин, оксалиплатин, доксорубин) либо таргетной препарата сорафениб. Эффективность терапии оценивалась по критериям mRECIST.

Результаты. Лучшие результаты медианы общей выживаемости (ОВ) – до 21 мес – отмечены в группе пациентов (n=18), которым выполнялись хирургические вмешательства резекционного объема. В этой группе у 2 больных после операции использован сорафениб. При выполнении ХЭПА медиана ОВ составила 14,2 мес. У 6 больных ХЭПА выполнялась 2 и более раза. Из 14 больных, которым проводилась ХЭПА, в 8 случаях назначен сорафениб, и медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес. Медиана ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 мес. Таргетная терапия препаратом сорафениб проведена у 20 больных. У 16 лиц после 3 мес приема препарата достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 больного – частичный ответ, у 3 – прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес, выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, – 5,4 мес.

Выводы. Использование в клинической практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения гепатоцеллюлярного рака и способствует улучшению показателей ОВ. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, регорафениб, химиоэмболизация.

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э. и др. Роль мультидисциплинарного подхода в лечении гепатоцеллюлярного рака печени. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 10–14. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190694

Original Article

The role of a multidisciplinary approach in the treatment of hepatocellular carcinoma

Oleg I. Kit, Liubov Iu. Vladimirova, Anna E. Storozhakova, Tatiana A. Snezhko✉, Elena A. Kalabanova, Natalia Iu. Samanewa, Iana V. Svetitskaia, Sergei N. Kabanov

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

✉tatyana_snezhko@mail.ru

Abstract

Aim. Evaluation of treatment options and efficacy in patients with hepatocellular carcinoma based on data from the FSBI Rostov Cancer Research Institute using a multidisciplinary approach to the problem.

Materials and methods. 124 cases of hepatocellular carcinoma were analyzed. In 79.8% of patients (average age of 61.4 years) the disease was diagnosed at advanced stages (III–IV). Antibodies to viral hepatitis B were detected in 18 (14.5%) patients, and antibodies to viral hepatitis C – in 35 (28.2%) patients. Liver cirrhosis occurred in 38 (30.6%) cases, and Child–Pugh class A – in 20 (16.1%) cases. In the FSBI RCRI, a multidisciplinary approach has been introduced into clinical practice; decision on treatment tactics is made with a close cooperation of several specialists. The use of special treatment methods was available in 67 (54%) patients. 32 patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A (early) or stage B (intermediate), had surgical treatment or hepatic arterial chemoembolization (HACE) with lipiodol or microspheres using various cytostatics (18 and 14 patients, respectively). 35 patients with advanced stage C were given a systemic therapy with various cytostatics (gemcitabine, oxaliplatin, doxorubicin) or targeted therapy with sorafenib. The treatment efficacy was assessed according to mRECIST.

Results. The best median overall survival (OS) – up to 21 months – was in the group of patients (n=18) who underwent volume resection surgery. In this group, sorafenib was prescribed to 2 patients after surgery. When performing HACE, the median OS was 14.2 months.

In 6 patients, HACE was performed 2 or more times. Among the 14 patients who had HACE, sorafenib was prescribed in 8 cases, and the median OS in this group was 16.3 months. 20 patients were given targeted therapy with sorafenib. Following 3 months of taking the drug, 16 patients achieved stabilization of the disease according to the mRECIST, in 1 patient – a partial response, in 3 patients – disease progression. Median OS was 9.1 months; progression-free survival among patients treated with sorafenib was 5.4 months.

Conclusions. The use of a multidisciplinary approach in clinical practice makes it possible to choose the optimal treatment option for hepatocellular carcinoma and contributes to the improvement in OS. The combination of local treatment methods (surgical treatment, HACE) with effective drug therapy is the most optimal approach to treating patients with advanced stages of hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, regorafenib, chemoembolization.

For citation: Kit O.I., Vladimirova L.L., Storozhakova A.E. et al. The role of a multidisciplinary approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 10–14. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190694

Введение

Наиболее часто встречающейся опухолевой патологией печени является гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По данным разных авторов, среди всех первичных злокачественных новообразований печени данная патология составляет от 85 до 95% [1, 2]. Заболеваемость ГЦК в разных странах существенно отличается. Российская Федерация может быть отнесена к странам со средней заболеваемостью. В структуре онкологической заболеваемости в России ГЦК занимает 13-е место, а среди причин смерти – 11-е [3, 4]. Прогноз при ГЦК неблагоприятный, 5-летняя выживаемость не превышает 15% [2].

Одной из существенных проблем является тот факт, что удельный вес ранних (I и II) стадий ГЦК не превышает 10%, а около 58% случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [5].

При ранней ГЦК резекция и при возможности трансплантации печени являются методом выбора стратегии лечения. Учитывая то, что в большинстве случаев пациенты обращаются за медицинской помощью при распространенном опухолевом процессе, оперативное лечение, как правило, показано 10–30% больных с ГЦК [3, 6, 7]. У неоперабельных больных с ГЦК наиболее часто используется химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА), которая позволяет уменьшить объем и массу опухоли, а также может способствовать нормализации биохимических показателей [8–10]. Сочетание методов локального воздействия (оперативное лечение и/или ХЭПА) и системной терапии с применением препарата сорафениб является оптимальным подходом к ведению распространенной ГЦК [5, 11]. Сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). По результатам плацебо-контролируемого исследования SHARP-терапия сорафенибом достоверно увеличивала и общую выживаемость – ОВ (медиана 10,7 мес) в сравнении с плацебо (медиана ОВ – 7,9 мес), и выживаемость до прогрессирования (5,5 мес vs 2,8 мес) [11]. Учитывая указанные цифры выживаемости до прогрессирования, актуальным является проведение 2-й линии лекарственной терапии у больных в удовлетворительном общем состоянии. Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии регорафениб является единственным препаратом, статистически значимо увеличивающим выживаемость больных с ГЦК с прогрессированием на фоне терапии сорафенибом [12].

Регорафениб – мульти tirosинкиназный ингибитор. Его молекула по химической структуре сходна с молекулой сорафениба, однако отличается от последнего заменой атома водорода и атома фтора в 4-м положении в центральном ароматическом кольце. Спектр ингибирующей активности препарата и его активных метаболитов (M2 и M5) включает ангиогенные и стромальные тирозинкиназы: VEGFR1-3, TIE-2, FGFR-1 и FGFR-2, PDGFR-α и PDGFR-β, KIT, RET, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, SAPK2, PTK5, Abl и BRAF, в последнем случае как с измененной формой вследствие мутации V600E, так и в случае отсутствия мутаций. Перечислены лишь те молекулы, ингибирование которых возможно достичь в тех концентрациях препарата, которые применяются в клинике [13]. Эффективность регорафениба у пациентов с ГЦК при прогрессировании после сорафениба подтверждают результаты исследования RESORCE, в котором J. Vucich и соавт. изучили эффективность препарата регорафениб в

сравнении с плацебо. Частота объективных эффектов, так же как частота контроля болезни, была выше в группе с тирозинкиназным ингибитором: 11% против 4% ($p=0,0047$) и 65% против 36% ($p<0,0001$) соответственно. Медианы выживаемости без прогрессирования и ОВ были выше в группе с препаратом регорафениб: 3,1 мес против 1,5 мес (относительный риск 0,46, 95% доверительный интервал 0,37–0,56; $p<0,0001$) соответственно [13].

Материалы и методы

Исследованы данные, полученные путем анализа амбулаторных и стационарных карт пациентов с опухолями печени, обратившихся в ФГБУ РНИОИ в 2016–2018 гг. У 124 больных при гистологическом исследовании биопсийного материала установлен диагноз ГЦК. У 40 (32,25%) пациентов с целью дифференциальной диагностики потребовалось выполнение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии следующих рецепторов: панцитокератина, цитокератина 5, 7 и 20-го типа, Arginase-1, TTF-1, CD56, хромогранин А, синаптофизин, виментин, раковый эмбриональный антиген, α-фетопротейн. Верификация заболевания осуществлялась путем трепанбиопсии образований печени под ультразвуковым контролем или после хирургического вмешательства.

Заболевание выявлялось в основном на поздних стадиях (III–IV) у 99 (79,8%) пациентов. По половому признаку пациенты распределялись следующим образом – 79 (64%) больных мужского пола, 45 (36%) – женского. Средний возраст составил 61,4 года, причем моложе 70 лет 98 (79%) больных. Известно, что гепатоцеллюлярный рак часто развивается на фоне цирротической трансформации печени, а также часто ассоциируется с инфицированием вирусными гепатитами В и С [1]. При обследовании антитела к вирусному гепатиту В выявлялись у 18 (14,5%) больных, к вирусному гепатиту С – у 35 (28,2%). Цирроз печени отмечался в 38 (30,6%) случаях, класса А по классификации Чайлд–Пью – в 20 (16,1%).

В ФГБУ РНИОИ внедрен в реальную клиническую практику мультидисциплинарный подход к решению вопроса о тактике лечения больных с гепатоцеллюлярным раком. Принятие решения осуществляется на основе тесного сотрудничества следующих специалистов: абдоминального хирурга, интервенционного радиолога, гепатолога и химиотерапевта. Такая тактика позволяет выбрать оптимальный вариант лечения конкретного пациента с учетом данных доказательной медицины.

Учитывая общее состояние пациента на момент постановки диагноза, распространенность опухолевого процесса и клинико-лабораторные показатели, специальные методы противоопухолевого лечения применены у 67 (54%) больных. Пациентам, которые при стадировании по BCIC (Барселонская система стадирования) отнесены к ранней (А) либо промежуточной стадии (В) – 32 (25,8%) человека, выполнялось оперативное лечение, либо проводилась ХЭПА; 18 (14,5%) больным (стадия А) выполнены хирургические вмешательства различного объема. ХЭПА липидолом или микросферами с использованием различных цитостатиков (доксорубицин, цисплатин, 5-фторурацил) выполнена 14 (11,29%) пациентам.

В остальных случаях – 35 (28,2%) больных с распространенной стадией С – проводилась системная терапия с использованием различных цитостатиков (гемцитабин, оксалиплатин, доксорубицин) либо таргетного препарата сорафениб. Эффективность терапии оценивалась по критериям mRECIST.

Результаты и обсуждение

Оперативное вмешательство в объеме гемигепатэктомии, сегментэктомии или атипичной резекции печени в нашем исследовании выполнялось у сравнительно небольшого числа больных (14,5%). Эта группа пациентов имела лучшие результаты ОВ – 21 мес; 2 больным в послеоперационном периоде назначен сорафениб, и они живы спустя 24 мес наблюдения без признаков прогрессии.

ХЭПА выполнена 14 (11,29%) лицам с промежуточной стадией В. ОВ при выполнении ХЭПА составила 14,2 мес. У 6 (4,8%) больных ХЭПА выполнялась 2 и более раза; 8 (6,45%) пациентам после процедуры ХЭПА назначен сорафениб. Медиана ОВ в этой группе составила 16,3 мес.

Гепатоцеллюлярный рак малочувствителен к системной химиотерапии, которая к тому же является высокотоксичным методом лечения [12]. Однако по ряду причин в нашем наблюдении 15 (12,09%) больных, отнесенных к стадии С по BCLC, получали химиотерапию. Наиболее часто использовалась схема GemOx (гемицитабин, оксалиплатин) или монотерапия гемцитабином. Эффективность химиотерапии была низкой, у 1/2 больных уже после 2 курсов терапии зафиксировано прогрессирование заболевания. ОВ в группе пациентов, получавших только химиотерапию, составила 4,8 мес.

Двадцать (16,1%) больных получили таргетную терапию препаратом сорафениб. У 4 человек терапия начата в редуцированной дозе (400 мг/сут), остальные получали препарат в стандартной дозировке (800 мг/сут)*. Наиболее частыми побочными эффектами являлись: кожная токсичность 1–2-й степени, в том числе ладонно-подошвенный синдром, тромбоцитопения (1–3-й степени), общая слабость, тошнота. У 3 больных указанные побочные явления привели к временному снижению дозы препарата, у 1 – к его отмене. У 16 пациентов после 3 мес приема препарата достигнута стабилизация заболевания по критериям mRECIST, у 1 – ча-

стичный ответ, у 3 – прогрессирование заболевания. Медиана ОВ составила 9,1 мес, выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших сорафениб, – 5,4 мес.

У 1 пациентки применялось сочетание всех доступных методов лечения: после длительной таргетной терапии сорафенибом и 4 сеансов ХЭПА выполнена левосторонняя гемигепатэктомия с последующим продолжением таргетной терапии, больная жива в течение 3 лет наблюдения [5].

Заключение

Большинство больных с ГЦК обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, и у многих из них невозможно проведение специализированных методов противоопухолевого лечения. Использование в реальной практике мультидисциплинарного подхода позволяет выбрать оптимальный вариант лечения и приводит к улучшению показателей выживаемости. Сочетание локальных методов лечения (хирургическое лечение, ХЭПА) с эффективной лекарственной терапией является наиболее оптимальным подходом к лечению больных с распространенными стадиями ГЦК. Эффективность современной терапии 1-й линии, в первую очередь благодаря применению таргетного препарата сорафениб, достаточно высока, и все больше больных нуждаются в проведении терапии 2-й и последующих линий.

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер».

Conflict of interests. Publication with the support of Bayer.

*Начальная дозировка в инструкции отличается от указанной в статье. Инструкцией по применению препарата сорафениб предусмотрена начальная дозировка 800 мг.

Литература/References

1. Хазанов АИ. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759–66.
[Kbazanov AI. Hepatocellular carcinoma. In the book: Gastroenterology and Hepatology. Moscow, 2011; p. 759–66 (in Russian).]
2. Siegel R, Jemal M, Zhaobui Z, Abmedin J. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64 (1): 9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
3. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. М.: Версия, 2016; с. 292–9.
[Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. Moscow: Versia, 2016; p. 292–9 (in Russian).]
4. Шапошников АВ. Гепатоцеллюлярный рак. Гендерные аспекты канцерогенеза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 7 (131): 4–12.
[Shaposhnikov AV. Hepatocellular carcinoma. Gender aspects of carcinogenesis. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 7 (131): 4–12 (in Russian).]
5. Владимиров ЛЮ, Миташок ИС, Калабанова ЕА и др. Клиническое наблюдение применения сорафениба при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. Онкология. Журн. им. П.А.Герцена. 2017; 5: 70–3.
[Vladimirova LY, Mitashok IS, Kalabanova EA et al. Clinical observation of sorafenib application in the treatment of hepatocellular carcinoma. Onkologiya. Zhurn. im. P.A. Gertsena. 2017; 5: 70–3 (in Russian).]
6. Шпангенберг ХЦ, Тимме Р. Гепатоцеллюлярная карцинома. Мед. совет. 2011; 9–10: 112–5.
[Shpangenberg KCh, Timme R. Hepatocellular carcinoma. Med. совет. 2011; 9–10: 112–5 (in Russian).]
7. Кит ОИ, Шапошников АВ. Гепатоцеллюлярный рак. Классификация методов хирургического лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2012; 17 (3): 104–9.
[Kit OI, Shaposhnikov AV. Hepatocellular carcinoma. Classification of surgical treatment methods. Annals of Surgical Hepatology. 2012; 17 (3): 104–9 (in Russian).]
8. Бредер ВВ, Косырев ВЮ, Кудашкин НЕ, Лактионов КК. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Мед. совет. 2016; 10: 3–10. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18>
[Breder VV, Kosyrev VYu, Kudashkin NE, Laktionov KK. Hepatocellular carcinoma in the Russian Federation as a social and medical problem. Med. совет. 2016; 10: 3–10. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18> (in Russian).]
9. Джураев МД, Нематов ОН. Непосредственные результаты предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии при гепатоцеллюлярной карциноме, развившейся на фоне цирроза. Сиб. онкологич. журн. 2011; 3 (45): 70–3.
[Dzuraev MD, Nematov ON. Immediate results of preoperative chemoembolization of the hepatic artery in hepatocellular carcinoma, developed on the background of cirrhosis. Sib. onkologich. zhurn. 2011; 3 (45): 70–3 (in Russian).]
10. Ni JY, Liu SS, Xu LF et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 19 (24): 3872–82.
11. Wilhelm S, Carter C, Lynch M et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Disc 2006; 5 (10): 835–44. <http://doi:10.1038/nrd2130>
12. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. ВММоисеевко. М.: Российское общество клинической онкологии, 2018; с. 371–84.
[Malignant Tumors: Practical Guidelines for the Medicinal Treatment of Malignant Tumors (RUSSCO). Ed. VM Moiseenko. Moscow: Rossijskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2018; p. 371–84 (in Russian).]
13. Федянин МЮ, Трякин АА. Регорафениб: от клинических исследований до клинической практики. Современная Онкология. 2017; 3 (19): 19–24.
[Fedianin MYu, Triakin AA. Regorafenib: from clinical studies to clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2017; 3 (19): 19–24 (in Russian).]
14. Петкаев ВВ, Тарханов АА, Киселев ЕА. Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 75–79.

[Petkau VV, Tarkbanov AA, Kiselev EA. The results of the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in Sverdlovsk region. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 75–79 (in Russian)]

15. Martens UM. *Small molecules in oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.

Информация об авторах / Information about the authors

Кит Олег Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ РНИОИ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. лекарственного лечения опухолей, рук. отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ РНИОИ. E-mail: vlv@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Сторожакова Анна Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>

Снежко Татьяна Александровна – канд. мед. наук, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: tatyana_snezhko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-9312>

Калабанова Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

Саманева Наталья Юрьевна – врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ РНИОИ. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

Светицкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-0709>

Кабанов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ РНИОИ. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>

Oleg I. Kit – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: vlv@aaanet.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>

Tatiana A. Snezhko – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: tatyana_snezhko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9661-9312>

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

Natalia Iu. Samaneva – Doctor, Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

Iana V. Svetitskaia – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: tenero_passione@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-0709>

Sergei N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019

Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей

Г.З. Серегин¹, А.В. Лифшиц², Г.А. Алескерова¹, Т.Т. Валиев^{✉1}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]timurvaliev@mail.ru

Аннотация

Результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей при использовании современных программ терапии позволяют достичь многолетней общей выживаемости лишь у 65–70% больных, показатели бессобытийной выживаемости ниже и составляют около 55%. Существенным прогрессом в лечении ОМЛ у детей стала разработка протоколов программного высокоинтенсивного лечения, в основе которого лежит «блоковый» принцип с последующей длительной поддерживающей терапией. По мере совершенствования сопроводительного лечения стало возможным увеличение доз химиопрепаратов, что способствовало росту эффективности проводимого лечения. Но к настоящему времени дозы и режимы введения используемых препаратов в лечении ОМЛ приблизились к максимально переносимым, что диктует необходимость поиска новых терапевтических воздействий на опухолевую клетку. Успехи фундаментальной онкологии позволили определить ключевые маркеры ОМЛ и синтезировать ряд таргетных препаратов, обладающих направленным действием. Изучение эпигенетических процессов, лежащих в основе лейкозогенеза, позволило выделить ключевые события, которые стали мишенью для таргетного воздействия – метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. В настоящей работе представлены результаты использования эпигенетических препаратов в лечении ОМЛ у детей, приведены возможности включения эпигенетических агентов в стандартные протоколы полихимиотерапии.

Ключевые слова: эпигенетические препараты, метилирование, деацетилирование, острые миелоидные лейкозы, лечение, дети.

Для цитирования: Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алескерова Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 15–20. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190712

Review

Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children

Georgii Z. Seregin¹, Anna V. Lifshits², Gunel A. Aleskerova¹, Timur T. Valiev^{✉1}

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]timurvaliev@mail.ru

Abstract

The results of the treatment of acute myeloid leukemia (AML) in pediatric patients remain poor. The modern programs of treatment allow achieving long-term survival in only 65–70% of patients and the event-free survival rates are lower and make up approximately 55%. The development of protocols for high-intensity therapy, which are based on the «block» principle, followed by long-term maintenance therapy has led to the significant progress in the treatment of AML. As supportive care has improved, it became possible to escalate the doses of chemotherapy, which contributed to the increase of the treatment effectiveness. So far, doses and drugs administration regimens have approached the tolerated level, which necessitates the research into new therapeutic targets. An investigation of the epigenetic processes underlying leukemogenesis made it possible to identify those targets – DNA methylation and histone deacetylation. This review presents the results of the use of epigenetic drugs in the treatment of AML in children. The possibilities of including epigenetic agents in standard polychemotherapy protocols are presented.

Key words: epigenetic drugs, methylation, deacetylation, acute myeloid leukemia, treatment, children.

For citation: Seregin G.Z., Lifshits A.V., Aleskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 15–20. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190712

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) являются гетерогенной группой заболеваний, связанных с опухолевой клональной экспансией клеток-предшественниц миелоидного ряда. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клонов инициируется генетическими и в том числе эпигенетическими нарушениями [1]. Международным консорциумом по изучению генома опухолевых клеток идентифицированы гены, главным образом мутированные при ОМЛ, многие из которых ассоциированы с эпигенетической регуляцией [2–5].

Эпигенетическая регуляция генома представляет собой совокупность механизмов, реализующих контроль экспрессии генов через изменение метилирования ДНК и модификацию гистоновых белков без непосредственного воздействия на полинуклеотидную последовательность ДНК. Эпигенетические модификации необходимы для нормального процесса клеточной дифференцировки, однако обнаружен ряд связанных с патогенезом лейкозов драйверных мутаций, вовлекающих гены *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2*, выполняющих эпигенетические функции, такие как метилирование

ДНК [6]. В ряде исследований показано прогностическое значение мутаций генов *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2* при ОМЛ у взрослых больных.

Одной из перспективных привлекательных терапевтических опций при ОМЛ является воздействие на профиль метилирования ДНК путем гипометилирования через ингибирование ДНК-метилтрансфераз (DNMT) [7–9]. *DNMT3A* – один из наиболее часто мутированных генов при ОМЛ у взрослых пациентов. Мутации *DNMT3A* реже встречаются при ОМЛ в детском возрасте (1–2% по сравнению с 20–22% у взрослых) [1]. Работы *in vivo* демонстрируют усиление потенциала самообновления, ослабление дифференцировки клеток-предшественниц с мутантным *DNMT3A* [10]. Кроме того, мутации в *DNMT3A* способствуют приобретению резистентности к химиопрепаратам в опухолевых клетках [11–13].

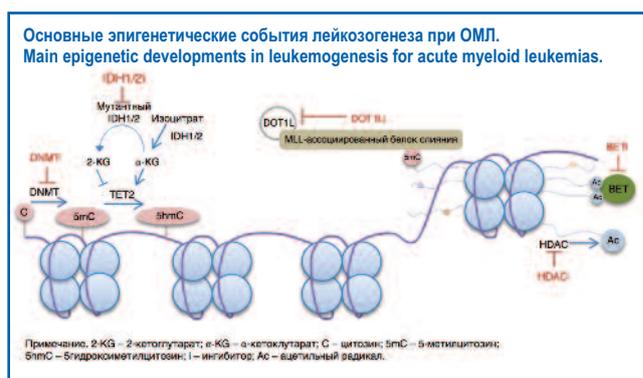
Другим примером вовлеченности aberrантного метилирования в патогенез ОМЛ являются мутации *TET2* (Ten-eleven translocation 2). *TET2* окисляет 5-метилцитозин до 5-гидроксиметилцитозина, приводя к деметилированию ДНК [13]. Аналогично *DNMT3A* мутации *TET2* чаще регистрируются при ОМЛ у взрослых (8–23%) [5, 14, 15] и редки в педиатрических случаях (1,7%). В соответствии с проведенными фундаментальными исследованиями, на примере мышиных моделей, «потеря» *TET2* приводила к гиперметилированию активных генов-энхансеров, что, в свою очередь, ассоциировалось со снижением регуляции генов-онкосупрессоров (таких как *Mtss1*, *Las2*, *Lxn*, *Ctcdsp1* и *Grap2*) и повышением активности онкогенов, в том числе *Notch3* и *Igf1r*, результатом чего становилась индукция лейкозогенеза в гемопоэтических клетках [16].

Изоцитратдегидрогеназы 1/2 (*IDH1/2*) катализируют конверсию изоцитрата в α -кетоглутарат, являющийся кофактором для выполнения деметилирующей функции *TET2* [17, 18]. Мутации *IDH1/2* также часто встречаемы во взрослой группе больных ОМЛ (5–33%), реже обнаруживаются у детей (1–4%) [19, 20–22]. Следует отметить, что мутации *TET2* и *IDH1/2* взаимоисключающи [5, 23]. Клетка, приобретающая мутации *IDH1/2*, становится неспособна к синтезу α -кетоглутарата, и образуется онкометаболит 2-гидроксиглутарат, повышение уровня которого связано с гиперметилированием ДНК. Таким образом, нивелируется зависящая от α -кетоглутарата каталитическая функция *TET2* [24].

Еще один эпигенетический путь лейкозогенеза реализуется за счет гистоновых деацетилаз (HDACs), ингибирование которых является одной из мишеней для эпигенетической терапии ОМЛ. Биологические эффекты деацетилирования хроматина приводят к компактизации хроматина и снижению доступности ДНК для транскрипционных факторов, что способствует угнетению экспрессии генов в клетке. Мутации HDACs при ОМЛ встречаются редко, как у взрослых, так и у детей [5, 25], но они могут быть вовлечены в такие характерные для ОМЛ aberrации, как PML-RARA, EVI1, AML/ETO [26–29].

Особого интереса заслуживают MLL-ассоциированные транслокации при ОМЛ. Известно, что образующиеся в результате этих мутаций белки слияния активизируют гистоновую метилтрансферазу DOT1, приводя к aberrантному метилированию гистона H3K79 [30]. MLL-транслокации значительно чаще встречаются в педиатрической онкогематологии (30–50% против более 10% у взрослых) [31–34], являясь в том числе основными у детей первого года жизни [35], что обосновывает необходимость разработки терапевтического ингибитора DOT1-комплекса и его ферментных кофакторов.

Одним из участников лейкозогенеза является бромодоменсодержащий белок 4 (BRD4), член семейства белков BET (bromodomain and extra terminal) – хроматинсвязывающий протеин, кодируемый геном *BRD4*, связывается с ацетилированными остатками лизина на гистонах, инициируя процесс хроматиноопосредованной передачи молекулярного сигнала [36, 37]. При ОМЛ BRD4 усиливает aberrантную экспрессию онкогенов (*cMyc*, *BCL2*) [38, 39]. Предполагается, что ингибирование BET, в свою очередь, блокирует элонгацию транскрипции данных онкогенов, препятствуя программе самообновления лейкоэмической клетки- предше-



ственницы и способствуя дифференцировке [39]. Ингибиторы BET продемонстрировали выраженный антипролиферативный эффект в *in vitro* и *in vivo* моделях на широком диапазоне мышиных клеточных линий ОМЛ [38, 39].

В эпигенетических событиях при ОМЛ участвует белок ASXL1/2 – часть поликомб репрессивного комплекса (PRC2), обеспечивающего триметилирование позиции лизина 27 в гистоне H3 (H3K27me3). ASXL1/2 мутирован при ОМЛ у взрослых в 3–15% случаев и детей в 1–9% [1]. На сегодняшний день доказана достоверная взаимосвязь между мутациями ASXL1/2 и t(8;21) в педиатрической когорте пациентов (20%), что подчеркивает необходимость в дополнении генетических критериев стратификации группы риска эпигенетическими и молекулярно-биологическими [40].

Основные эпигенетические события лейкозогенеза при ОМЛ представлены на рисунке.

Несмотря на меньшую частоту возникновения мутаций, вовлекающих гены эпигенетической регуляции в педиатрической когорте пациентов, ряд эпигенетических характеристик разделяют общие черты ОМЛ детей и взрослых. Опубликованы данные об aberrантном метилировании ДНК при ОМЛ у детей. Примером служат в том числе гиперметилирование гена-онкосупрессора *GATA4* (GATA binding protein 4), метилирование промотора p15 при первичных ОМЛ в детском возрасте. Следовательно, эпигенетическая терапия может иметь мишени терапевтического воздействия при ОМЛ в педиатрической практике [41, 42].

5-Азацитидин и децитабин – гипометилирующие агенты, апробированные для лечения миелоидных опухолей, в том числе ОМЛ. Механизм действия этих препаратов основан на ингибировании DNMT, и их противоопухолевая активность основана главным образом на «растормаживании» генов-онкосупрессоров, угнетении их гиперметилирования. В ряде исследований показана клиническая эффективность использования 5-азацитидина у взрослых пациентов, в лечении которых оказалось невозможным применение интенсивных режимов полихимиотерапии [43, 44]. В мультицентровое клиническое исследование III фазы были включены 488 больных ОМЛ старше 65 лет с уровнем бластов в костном мозге выше 30%. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-ю вошли больные, получившие стандартную химиотерапию, включавшую цитарабин, во 2-й проводилось лечение 5-азацитидином. Полной морфологической и цитогенетической ремиссий в обеих группах достигли 67% и 62% пациентов соответственно, частичной ремиссии – 3 и 3%. Выживаемость в течение первого года после лечения в 1-й группе составила 34,2%, во 2-й – 46,5%. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе с применением 5-азацитидина составила 10,4 мес против 6,5 мес в группе с использованием конвенционального лечения. Следовательно, несмотря на практически одинаковую частоту достижения полной ремиссии, выживаемость в течение 1 года оказалась на 12% выше в группе больных, в лечение которых входил 5-азацитидин [43].

В ретроспективном исследовании С. Phillips и соавт. в лечении 8 детей с рецидивами/рефрактерными вариантами течения ОМЛ использовался децитабин (в дозе 20 мг/м² внутривенно в течение 1 ч в дни 1–10, каждые 4 нед) после неудачного применения стандартных режимов химиотера-

пии с использованием цитарабина, клофарабина. У 3 из них удалось достичь полной ремиссии с приемлемым профилем токсичности. Авторы также сообщают о хорошем ответе у пациентов, впоследствии получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – у 2 из 4 пациентов, получивших децитабин, сохраняется полная ремиссия без доказанного рецидива заболевания в течение 2 лет после ТГСК. Сделан вывод о влиянии гипометилирующей терапии на ослабление эпигенетического «выключения» опухолевых антигенов, что является одним из возможных механизмов реализации эффекта «трансплантат против лейкемии» [45].

Рандомизированное клиническое исследование I фазы, оценивающее использование децитабина перед индукционным курсом лечения ОМЛ у пациентов в возрасте 1–16 лет, позволило сделать вывод о хорошей переносимости препарата, однако не отмечено статистически значимых различий в частоте достижения полных ремиссий [46].

В настоящее время завершена I фаза клинического исследования 5-азациитидина в комбинации с флударабином/цитарабином у детей с рецидивом или рефрактерными формами ОМЛ. Наряду с хорошей переносимостью терапии достижение полной ремиссии отмечено у 7 (58,3%) из 12 пациентов, при этом 8 (66,6%) из 12 включенных в исследование детей ранее были рефрактерны к 2 и более линиям полихимиотерапии [47].

Рецидивы после ТГСК остаются одной из преобладающих причин смертности при ОМЛ в детском возрасте. Так, продемонстрировано, что при выявлении минимальной остаточной болезни после ТГСК неминуемо развивается рецидив ОМЛ в дальнейшем (оценка статуса минимальной остаточной болезни производилась путем определения CD34+ донорского химеризма у пациентов с ранее детектированными CD34+ опухолевыми бластами). Тем не менее использование 5-азациитидина позволяет замедлить развитие рецидива на срок до 6–12 мес и в ряде случаев провести повторную аллогенную ТГСК [48].

Новые препараты-ингибиторы IDH проходят I–II фазы клинических исследований при ОМЛ у взрослых больных, демонстрируя обнадеживающие результаты. Применение ингибитора мутантной IDH1 продемонстрировало достижение ответов на терапию в 41% случаев у пациентов старше 18 лет с рецидивами ОМЛ [49]. Исследование I–II фазы энзидениба (AG-221), селективного ингибитора мутантной IDH2, проведено у 176 пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ. У 43% удалось получить гематологический ответ, включая полную ремиссию в 19,3%, при этом 11% больных впоследствии проводилась алло-ТГСК [50].

В детской популяции больных при отсутствии цитогенетических аберраций при ОМЛ в 10,8% случаев удается обнаружить мутации *IDH1/2*, что делает патогенетически обоснованным применение ингибиторов *IDH1/2*. Кроме того, высокая встречаемость сосуществования *MLL*-транслокаций и мутаций *IDH1/2* в детском возрасте открывает возможность комбинированного применения ингибиторов IDH и DOT1. Известно также об ассоциации между мутациями *IDH2* и *FLT3* при ОМЛ как у взрослых, так и у детей. Клетки, несущие данные мутации, могут быть чувствительны к симульганному применению *IDH*- и *FLT3*-ингибиторов [51, 52].

Дополнительные молекулярно-генетические исследования при ОМЛ позволили констатировать факт активации *BCL2* при наличии мутаций *IDH1/2* в опухолевых клетках. Представляется возможным применение ингибитора *BCL2* венетоклакса в случаях ОМЛ с активацией *BCL2* [25, 53].

Аналогично ингибиторам DNMT ингибиторы HDACs – (вальпроевая кислота, вориностат, панобиностат) могут активировать гены-онкосупрессоры, обеспечивая уничтожение опухолевых клеток. В дополнение к воздействию на процесс ацетилирования гистонов HDAC-ингибиторы позволяют реацетилировать другие белки, выполняющие ключевые роли в патогенезе ОМЛ (такие как p53), внося вклад в антилейкемический эффект независимо от функций гистонов [54].

Потенциально многообещающим оказалось применение вориностата в комбинации с цитотоксическими агентами в соответствии с данными клинических исследований у взрослых с ОМЛ и миелодиспластическими синдромами в случае подтвержденного гиперметилированного профиля генов перед началом лечения. G. Garcia-Manero и соавт. сообщили о достижении общего ответа у 85% пациентов с ОМЛ и миелодиспластическими синдромами (медиана возраста 52 года), получивших комбинацию из вориностата, идарубицина и цитарабина, при этом полная ремиссия достигнута у 76% пациентов [55].

Важно подчеркнуть, что педиатрические ОМЛ значимо более чувствительны к ингибиторам HDAC по сравнению со взрослыми случаями. Ассоциированные с лейкозами белки слияния, такие как AML-ETO, блокируют экспрессию генов, вовлеченных в клеточную дифференцировку, через рекрутирование гистоновых деацетилаз, причем данные транскрипты в основном ассоциированы с детскими случаями ОМЛ [34, 56–60].

Возможность эпигенетических воздействий на реаранжировки *MLL*-гена является многообещающим направлением в терапии ОМЛ у детей, принимая во внимание, что транслокации с вовлечением *MLL* значительно чаще формируются при ОМЛ в детском возрасте (30–50% против более 10% у взрослых) [31–34]. Кроме того, наличие *MLL*-транслокаций связывается с повышенной вероятностью рецидива и плохим прогнозом [например, при транслокации t(6;11)(q27;q23)], общая 5-летняя выживаемость составляет 22%, что подчеркивает необходимость в модификации терапии в группе пациентов высокого риска [61, 62]. Исследование I фазы ингибитора гистоновой метилтрансферазы DOT1L (пинометостат) инициировано у детей с рецидивом/рефрактерными формами ОМЛ с наличием реаранжировок гена *MLL*, однако сообщалось лишь о редукции лейкоэмических бластов у части пациентов (7 из 18) [63]. Несмотря на недостаточную эффективность пинометостата в монорежиме, перспективной остается оценка DOT1L-ингибитора в комбинации со стандартными цитотоксическими режимами, используемыми при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ. В доклинических исследованиях показано повышение чувствительности лейкоэмических клеток с реаранжировками *MLL*-гена к химиотерапевтическим агентам при ингибировании DOT1L [64].

Таким образом, изучение ключевых эпигенетических событий лейкогенеза при ОМЛ расширяет возможности терапии с применением таргетных препаратов. В связи с тем, что стандартные протоколы лечения ОМЛ позволяют достичь многолетней ОВ лишь у 65–70% больных, по-прежнему ведется активный поиск новых препаратов, направленных на повышение эффективности терапии, сохраняется острая необходимость в поиске новых терапевтических опций, улучшающих показатели ОВ и бессобытийной выживаемости. Эпигенетическая терапия продемонстрировала эффективность у взрослых пациентов с ОМЛ. Невзирая на большую частоту нарушений эпигенома у взрослых, нет причин для отказа от применения эпигенетической терапии у детей при наличии исследованных и доказанных «точек приложения» в каждом конкретном случае болезни. По причине клональной гетерогенности ОМЛ применение эпигенетических (а также таргетных и пр.) препаратов в качестве монотерапии не оправдывает эффективности, что, по-видимому, связано с селекцией резистентных клонов опухолевых клеток. Однако комбинированное воздействие с применением конвенционального лечения, эпигенетической терапии, таргетных опций позволит добиться лучшей эрадикации лейкоэмических бластов. Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на поиск наиболее эффективных схем лечения ОМЛ у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Ashley A, Newcombe. Harnessing the potential of epigenetic therapies for childhood acute myeloid leukemia. *Exper Hematol* 2018; 63: 1–11.
2. Genovese G et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *New Engl J Med* 2014; 371 (26): 2477–87.
3. Jaiswal S et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *New Engl J Med* 2014; 371 (26): 2488–98.
4. Xie M et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nature Med* 2014; 20 (12): 1472–8.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network 2013a.
6. Bewersdorff JP. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: what are the options? *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 2040620718816698. DOI: 10.1177/2040620718816698
7. Ley TJ, Ding L, Walter MJ et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2424–33.
8. Delbomneau F, Dupont S, Della Valle V et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009; 360: 2289–301.
9. Paschka P, Schlenk RF, Gaïdzik VI et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3636–43.
10. Challen GA et al. DNMT3A is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nature Genet* 2011; 44 (1): 23–31.
11. Guryanova OA et al. DNMT3A mutations promote anti-bracycline resistance in acute myeloid leukemia via impaired nucleosome remodeling. *Nature Med* 2016; 22 (12): 1488–95.
12. Shlush LI et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 2014; 1–14.
13. Li Z et al. Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 118 (17): 4509–18.
14. Patel JP et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2012; 366 (12): 1079–89.
15. Abdel-Wahab O et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* 2009; 114 (1): 144–7.
16. Rasmussen KD et al. Loss of TET2 in hematopoietic cells leads to DNA hypermethylation of active enhancers and induction of leukemogenesis. *Genes Development* 2015; 29 (9): 910–22.
17. Ward PS et al. The Common Feature of Leukemia-Associated IDH1 and IDH2 Mutations Is a Neomorphic Enzyme Activity Converting α -Ketoglutarate to 2-Hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010; 17 (3): 225–34.
18. Dang L et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; 462 (7274): 739–44.
19. Valerio DG et al. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99 (8): e130–e132.
20. Liang DC et al. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3A. *Blood* 2013; 121 (15): 2988–95.
21. Damm F, Tzol F, Hollink I et al. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. *Leukemia* 2011; 25 (11): 1704–10. DOI: 10.1038/leu.2011.142
22. Eibrink MM, Zwaan CM, de Haas V et al. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. *Leukemia* 2011a; 25 (11): 1704–10.
23. Marcucci G et al. IDH1 and IDH2 Gene Mutations Identify Novel Molecular Subsets Within De Novo Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *JCO* 2010; 28 (14): 2348–55.
24. Gaïdzik VI et al. TET2 Mutations in Acute Myeloid Leukemia (AML): Results From a Comprehensive Genetic and Clinical Analysis of the AML Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (12): 1350–7.
25. Bas J, Wouters, Ruud Delwel. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 127 (1): 42–52
26. Grignani F et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor- α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature* 1998; 391 (6669): 815–8.
27. Izutsu K et al. The corepressor CtBP interacts with Evi-1 to repress transforming growth factor beta signaling. *Blood* 2001; 97 (9): 2815–22.
28. Fazi F et al. Heterochromatic gene repression of the retinoic acid pathway in acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109 (10): 4432–40.
29. Fong CY, Morison J, Dawson MA. Epigenetics in the hematologic malignancies. *Haematologica* 2014; 99 (12): 1772–83.
30. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica* 2009; 94 (7): 984–93.
31. Cbaudbury SS et al. Insights into cell ontogeny, age, and acute myeloid leukemia. *Exper Hematol* 2015; 43 (9): 745–55.
32. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nature Rev Cancer* 2007; 7 (11): 823–33.
33. Schoch C. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003; 102 (7): 2395–402.
34. Grimwade D et al. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92 (7): 2322.
35. Harrison CJ et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *JCO* 2010; 28 (16): 2674–81.
36. Filippakopoulos P, Knapp S. Targeting bromodomains: epigenetic readers of lysine acetylation. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 337–35.
37. Filippakopoulos P et al. Histone Recognition and Large-Scale Structural Analysis of the Human Bromodomain Family. *Cell* 2012; 149 (1): 214–31.
38. Dawson MA et al. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature* 2011; 478 (7370): 529–33.
39. Zuber J et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature* 2011; p. 1–7.
40. Sbiba N et al. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016; 175 (3): 476–89.
41. Tao Y-F. Hypermethylation of the GATA binding protein 4 (GATA4) promoter in Chinese pediatric acute myeloid leukemia. *BMC Cancer* 2015; p. 1–13.
42. Wong IHN et al. Aberrant $p15^{\text{INK4}}$ promoter methylation in adult and childhood acute leukemias of nearly all morphologic subtypes: potential prognostic implications. *Blood* 2000; 95 (6): 1942.
43. Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with $>30\%$ blasts. *Blood* 2015; 126 (3): 291–9.
44. Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10 (3): 223–32.
45. Phillips CL et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 2013; 161 (3): 406–10.
46. Gore L et al. A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML. *Clin Epigenet* 2017; 9: 108.
47. Sun W et al. A phase 1 study of azacitidine combined with chemotherapy in childhood leukemia: a report from TACL consortium. *Blood* 2018; 131 (10): 1145–8.
48. Platzbecker U et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2011; 26 (3): 381–9.
49. Stein EM, Tallman MS. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* 2016; 127 (1): 71–8.
50. Stein EM et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130 (6): 722–31.
51. Andersson AK et al. IDH1 and IDH2 mutations in pediatric acute leukemia. *Leukemia* 2011; 25 (10): 1570–7.
52. Papaemmanuil E et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2016; 374 (23): 2209–21.
53. Chan SM et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nature Med* 2015; 21 (2): 178–84.

54. Qi J et al. HDAC8 Inhibition Specifically Targets Inv (16) Acute Myeloid Leukemic Stem Cells by Restoring p53 Acetylation. *Cell Stem Cell* 2015; 17 (5): 597–610.
55. Garcia-Manero G et al. Phase II Trial of Vorinostat With Idarubicin and Cytarabine for Patients With Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2204–10.
56. Wang J et al. Inhibitors of Histone Deacetylase Relieve ETO-mediated Repression and Induce Differentiation of AML1-ETO Leukemia Cells. *Cancer Res* 1999; 59 (12): 2766.
57. Kuendgen A et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006; 106 (1): 112–9.
58. Gelmetti V et al. Aberrant Recruitment of the Nuclear Receptor Corepressor-Histone Deacetylase Complex by the Acute Myeloid Leukemia Fusion Partner ETO. *Mol Cell Biol* 1998; 18 (12): 7185–91.
59. Byrd JC. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100 (13): 4325–36.
60. Rubnitz JE et al. Characteristics and outcome of t (8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2002; 16 (10): 2072–7.
61. Balgobind BV et al. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25 (8): 1239–48.
62. Karol SE et al. Prognostic factors in children with acute myeloid leukaemia and excellent response to remission induction therapy. *Br J Haematol* 2014; 168 (1): 94–101.
63. Shukla N et al. Final Report of Phase 1 Study of the DOT1L Inhibitor, Pinometostat (EPZ-5676), in Children with Relapsed or Refractory MLL-r Acute Leukemia. *Blood* 2016; 128 (22): 2780.
64. Liu W et al. DOT1L Inhibition Sensitizes MLL-Rearranged AML to Chemotherapy. *PLoS One* 2014; 9 (5): e98270–11.

Информация об авторах / Information about the authors

Сергейн Георгий Зурабович – врач отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: jorggg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Лифшиц Анна Всеволодовна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>

Алескерова Гюнель Аликовна – аспирант отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: aleskerova.gunel83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7514-5413>

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. детским отд-нием химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Georgii Z. Seregin – Doctor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: jorggg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Anna V. Lifshits – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>

Gunel A. Aleskerova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: aleskerova.gunel83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7514-5413>

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019

Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей

М.А. Шервашидзе[✉], Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова

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

[✉]shervashidze85@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Современные программы терапии позволяют достичь высоких показателей выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Однако существует группа пациентов, у которых возникает рецидив заболевания, что делает необходимым поиск оптимальных инструментов для мониторинга ремиссии и наиболее раннего выявления рецидива ОЛЛ. Одним из методов определения опухолевой популяции лейкозных клеток, находящихся за пределами чувствительности светооптического уровня диагностики, является проточная цитометрия, позволяющая определить минимальную остаточную болезнь (МОБ) на основании аберрантного иммунофенотипа опухолевого клона. Согласно клинико-иммунологическим исследованиям, оценка уровня МОБ является одним из ведущих критериев ответа на лечение и может быть основой для риск-стратифицированной терапии.

Цель. Оценить прогностическое значение уровня МОБ на 15-й день терапии индукции у больных ОЛЛ, а также определить возможность выбора уровня МОБ как критерия стратификации больных на группы прогностического риска.

Материалы и методы. В исследование включены 117 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ из предшественников В-клеток. Все больные получили индукционный курс терапии по протоколу ALL IC BFM 2009. Уровень МОБ определялся методом проточной цитометрии.

Результаты. Учитывая стратификацию, основанную на уровне МОБ, оказалось возможным идентифицировать группу «истинно» стандартного риска, выживаемость которой достигла 100%.

Вывод. Использование МОБ в качестве основного инструмента выбора риск-адаптированной терапии позволило добиться улучшения выживаемости для пациентов стандартной группы риска, а также в дальнейшем поможет оптимизировать терапию для высокой и средней групп риска.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, риск-адаптированная терапия, дети.

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Батманова Н.А. и др. Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 22–26. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190745

Original Article

Modern immunological criteria for a stratification of risk groups for precursor B cell acute lymphoblastic leukemia in children

Meri A. Shervashidze[✉], Timur T. Valiev, Natalia A. Batmanova, Nikolai N. Tupitsyn, Irina N. Serebryakova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

[✉]shervashidze85@gmail.com

Abstract

Background. Modern therapy programs allow achieving high survival rates in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, there is a group of patients in whom a relapse occurs, which makes it necessary to search for optimal tools for monitoring remission and the earliest detection of ALL relapse. According to clinical and immunological studies, assessment of minimal residual disease (MRD) levels is one of the leading criteria for response to treatment and can be the basis for risk-stratified therapy.

Aim. Assessment of MRD levels on the 15th day of induction as the main parameter for stratification of patients into prognostic risk groups and the impact of MOB levels on patient survival.

Materials and methods. The study included 117 children with a newly diagnosed precursor B-cell ALL. All patients were given an induction course according to the BFM ALL IC 2009 protocol. MRD levels were determined by flow cytometry.

Results. Given the MRD-based stratification, a “truly” standard risk group was identified, the survival rate of which reached 100%.

Conclusions. The use of MRD as the main tool for the risk of adapted therapy made it possible to improve survival in patients of the standard risk group, as well as to optimize therapy for high and medium risk groups in the future.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, children, risk-adapted therapy, children.

For citation: Shervashidze M.A., Valiev T.T., Batmanova N.A. et al. Modern immunological criteria for a stratification of risk groups for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 22–26. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190745

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является не только самым частым из всех детских онкологических заболеваний (до 80%) [1], но и, несомненно, самым изученным из них. Для ОЛЛ охарактеризованы цитологические, цитохимические и иммунофенотипические особенности опухолевого клона. Определены цитогенетические основы лейкозогенеза: доказано неблагоприятное влияние на прогноз таких транслокаций, как t (9;22) [BCR/ABL] или t (4;11) [MLL/AF4] [2]. Десятилетиями ОЛЛ использовался как модель для разработки новых научных подходов к программной противоопухолевой терапии. В настоящий момент достигнуты значительные успехи в лечении ОЛЛ у детей. По данным исследовательской группы BFM, общая 5-летняя выживаемость составила 87–90%, по данным COG – 90–95%, EORTC-CLG – 85–90%, MB-2002 – 80–85% [3–5]. С учетом высоких показателей выживаемости больных ОЛЛ дальнейшее совершенствование протоколов лечения направлено на разработку дополнительных критериев стратификации пациентов на группы прогностического риска и выделение когорты больных, для которых возможны деэскалация и уменьшение осложнений полихимиотерапии.

Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) выявляет популяции опухолевых клеток, находящихся за пределами возможностей цитологических методов исследования. МОБ – это наличие в организме опухолевых клеток, которые невозможно выявить морфологическими методами. Оценка МОБ – это мировой стандарт при определении ответа на лечение и прогноза течения заболевания. Уровень МОБ в костном мозге (КМ) на 15-й день лечения достоверно коррелирует с риском рецидива, а также позволяет выявить пациентов с субоптимальным ответом на индукционную терапию [6–9]. В данной группе больных возможна интенсификация полихимиотерапии и добавление таргетных препаратов, таких как блинантомумаб (анти-CD19/анти-CD3-моноклональное антитело). Оценка уровня МОБ на этапе индукции входит в большинство современных протоколов терапии ОЛЛ у детей [10–13]. Известно, что существуют спорные вопросы с идентификацией бластных клеток на поздних этапах терапии из-за иммунологического сходства с нормальными В-линейными предшественниками (клетки опухоли экспрессируют антигены дифференцировки, характерные для нормального развития В-клеточной линии). В этой ситуации необходимы использование многоцветной проточной цитометрии и выявление аберрантного иммунофенотипа. Оценка МОБ на 15–19-й дни индукционной программы позволяет получать наиболее достоверный результат при использовании 3- и 4-цветной проточной цитометрии [14], что оптимизирует проведение анализа. Следовательно, определение МОБ на 15-е сутки индукции наиболее точно отражает первичный ответ опухолевого клона на основные компоненты терапии (кортикостероиды, антрациклины, винкристин) [15]. Следует также отметить, что важным преимуществом контроля МОБ яв-

ляется факт ее высокой информативности, так как уровень МОБ отражает комплексное влияние биологических и генетических характеристик лейкозных клеток, их микроокружения (внеклеточный матрикс, белки, протеолитические ферменты, факторы роста и цитокины), а также метаболизм противоопухолевых препаратов и реакции организма больного на эффективность лечения [16]. Максимально детальная и комплексная оценка раннего ответа на терапию позволит улучшить качество жизни больных с хорошим ответом путем уменьшения для них интенсивности терапии без снижения результатов выживаемости, а у больных с неудовлетворительным ответом в ранние сроки интенсифицировать программную терапию. ОЛЛ из В-линейных предшественников встречается наиболее часто (до 85% случаев) среди всей группы острых лимфобластных лейкозов [17–19]. Именно для этого варианта ОЛЛ отработаны и отобраны оптимальные иммунологические панели и алгоритмы определения МОБ [20]. Т-клеточные лейкозы ввиду неспецифичности большинства антигенов, как мембранных, так и цитоплазматических, а также общей гетерогенности цитогенетической картины представляют большие сложности в адекватной оценке МОБ.

Материалы и методы

В исследование включены 117 детей (с 01.02.2010 по 01.01.2019) с впервые установленным диагнозом ОЛЛ и предшественников В-клеток. Все больные получили индукционный курс по протоколу ALL IC BFM 2009. Оценка МОБ и миелограммы проводилась на 15-й день индукционного курса.

Стратификация по группам риска изначально соответствовала критериям протокола ALL IC BFM 2009.

Группа стандартного риска:

- менее 1 тыс. бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день лечения;
- возраст от 1 года до 6 лет;
- первичный лейкоцитоз менее $20 \times 10^9/\text{л}$;
- ответ по КМ M1/M2 на 15-й день;
- ответ по КМ M1 на 33-й день;
- уровень МОБ на 15-й день менее 0,1%.

Должны быть соблюдены все критерии.

Группа среднего риска:

- менее 1 тыс. бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день лечения;
- и возраст до 1 года или старше 6 лет и/или первичный лейкоцитоз равен или более $20 \times 10^9/\text{л}$;
- и ответ по костному мозгу M1 или M2 на 15-й день;
- и ответ по костному мозгу M1 на 33-й день;
- и уровень МОБ на 15-й день от более 0,1 до менее 10%; или
- критерии стандартного риска;
- но ответ по костному мозгу M3 на 15-й день;
- и ответ по костному мозгу M1 на 33-й день.
- уровень МОБ на 15-й день от более 0,1 до менее 10%.

Рис. 1. Инициальные группы риска больных ОЛЛ.
Fig. 1. Initial risk groups of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

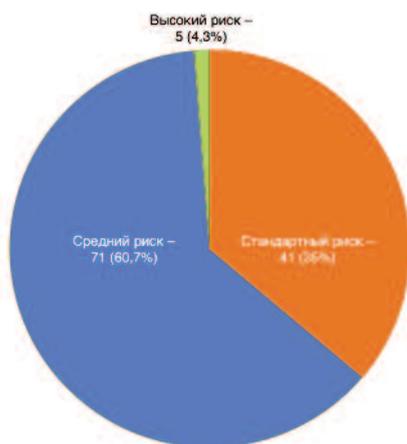


Рис. 2. Распределение больных на группы риска в зависимости от ответа на 8-й день терапии.
Fig. 2. The distribution of patients into risk groups depending on response to therapy on the 8th day.

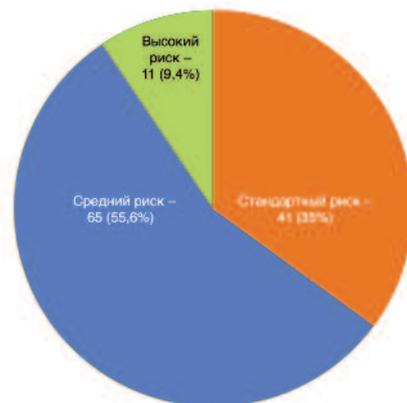


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу на 15-й день терапии.
Fig. 3. The distribution of patients with ALL according to the MRD status on the 15th day of therapy.

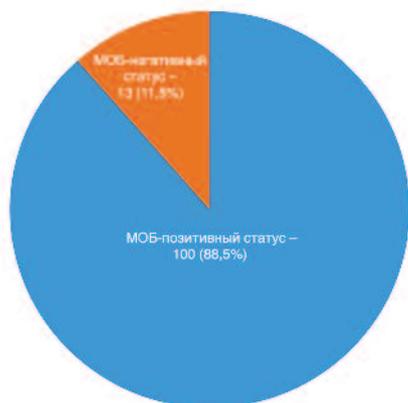


Рис. 4. Распределение пациентов ОЛЛ по группам риска на 15-й день терапии после стратификации, с учетом МОБ-статуса и цитологического ответа по КМ.
Fig. 4. The distribution of patients with ALL into risk groups on the 15th day of therapy after stratification, given the MRD status and cytological response by the BM.

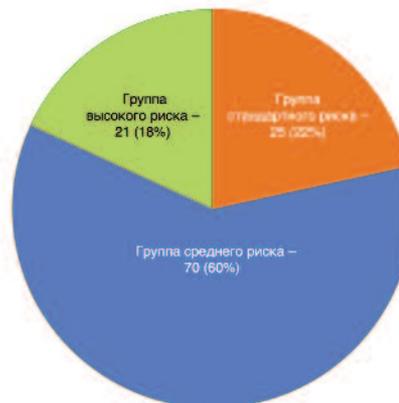


Таблица 1. Распределение больных ОЛЛ на группы риска в зависимости от уровня МОБ на 15-й день терапии
Table 1. The distribution of patients with ALL into risk groups depending on the MRD levels on the 15th day of therapy.

Уровень МОБ, %	Стандартный риск		Средний риск		Высокий риск	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<0,1	26	66,7	25	39	3	33,4
0,1–10	12	30,8	30	46,9	6	66,6
≥10	1	2,6	9	14,1	0	0

Таблица 2. Распределение больных ОЛЛ на группы риска в зависимости от цитологического ответа на 15-й день терапии
Table 2. The distribution of patients with ALL into risk groups depending on the cytological response on the 15th day of therapy

Цитологический ответ (КМ)	Стандартный риск		Средний риск		Высокий риск	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
M1	36	90	49	75,4	5	45,5
M2	4	10	13	20	3	27,3
M3	0	0	3	4,6	3	27,3

Таблица 3. Соотношение цитологического ответа по КМ и МОБ-статуса
Table 3. The ratio of the cytological response by the bone marrow (BM) and the MRD status

МОБ-статус	МОБ<0,1%		МОБ от 0,1 до 10%		МОБ>10%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
M-ответ						
M1	52	96	35	73	1	8,3
M2	2	4	11	23	7	58,4
M3	0	0	2	4	4	33,3

Группа высокого риска:

- средняя группа риска и ответ по КМ M3 на 15-й день;
- более 1 тыс. бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день лечения;
- ответ по КМ M2 или M3 на 33-й день лечения;
- транслокация t (9;22) [BCR/ABL] или t (4;11) [MLL/AF4];
- гиподиплоидия менее 45;
- уровень МОБ на 15-й день более/равно 10%.

Достаточно одного из перечисленных критериев.

При оценке ответа на 15-й день терапии, если отмечалось расхождение в данных между уровнем МОБ и количеством бластов при цитологическом исследовании КМ, уровень МОБ считался преобладающим фактором.

Цитологические критерии ответа по КМ:

- M1 – <5% бластов в КМ;
- M2 – 5–<25%;
- M3 – 25% и более.

Средний возраст пациентов составил 5,2 года (от 1 до 16 лет). Мальчики – 54 (46%), девочки – 63 (54%). Диагноз установлен с помощью стандартного морфологического, цитохимического анализа КМ и иммунофенотипирования методом проточной цитометрии.

В соответствии с критериями BFM в группу стандартного риска вошли 41 (35%), в группу среднего риска – 71 (60,7%) и в группу высокого риска – 5 (4,3%) пациентов (рис. 1).

После оценки ответа на кортикостероиды на 8-й день терапии группы риска поменялись: группа стандартного риска осталась без изменения – 41 (35%), группа среднего риска сократилась до 65 (55,6%) и в группу высокого риска вошли 11 (9,4%) пациентов (рис. 2).

На 15-й день терапии оценка уровня МОБ проводилась в соответствии с критериями группы BFM (табл. 1), при этом МОБ-негативный статус определялся при числе бластных клеток в КМ<0,01% среди миелокариоцитов, а МОБ-положительный статус, соответственно, при числе бластных клеток в КМ более 0,01% – среди миелокариоцитов.

Оценка МОБ на 15-й день проводилась у 113 (96,6%) из 117 пациентов, включенных в исследование (1 больной умер до достижения этого периода, у 3 пациентов уровень МОБ не определялся). Согласно критериям BFM для стратификации по группам риска достаточно определить МОБ в диапазоне от 0,1 до 10%.

В группе среднего риска 26 (66,7%) детей были с МОБ<0,1%; 12 (30,8%) – от 0,1 и до 10% и 1 (2,6%) пациент

Рис. 5. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии.
Fig. 5. Event-free survival of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy.

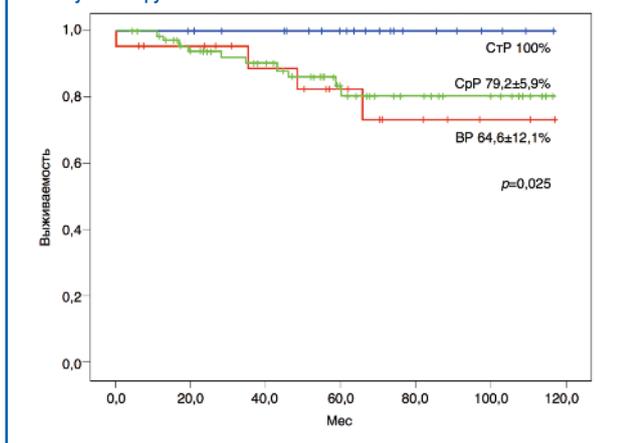
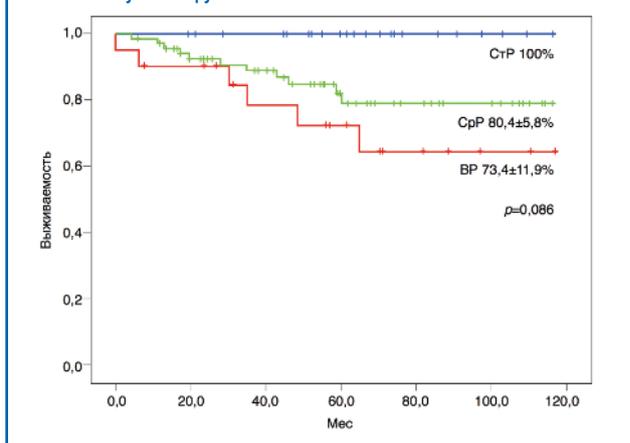


Рис. 6. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии.
Fig. 6. The relapse-free survival of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy.



имел МОБ 10% и более. В группе высокого риска уровень МОБ < 0,1% отмечался у 3 (33,4%) больных, от 0,1 до 10% – 6 (66,6%). В группе среднего риска 25 (39%) детей были с МОБ < 0,1%; 30 (46,9%) – от 0,1 до 10% и 9 (14,1%) пациентов имели МОБ 10% и более (табл. 1).

Всего 13 (11,5%) больных достигли МОБ-негативного статуса к 15-му дню лечения, у 100 (88,5%) пациентов определен статус МОБ-позитивный статус (рис. 3).

При оценке ответа на 15-й день терапии методом цитологического анализа пунктата КМ выявлено следующее: в группе стандартного риска ответ М1 зафиксирован у 36 (90%), у 4 (10%) – М2, М3-ответа не было. В группе среднего риска у 49 (75,4%) пациентов отмечен ответ М1, у 13 (20%) – М2 и у 3 (4,6%) – достигнут ответ М3. В группе высокого риска у 5 (45,5%) больных отмечен ответ М1, у 3 (27,3%) – М2 и 3 (27,3%) – М3 (табл. 2).

Цитологический и иммунологический ответ по КМ на 15-й день терапии представлены в табл. 3.

Следовательно, исходя из уровня МОБ нам удалось выявить 8 пациентов из группы стандартного риска с ответом М1 и уровнями МОБ от 0,1 до 10%, которые рестратифицированы в группу среднего риска. В группе среднего риска выделены 7 пациентов с ответом М2 и 1 больной с ответом М1, у которых уровень МОБ составлял 10% и более, эти 8 пациентов рестратифицированы в группу высокого риска (см. табл. 3).

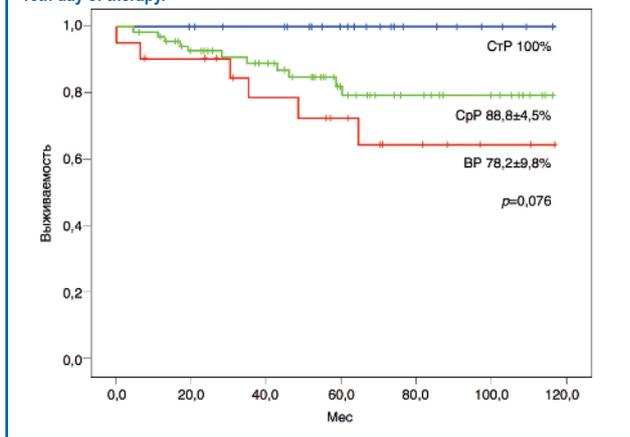
В результате больные на 15-й день терапии стратифицированы следующим образом: в группу стандартного риска вошли 25 (22%) пациентов, среднего риска – 70 (60%) и высокого риска – 21 (18%); рис. 4.

При анализе общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных с учетом их распределения по группам риска на 15-й день терапии оказалось, что БРВ, БСВ и ОВ для группы стандартного риска (СтР) составили 100%. Среди пациентов группы среднего риска (СрР) БСВ – 79,2±5,9% (медиана наблюдения 76,5±2,7 мес), БРВ – 80,4±5,8% (медиана наблюдения 78,2±2,3 мес); ОВ – 88,8±4,5% (медиана наблюдения 79,8±2,3 мес). У больных из группы высокого риска (ВР) 6-летняя БСВ – 64,6±12,1%, БРВ – 73,4±11,9%, ОВ – 78,2±9,8% (рис. 5–7).

Среди 117 пациентов, включенных в исследование, отмечено 13 (11,1%) случаев рецидива, из которых 1 (0,85%) очень ранний, 6 (5,12%) ранних и 6 (5,12%) поздних.

Отмечалось 11 (9,4%) летальных исходов, из которых 7 (5,9%) – смерть от прогрессирования ОЛЛ, 3 (2,6%) – инфекционные осложнения и 1 (0,85%) – вторая опухоль.

Рис. 7. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии.
Fig. 7. The overall survival of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy.



Закключение

Комплексный подход к стратификации больных ОЛЛ, основанный на морфоиммунологических данных КМ, позволяет оптимизировать выделение групп риска. Оценка МОБ, проводимая методом проточной цитометрии, дает возможность рестратификации больных на 15-й день лечения и выделения группы «истинно» стандартного риска, выживаемость которой достигла 100%. Все пациенты этой группы, получив менее токсичное лечение, соответственно, с меньшим количеством осложнений, живы без рецидива (время наблюдения – 55,04±2,8 мес). Так как малое число больных достигают МОБ-негативного статуса к 15-му дню терапии, предположительно, анализируя скорость и уровень снижения МОБ, в дальнейшем можно будет выделить группу «истинно» неблагоприятного риска, для которой необходимо значительное и раннее усиление терапии. Таким образом, определение МОБ при ОЛЛ позволяет более точно по сравнению с цитологическим методом охарактеризовать ответ на лечение и выбрать оптимальную по интенсивности тактику терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.

[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow, 2015 (in Russian).]

- Garcia-Manero G, Yang H, Kuang S-Q et al. Epigenetics of Acute Lymphocytic Leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46 (1): 24–32.
- Бойченко Э.Г., Румянцев Ю.В., Пономарева Н.И. и др. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и soall-st. Petersburg-92. *Онкогематология*. 2010; 2.
- Boichenko E.G., Rumiantseva Yu.V., Ponomareva N.I. et al. Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov khimioterapii ostrogo limfoblastnogo leukoza u detei po programmam ALL-MB-2002 i soall-st. Petersburg-92. *Onkogematologiya*. 2010; 2 (in Russian)]
- Dejean D, Krabn H, Giacomini M et al. Health Technology Assessment at Health Quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16 (16): 1–22.
- Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma* 2016; 63 (3): 456–61.
- Савва Н.Н., Красько О.В., Белевцев М.В. и др. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 (одnofакторный и многофакторный анализ). *Онкогематология*. 2009; 2. [Savva N.N., Kras'ko O.V., Belevtsev M.V. et al. Prognosticheskoe znachenie minimal'noi ostatochnoi bolezni dlia bezretsivnoi vyzhivaemosti detei s ostrym limfoblastnym leukozom na protokole OLL-MB-2002 (odnofaktornyi i mnogofaktornyi analiz). *Onkogematologiya*. 2009; 2 (in Russian)]
- Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113 (18): 4153–62.
- Brüggenmann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24 (3): 521–35.
- Schrapppe M, Valsecchi MG, Bartram CR et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011; 118 (8): 2077–84.
- Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad S et al. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia* 2008; 22 (5): 989–97.
- An F-Y, Zhang S-H, Kong L-J et al. Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Risk Stratification and Prognosis of Childhood B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2017; 25 (3): 729–35.
- Atarbaschi A, Mann G, Panzer-Grümayer R et al. Minimal Residual Disease Values Discriminate Between Low and High Relapse Risk in Children With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and an Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21: The Austrian and German Acute Lymphoblastic Leukemia Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-BFM) Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 3046–50.
- Pui C-H, Pei D, Coustan-Smith E et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 465–74.
- Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Курьяшина Н.А. Проточная цитометрия в онкогематологии. Ч. I. Основы и нововведения в диагностике острых лейкозов. *Клин. онкогематология*. 2012; 5 (1). [Tupitsyn N.N., Gritsova L.Yu., Kuryshina N.A. Protocbnaiia tsitometriia v onkogematologii. Ch. I. Osnovy i novovvedeniia v diagnostike ostryykh leukozov. *Klin. onkogematologiya*. 2012; 5 (1) (in Russian)]
- Bruggemann M. Standardized mrD monitoring in european all trials. *Ann Hematol* 2013; 92: S33–S36.
- Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2012; 19 (4): 313–8.
- Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы. *Журн. Гродненского государственного медицинского университета*. 2015; 3 (51). [Zukhovitskaia E.V., Fias' A.T. Ostrye limfoblastnye leukozy. *Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 3 (51) (in Russian)]
- Менткевич Г.Л., Майкова С.А. Лейкозы у детей. *Практическая медицина*. М., 2009. [Mentkevich G.L., Maiakova S.A. Leukemia in children. *Practical medicine*. Moscow, 2009 (in Russian)]
- Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P et al. Acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2012; 10 (7): 858–914.
- Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Пона А.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов Euroflow. *Клин. Онкогематология*. 2017; 10 (2): 158–68. [Beznos O.A., Gritsova L.Yu., Pona A.V. et al. Evaluation of Minimal Residual Disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia using euro flow approaches. *Clin Oncobematology*. 2017; 10 (2): 158–68 (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Шервашидзе Мери Алексеевна – науч. сотр. детского отделения химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: shervashidze85@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. детским отделением химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Батманова Наталья Андреевна – канд. мед. наук, врач детского отделения химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунологии гемопоэза централизованного клинико-лабораторного отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Серебрякова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач лаб. клинико-диагностической ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-4737>

Meri A. Shervashidze – Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: shervashidze85@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Natalia A. Batmanova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Irina N. Serebryakova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-4737>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019

Результаты хирургического лечения больных забрюшинной неорганный лейомиосаркомой

В.Е. Бугаев^{✉1}, М.П. Никулин¹, С.Н. Неред^{1,2}, Л.Н. Любченко^{1,3}, И.С. Стилиди^{1,2}

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

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

[✉]vladbugaev@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Лейомиосаркомы – высокоагрессивные опухоли и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Хирургический метод является основным методом лечения. С учетом редкости забрюшинных лейомиосарком литературные данные об отдаленных результатах хирургического лечения немногочисленны, также остается неясной прогностическая значимость таких факторов, как размеры опухоли, степень злокачественности и характер прогрессирования заболевания, что определяет актуальность проведения данного исследования.

Цель. Проанализировать результаты хирургического лечения больных забрюшинной лейомиосаркомой и выявить факторы, влияющие на безрецидивную и общую выживаемость.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами, которым выполнялось хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2003 по 2019 г. Изучены и проанализированы демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения, характер возникающего рецидива заболевания, оценено влияние клинко-морфологических факторов на безрецидивную и отдаленную выживаемость.

Результаты. Всего в исследовании были включены 64 больных первичной забрюшинной лейомиосаркомой, среди которых было 12 (18%) мужчин и 52 (82%) женщины. Средний размер опухоли составил 105±50 мм. В большинстве случаев (93,3%) операции были выполнены открытым доступом. Комбинированные операции выполнены в 62,5% случаев (n=40), резекция магистральных сосудов – в 17,2% случаев (n=11). Радикальная операция (R0) была выполнена в 54 (85,9%) случаях. Частота послеоперационных осложнений составила 39%, послеоперационная летальность – 0%. Адьювантная химиотерапия или лучевая терапия была проведена в 35% случаев (n=21) и 1,7% случаев (n=1) соответственно. Рецидив заболевания возник у 46 (71,9%) больных. Тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/появление отдаленных метастазов) не влиял значимо на показатели общей выживаемости (p=0,655). Медиана безрецидивной выживаемости в общей популяции больных составила 27 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10–43,9 мес). Трехлетняя и 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 43 и 21% соответственно. Медиана общей выживаемости – 79 мес (95% ДИ 49–108,9 мес). Трехлетняя и 5-летняя общая выживаемость составила 73 и 59% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости при опухолях 2 и 3-й степени злокачественности составила 49 и 18 мес соответственно (p=0,271), медиана общей выживаемости – 146 и 58 мес соответственно (p=0,018). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте радикальных операций в зависимости от локализации опухоли (p=0,804) или ее размеров (p=0,520). У пациентов, перенесших радикальную (R0) операцию, были получены более высокие показатели общей (p=0,028) и безрецидивной выживаемости (p<0,001). Проведение адьювантной терапии не влияло значимо на риск развития рецидива заболевания (p=0,976), тип прогрессирования заболевания (p=0,981) и общую выживаемость (p=0,284).

Выводы. Наиболее значимыми факторами прогноза у больных забрюшинной лейомиосаркомой являются степень злокачественности опухоли и радикальность выполненной операции. Размер опухоли в нашем исследовании не влиял на отдаленные результаты лечения и возможность выполнения радикальной операции.

Ключевые слова: лейомиосаркома, хирургическое лечение.

Для цитирования: Бугаев В.Е., Никулин М.П., Неред С.Н. и др. Результаты хирургического лечения больных забрюшинной неорганный лейомиосаркомой. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 27–34. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190701

Original Article

Long-term results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma

Vladislav E. Bugaev^{✉1}, Maxim P. Nikulin¹, Sergey N. Nered^{1,2}, Ludmila N. Lyubchenko^{1,3}, Ivan S. Stilidi^{1,2}

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

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

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]vladbugaev@mail.ru

Abstract

Relevance. Leiomyosarcomas is highly aggressive tumors with poor prognosis. Surgical resection is a standard treatment approach. However, data of long-term results of surgical treatment are lacking due to rarity of retroperitoneal form of leiomyosarcoma. Prognostic significance of tumor size, grade and recurrence type remains unclear as well.

Aim. To analyze results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma and to define prognostic factors which are associated with disease-free and overall survival.

Materials and methods. The study included patients with primary retroperitoneal leiomyosarcomas who have received surgical or combined treatment between January 2003 and April 2019 at Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. Short- and long-term clinical outcomes of surgical and combined treatment as well as recurrence rate, pattern of recurrence and morphological features were analyzed in order to define prognostic factors of disease-free and overall survival.

Results. The study included 64 patients with primary retroperitoneal leiomyosarcomas – 12 men (18%) and 52 women (82%). Median tumor size was 10.5±5.0 cm. Most of the operations (93.3%) were done by open approach. Combined resections were performed in 62.5% of cases (n=40), vascular resections – in 17.2% cases (n=11). Radical (R0) resections were performed in 54 cases (85.9%). Postoperative morbidity and mortality rate were 39% and 0% respectively. Adjuvant chemotherapy or radiotherapy received 21 (35%) patients and 1 (1.7%) patient respectively. 46 (71.9%) patients had a disease recurrence. Recurrence type (local recurrence/distant metastases) did not influence overall survival ($p=0.655$). Median disease-free survival was 27 months (95% CI 10–43.9). 3-year and 5-year disease-free survival was 43% and 21% respectively. Median overall survival was 79 months (95% CI 49–108.9). 3-year and 5-year overall survival was 73% and 59% respectively. Among patients grade 2 and grade 3 tumors median disease-free survival was 49 vs. 18 months ($p=0.271$), median overall survival – 146 vs. 58 months ($p=0.018$). There were no statistically significant differences in rate of radical resections among patients with different tumor location ($p=0.804$) or its size ($p=0.520$). Patients, who have undergone radical (R0) resection, had better overall ($p=0.028$) and disease-free survival ($p<0.001$). Adjuvant chemotherapy was not associated lower risk of disease recurrence ($p=0.976$), type of recurrence ($p=0.981$) and lower overall survival ($p=0.284$).

Conclusion. Tumor grade and radical resection are the most important prognostic factors in patients with retroperitoneal leiomyosarcoma. In our study, tumor size was not correlated with long-term results and possibility of radical resection.

Key words: leiomyosarcoma; surgical treatment.

For citation: Bugaev V.E., Nikulin M.P., Nered S.N. et al. Long-term results of surgical treatment of patients with retroperitoneal leiomyosarcoma. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 27–34. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190701

Введение

Лейомиосаркомы являются высокоагрессивными опухолями и характеризуются неблагоприятным прогнозом, обусловленным низкой чувствительностью к химиотерапии и высоким потенциалом к гематогенному метастазированию [1]. Основной причиной канцер-специфической летальности среди больных забрюшинными лейомиосаркомами являются отдаленные метастазы и развитие локального рецидива заболевания [2]. Радикальное удаление опухоли – основной метод лечения, позволяющий надеяться на полное излечение заболевания и длительный безрецидивный период [3–6]. Важнейшим фактором, определяющим прогноз заболевания, считается возможность выполнения радикальной (R0) резекции [7, 8]. В среднем после радикального удаления опухоли 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) варьирует в пределах 20–69%, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – в пределах 39–68% [2, 9, 10]. С учетом редкости забрюшинных лейомиосарком литературные данные отдаленных результатов хирургического лечения немногочисленны, также остается неясной прогностическая значимость таких факторов, как размеры опухоли, степень злокачественности и характер прогрессирования заболевания, что определяет актуальность проведения данного исследования.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения пациентов с забрюшинными неорганными лейомиосаркомами, которым выполнялось хирургическое или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2003 по 2019 г. Изучены и проанализированы демографические и клинические показатели, непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения, характер возникающего рецидива заболевания и его метастазирования. При анализе отдаленных результатов БРВ считался период от оперативного вмешательства до появления признаков рецидива опухоли, последнего наблюдения или смерти больного; ОВ считался период от оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 22.0); IBM, Чикаго, США. Описание количественных данных приводилось с вычислением среднего значения (M), стандартного отклонения (b), диапазона. Анализ выживаемости про-

водился по методике Каплана–Майера с использованием теста log-rank. Статистически значимым признавался результат при $p<0,05$. Определение клинико-морфологических факторов прогноза, влияющих на ОВ, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. Изначально был проведен однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов. На следующем этапе был проведен многофакторный анализ с включением факторов, имеющих достоверное влияние на ОВ. Далее проведен многомерный (многофакторный) регрессионный анализ по Кокс методом пошагового включения факторов, имеющих достоверное влияние на ОВ по результатам однофакторного анализа, на основании отношения правдоподобия (forward likelihood ratio), когда переменные включались в порядке убывания их объясняющей силы.

Результаты
Характеристика изучаемой группы больных

Всего в исследование были включены 64 больных, среди которых было 12 (18%) мужчин и 53 (82%) женщины. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 52±11 лет, минимум – 22 года, максимум – 86 лет. Пациентов с высокодифференцированной лейомиосаркомой G1 было 4 (6,3%), с умеренно дифференцированной лейомиосаркомой G2 – 26 (40,6%), с низкодифференцированной лейомиосаркомой G3 – 34 (53,1%). Медиана индекса пролиферативной активности Ki-67 составила 50% (стандартное отклонение – 22,6%, минимум – 15%, максимум – 97%).

Бессимптомное начало заболевания отмечено у 18 (28,1%) больных, в остальных случаях заболевание проявилось болевым синдромом, наличием пальпируемого образования в брюшной полости или отеком нижних конечностей. У 37 (56,9%) больных диагноз забрюшинной лейомиосаркомы был поставлен до операции путем выполнения core-биопсии под контролем ультразвукового исследования или открытой эксцизионной биопсии, которая, как правило, выполнялась в хирургических клиниках по месту жительства в тех случаях, когда опухоль изначально признавалась нерезектабельной. У 8 больных, которым также была выполнена толстоигольная биопсия на этапе обследования, морфологическое заключение было отличным от диагноза «лейомиосаркома». У 4 (6,3%) больных на момент первичного выявления заболевания также были выявлены метастазы в печени, в дальнейшем всем пациентам данной группы было

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли
Table 1. The distribution of patients depending on a primary tumor location

Локализация опухоли	Число пациентов	
	абс.	%
1-я зона (пространство между левым куполом диафрагмы, аортой и левой почечной артерией)	5	7,8
2-я зона (пространство между левой почечной артерией и левой подвздошной артерией с медиальной границей вдоль аорты)	24	37,5
3-я зона (пространство между подвздошными сосудами)	6	9,4
4-я зона (пространство между правой подвздошной артерией и правой почечной артерией)	13	20,3
5-я зона (пространство между правым куполом диафрагмы, правой почечной артерией и аортой)	0	0
6-я зона (корень брыжейки кишки)	6	9,4%
7-я зона (опухоли, прилегающие к нижней полой вене, или парааортально расположенные опухоли, не классифицируемые по другим критериям)	4	6,3
Нет данных	6	9,4
Общее количество	65	100

Рис. 1. Частота встречаемости опухолей различной локализации.
Fig. 1. The prevalence of various location tumors.

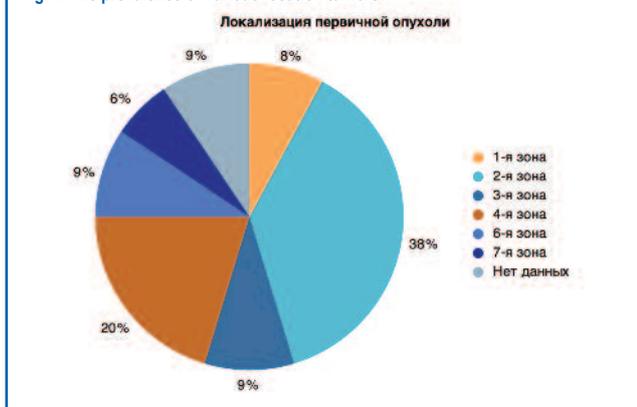


Рис. 4. Характер выполняемой операции в зависимости от размеров опухоли.
Fig. 4. The type of surgery which is carrying out depending on a tumor site.

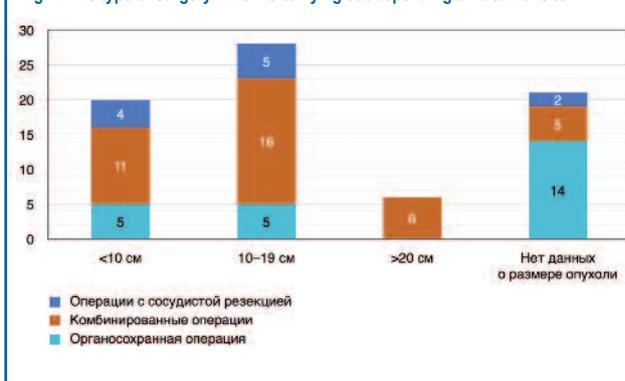


Рис. 2. Характер операций в зависимости от локализации опухоли.
Fig. 2. The type of surgery depending on a tumor location.

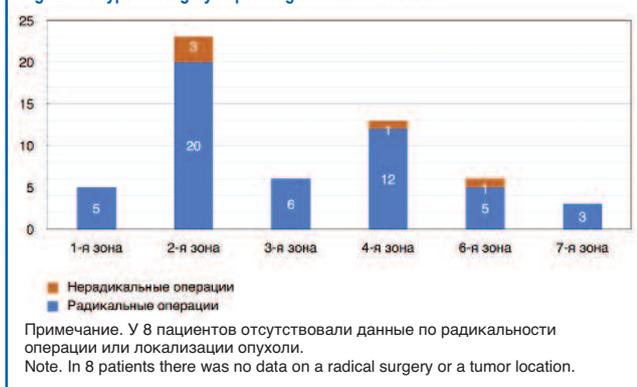


Рис. 5. Структура и частота послеоперационных осложнений.
Fig. 5. Postoperative complications structure and rate.



Рис. 3. Характер операций в зависимости от размера опухоли.
Fig. 3. The type of surgery depending on a tumor site.

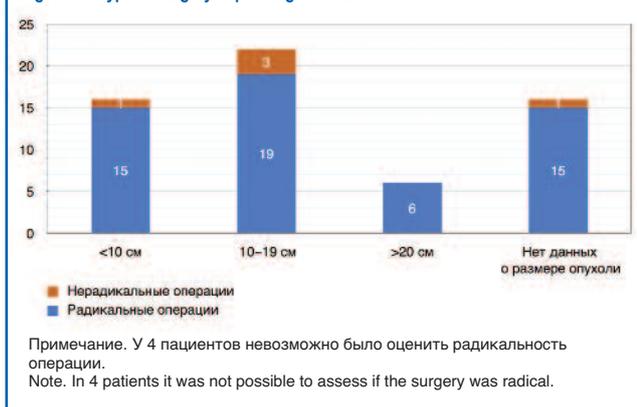


Рис. 6. Характер прогрессирования заболевания.
Fig. 6. The pattern of disease progression.

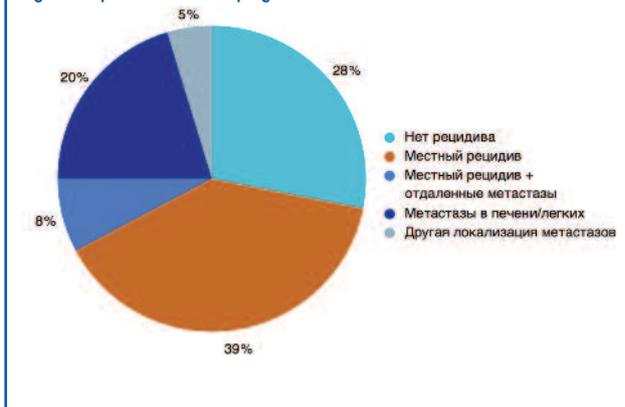


Рис. 7. Влияние адъювантной химиотерапии на ОБ и БРВ.
Fig. 7. The effect of adjuvant chemotherapy on overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS).

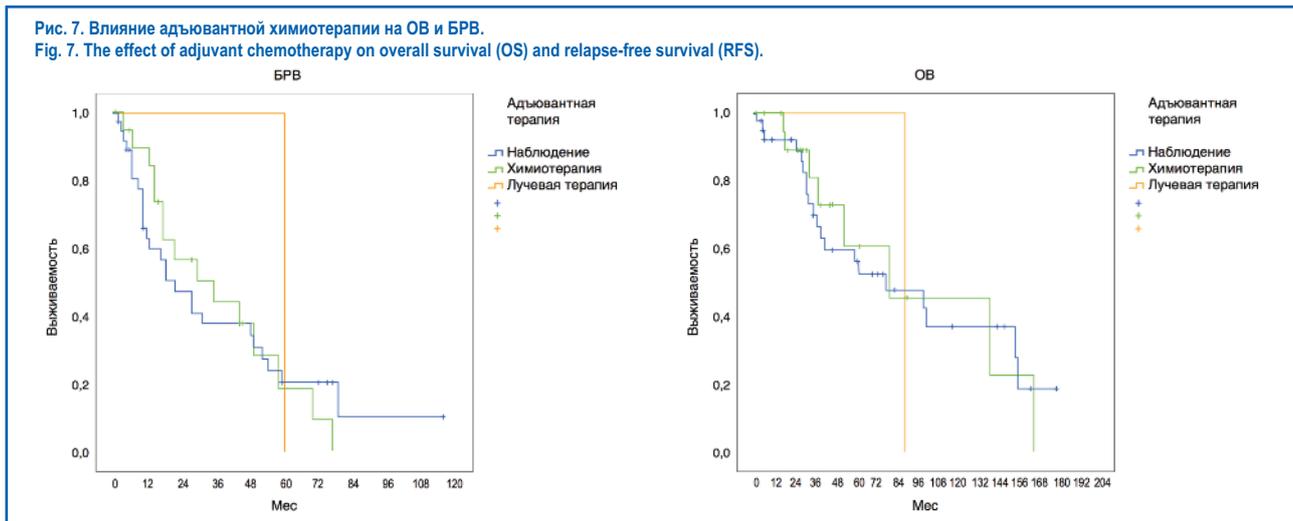
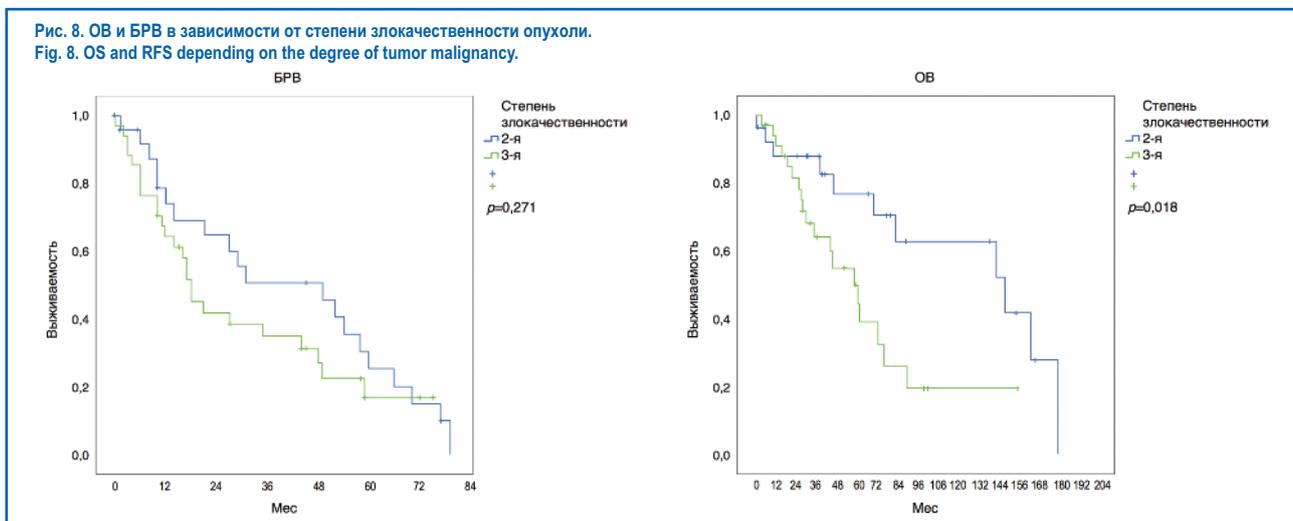


Рис. 8. ОБ и БРВ в зависимости от степени злокачественности опухоли.
Fig. 8. OS and RFS depending on the degree of tumor malignancy.



выполнено радикальное оперативное вмешательство в комбинации с резекцией пораженного сегмента печени.

Предоперационную терапию в различных вариантах (химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия) получили 9 (14,1%) больных, при этом у 5 больных отмечена стабилизация заболевания, у 3 больных – частичный регресс опухоли, у 1 больного – прогрессирование. Среди больных, оперированных по поводу первичной забрюшинной лейомиосаркомы, средний размер опухоли составил 105±50 мм.

При определении локализации забрюшинной опухоли мы использовали классификацию, предложенную В.В. Цвиркун в 2001 г., в которой предложено деление забрюшинного пространства на 5 зон [11]. Данная классификация была дополнена нами следующими критериями: 6-я зона – корень брыжейки кишки, 7-я зона – опухоли, прилегающие к нижней полой вене, или парааортально расположенные опухоли, неклассифицируемые по другим критериям. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в табл. 1 и на рис. 1.

Как мы видим, наиболее часто встречались опухоли, расположенные во 2-й зоне (парааортально между левой почечной артерией и левой общей подвздошной артерией, 38% случаев) и в 4-й зоне (парааортально между правой почечной артерией и правой общей подвздошной артерией, 20% случаев), частота встречаемости опухолей других локализаций составила менее 10%.

В большинстве случаев (93,3%) операции были выполнены открытым доступом, в 4 случаях удаление опухоли выполнено лапароскопическим доступом.

Из 64 больных, получивших хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, радикальная операция (R0) была выполнена в 55 (85,9%) случаях, нерадикальная (R1) –

в 5 (7,8%), у оставшихся 4 (6,3%) больных оценить радикальность операции не представлялось возможным. Характер операции в зависимости от локализации и размера опухоли представлен на рис. 1–3.

Обращает на себя внимание, что при операциях, выполненных нерадикально, опухоли располагались в корне брыжейки кишки или парааортально в квадранте между почечными и подвздошными сосудами. Помимо этого нерадикальные операции выполнялись как при опухолях менее 10 см, так и при опухолях большего размера. Малое число пациентов с опухолями более 20 см может объяснить отсутствие нерадикально проведенных операций в нашей когорте больных. Тем не менее нами не было выявлено статистически значимых различий в частоте радикальных операций в зависимости от локализации опухоли ($p=0,804$) или ее размеров ($p=0,520$).

Забрюшинная локализация опухоли, тесная взаимосвязь с другими органами и крупными сосудами, а также отсутствие выраженной капсулы приводят к тому, что нередко даже при относительно небольших опухолях отмечается инвазия (истинная или «ложная», вследствие перифокального воспаления) в окружающие органы и структуры, что вынуждает выполнять расширенные операции с резекцией смежных органов и магистральных сосудов для достижения радикальности операции. Комбинированные операции (с резекцией смежных органов, но без учета необходимости сосудистой резекции) выполнены в 62,5% случаев ($n=40$). Частота резекции и удаления различных органов была следующая: почка – в 17 (26,5%) случаях, ободочная кишка – 11 (17,2%), надпочечники – 7 (10,9%), матка с придатками – 7 (10,9%), поджелудочная железа – 5 (7,8%), селезенка – 3 (4,7%), мочевого пузыря – 3 (4,7%), желудок – 2, тонкая кишка – 2, желчный пузырь – 2.

Таблица 2. ОБ и БРВ в зависимости от степени злокачественности опухоли
Table 2. OS and RFS depending on the degree of tumor malignancy

	Grade	Медиана	Стандартная ошибка	95% ДИ		p (long-rank)
				нижняя граница	верхняя граница	
БРВ	2	49	16,7	16,3	81,7	0,271
	3	18	2,7	12,7	23,3	
ОБ	2	146	44,3	59,2	232,8	0,018
	3	58	10,5	37,3	78,7	

Рис. 9. ОБ и БРВ в зависимости от радикальности операции.
Fig. 9. OS and RFS depending on the surgery radicalism.

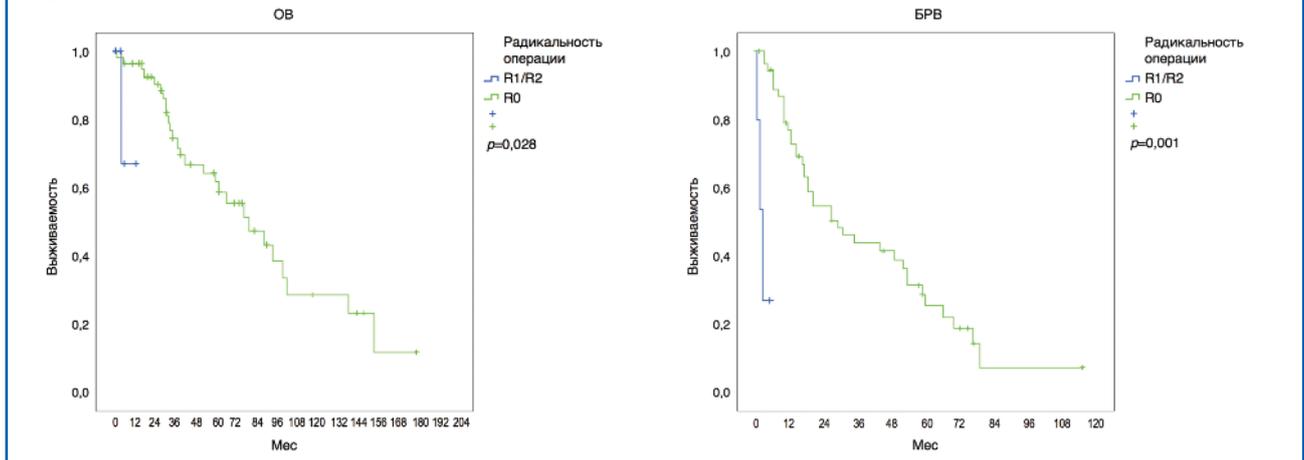
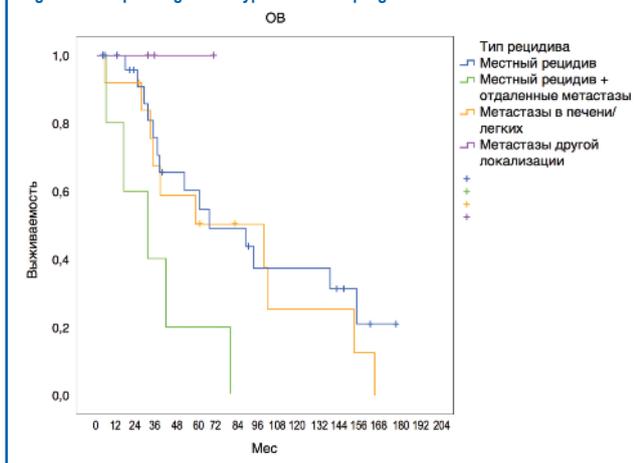


Рис. 10. ОБ в зависимости от типа прогрессирования заболевания.
Fig. 10. OS depending on the type of disease progression.



Резекция магистральных сосудов была выполнена в 17,2% случаев (n=11). Резекция подвздошных вен выполнена в 54,5% случаев (n=6), резекция и протезирование подвздошных артерий – в 36,3% случаев (n=4), циркулярная резекция и протезирование инфраренального сегмента нижней полой вены – в 18,1% случаев (n=2), резекция и протезирование почечной вены – в 9% случаев (n=1), краевая резекция воротной вены – в 9% случаев (n=1), краевая резекция брюшного отдела аорты – в 9% случаев (n=1). Характер выполняемой операции в зависимости от размеров опухоли представлен на рис. 4.

Как видно из таблицы, представленной в рис. 3, опухоли больших размеров (более 20 см) удавалось удалить радикально только при выполнении комбинированной операции с резекцией смежных органов. Основная доля операций при опухолях размерами от 10 до 19 см также носила комбинированный характер.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась по классификации Clavien-Dindo. Структура и частота послеоперационных осложнений представлена на рис. 5.

Частота послеоперационных осложнений составила 39%. Отметим, что чаще всего (12%) развивались осложнения, требующие повторных вмешательств под общей анестезией (осложнения группы 3b). Послеоперационная летальность составила 0%.

В большинстве случаев (63,3%, n=38) пациенты, перенесшие хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, оставались под динамическим наблюдением. Аджьювантная химиотерапия или лучевая терапия была проведена в 35% случаев (n=21) и 1,7% случаев (n=1) соответственно.

Рецидив заболевания возник у 46 (71,9%) больных. Характер прогрессирования заболевания представлен на рис. 6.

Как видно, наиболее часто развивался местный рецидив заболевания (39%), в 20% случаев – метастазы в печени или легких.

29 (69%, 29/46) больных были оперированы повторно в объеме удаления местного рецидива или отдаленных метастазов. В 82,8% случаев (n=24) удавалось выполнить радикальное (R0) хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение по поводу 2-го рецидива заболевания получили 11 пациентов, по поводу 3-го рецидива – 3 пациента, а у 1 пациента хирургическое лечение выполнялось 6 раз. Средний размер опухоли при операции по поводу 1-го рецидива заболевания составил 7 см (минимум – 1,5 см, максимум – 29 см). Девять (31%) больных были прооперированы по поводу отдаленных метастазов опухоли – 4 больным по поводу единичных метастазов в легких была выполнена атипичная резекция пораженного сегмента легкого, 2 больным по поводу метастазов в печени была выполнена резекция печени и радиочастотная абляция метастаза, еще 3 больным было выполнено иссечение метастазов другой локализации.

Проведение адьювантной терапии не влияло значительно на риск развития рецидива заболевания – $p=0,976$ (рис. 7), тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/отдаленные метастазы/мультифокальное прогрессирование) ($p=0,981$) и ОБ – $p=0,284$ (см. рис. 6). В свою очередь, у пациентов, получивших предоперационную терапию (химиотерапия или лучевая терапия), также не было выявлено статистически значимых различий в частоте рецидивов ($p=0,708$), типе прогрессирования заболевания – местный рецидив/отдаленные метастазы/мультифокальное прогрессирование ($p=0,668$) – и ОБ ($p=0,796$).

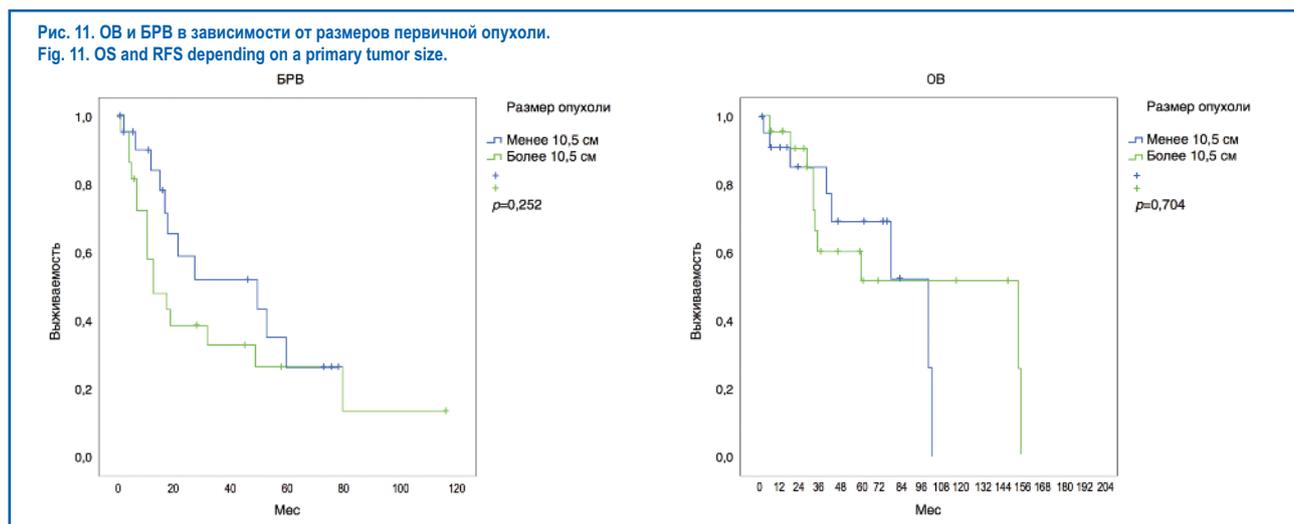
Таблица 3. Однофакторный анализ факторов прогноза
Table 3. Univariate analysis of prognosis factors

	p	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Возраст	0,009	1,035	1,008	1,061
Пол	0,091	0,467	0,193	1,128
Наличие симптомов	0,696	0,836	0,340	2,053
Размер опухоли более 10,5 см	0,706	0,826	0,305	2,231
Степень злокачественности (Grade 3 по сравнению с Grade 2)	0,023	2,608	1,144	5,945
Индекс Ki-67	0,462	1,014	0,977	1,052
Проведение адъювантной терапии	0,251	1,886	0,638	5,580
Радикальная операция (R0)	0,028	0,108	0,010	1,216
Комбинированная операция	0,274	1,535	0,713	3,305
Операция с сосудистой резекцией	0,103	2,138	0,857	5,331
Проведение адъювантной терапии	0,986	0,994	0,496	1,992

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа
Table 4. Data of multivariate analysis

	p	Отношение рисков	ДИ 95,0%	
			нижняя граница	верхняя граница
Радикальная операция (R0)	0,000	0,020	0,003	0,112
Степень злокачественности (Grade 3 по сравнению с Grade 2)	0,023	2,809	1,154	6,836

Рис. 11. ОБ и БРВ в зависимости от размеров первичной опухоли.
Fig. 11. OS and RFS depending on a primary tumor size.



ОБ и БРВ

Медиана БРВ в общей популяции больных составила 27 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10–43,9). Трехлетняя и 5-летняя БРВ составила 43 и 21% соответственно. Медиана ОБ – 79 мес (95% ДИ 49–108,9). Трехлетняя и 5-летняя ОБ составила 73 и 59% соответственно.

В зависимости от степени злокачественности опухоли показатели ОБ и БРВ были следующими: медиана БРВ при опухолях 2 и 3-й степени злокачественности составила – 49 и 18 мес соответственно ($p=0,271$), медиана ОБ – 146 и 58 мес соответственно ($p=0,018$); рис. 8; табл. 2. Следует отметить, что из анализа выживаемости в зависимости от степени злокачественности были исключены пациенты с опухолями G1 ввиду малого числа таких пациентов ($n=4$).

При сравнении результатов лечения больных, перенесших радикальные (R0) или нерадикальные (R1/R2) операции, были получены статистически значимые различия в показателях ОБ ($p=0,028$) и БРВ ($p<0,001$); рис. 9.

Тип прогрессирования заболевания (местный рецидив/появление отдаленных метастазов) не влиял значимо (рис. 10) на показатели ОБ больных ($p=0,655$).

Также было проанализировано влияние размеров первичной опухоли на показатели ОБ и БРВ. Разделение больных на подгруппы проводилось по двум принципам:

- 1) размеры опухоли более или менее 10,5 см (что соответствовало медиане размеров опухоли в исследуемой популяции больных);
- 2) размеры опухоли менее 10 см, в пределах 10–19 см или 20 см и более.

При сравнении больных, имеющих опухоль размером более или менее 10,5 см медиана БРВ составила 12 и 49 мес, однако данные различия не были статистически значимыми ($p=0,252$). Статистически значимых различий также не было выявлено при оценке ОБ (медиана – 99 мес и 153 мес, $p=0,704$); рис. 11.

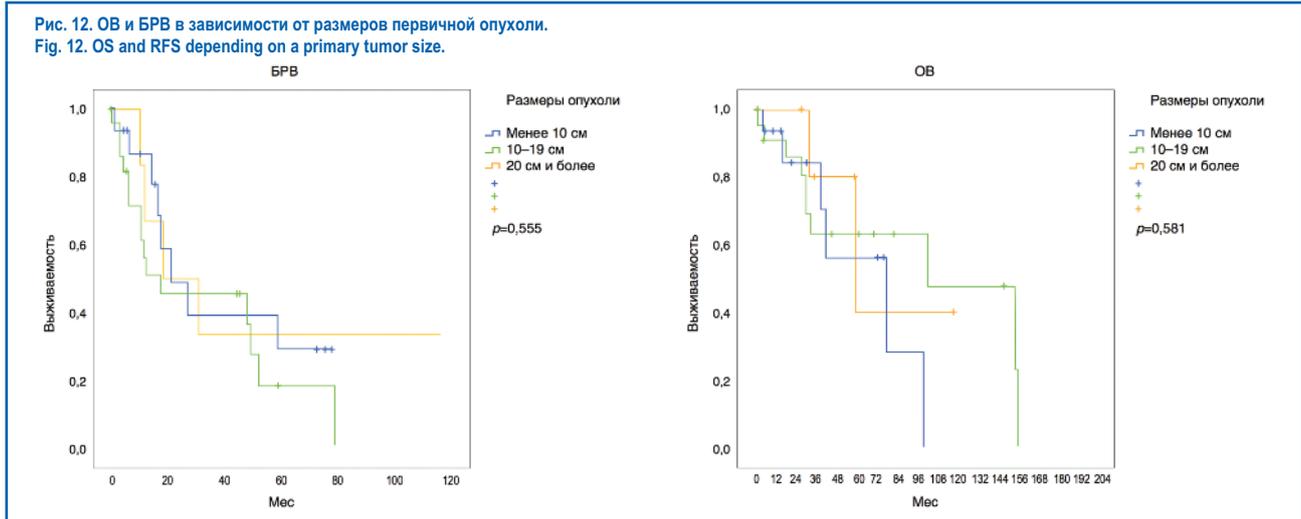
Также не было выявлено статистически значимых различий в ОБ ($p=0,581$) и БРВ ($p=0,555$) при анализе пациентов, имеющих опухоль размерами менее 10 см, в пределах 10–19 см или 20 см и более (рис. 12).

Однофакторный и многофакторный анализ

Определение клинко-морфологических факторов прогноза, влияющих на ОБ, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. Факторы, включенные в регрессионный анализ, были следующими:

- Пол.
- Возраст.
- Наличие или отсутствие жалоб на момент постановки диагноза.

Рис. 12. ОБ и БРВ в зависимости от размеров первичной опухоли.
Fig. 12. OS and RFS depending on a primary tumor size.



- Размеры опухоли более или менее 10,5 см.
- Степень дифференцировки опухоли – grade 2/grade 3 (опухоли grade 1 исключены из анализа ввиду малого количества наблюдений).
- Индекс Ki-67.
- Проведение предоперационной терапии (химиотерапия и/или лучевая терапия): да (1), нет (0).
- Радикальность операции: R0, в том числе условно, или R1/R2.
- Комбинированный характер операции: да (1), нет (0).
- Выполнение сосудистой резекции: да (1), нет (0).
- Проведение адъювантной химиотерапии: да (1), нет (0).

Изначально был проведен однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов, указанных выше. Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков по Кокс представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, достоверное прогностическое значение имели только фактор радикально выполненной операции и степень злокачественности опухоли. Помимо этого, риск повышен при выполнении комбинированных вмешательств, в том числе с сосудистой резекцией, однако статистически достоверных различий не получено.

На следующем этапе был проведен многофакторный анализ с включением факторов, имеющих достоверное влияние на ОБ. При многофакторном анализе было подтверждено достоверное влияние на ОБ радикального характера операции ($p < 0,001$) и степени злокачественности опухоли ($p = 0,023$); табл. 4.

Обсуждение

Забрюшинные неорганные саркомы представляют собой гетерогенную группу опухолей различной гистологической структуры, самые частые из которых – липосаркома и лейомиосаркома [8]. Наиболее часто забрюшинные лейомиосаркомы возникают в возрасте от 54 до 65 лет, в структуре заболеваемости преобладают женщины [12]. Основной причиной канцер-специфической летальности среди больных с забрюшинными лейомиосаркомками являются отдаленные метастазы и развитие локального рецидива заболевания [2]. В среднем после радикального удаления опухоли 5-летняя БРВ варьирует в пределах 20–69%, а 5-летняя ОБ – в пределах 39–68% [2, 9, 10].

Как было сказано ранее, лейомиосаркомы обладают высокой склонностью к гематогенному метастазированию [2]. В нашем исследовании у 33% больных после первичной операции было отмечено прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов, большую долю из которых составляли метастазы в печени или легких. Влияние характера прогрессирования на отдаленные результаты лечения является малоизученным вопросом. Нами не было получено данных о статистически достоверной разнице в показателях ОБ в зависимости от характера прогрессирования.

Стандартом лечения при забрюшинных лейомиосаркомках является хирургическое лечение [13], направленное на выполнение радикальной (R0) резекции [7, 8]. Результаты нашего исследования подтверждают, что именно радикальный характер операции является одним из важнейших факторов, определяющих возможность достижения высоких показателей БРВ и ОБ. Важным результатом нашего исследования является подтверждение отсутствия различий в возможности выполнения радикальной операции при опухолях различного размера и локализации. Помимо этого, учитывая полученные данные об отсутствии различий в ОБ и БРВ среди больных с различными размерами опухоли, можно сделать вывод, что большие размеры опухоли или «трудная» локализация не должны сами по себе являться противопоказаниями к хирургическому лечению, если опыт хирургической бригады и анестезиологическое пособие могут позволить выполнить операцию в радикальном объеме.

В нашей когорте больных наиболее часто удаляемыми органами были почки (26,5%), ободочная кишка (17,2%), надпочечники (10,9%) и матка с придатками (10,9%). Частота резекции данных органов схожа с таковой при выполнении комбинированных операций по поводу забрюшинных липосарком. Тем не менее стоит отметить, что при выполнении операций по поводу забрюшинных липосарком частота нефрэктомии может достигать 71% [14], что обусловлено частым возникновением липосаркомы из паранефральной клетчатки.

Степень злокачественности опухоли по системе FNCLCC также является независимым фактором прогноза, определяющим ОБ и выживаемость без прогрессирования [15], что также было подтверждено многофакторным анализом [16]. В нашем исследовании была получена статистически значимая разница в ОБ при сравнении больных со 2-й и 3-й степенью злокачественности, что соответствует данным литературы.

Проведение неадъювантной химиотерапии или адъювантной химиотерапии после радикально выполненной операции у больных с забрюшинными неорганическими лейомиосаркомками не считается стандартным подходом [17], поскольку данные крупных рандомизированных исследований на этот счет противоречивы [18, 19]. В исследуемой нами когорте больных адъювантная химиотерапия или лучевая терапия была проведена в 35 и 1,7% случаев соответственно. Результаты нашего исследования также не выявили статистически значимой разницы в показателях ОБ и БРВ между пациентами, получавшими или не получавшими адъювантную терапию.

Выводы

Наиболее значимыми факторами прогноза у больных с забрюшинной лейомиосаркомкой являются степень злокачественности опухоли и радикальность выполненной операции. Размеры опухоли не влияют на отдаленные результаты лечения и возможность выполнения радикальной операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Weiss SW. Smooth muscle tumors of soft tissue. *Adv Anat Patbol* 2002; 9 (6): 351–9.
- Tan MCB et al. Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* 2016; 263.
- Lebnert T et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35.
- Gronchi A et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (1): 24–30.
- Bonvalot S et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6).
- Gronchi A et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low-to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 (4): 1067–73.
- Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. Retroperitoneal tumours: review of management. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93 (4): 275–80.
- Strauss DC et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010; 97 (5): 698–706.
- Stoeckle E et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: A multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92 (2): 359–68.
- Klooster B et al. Is long-term survival possible after margin-positive resection of retroperitoneal sarcoma (RPS)? *J Surg Oncol* 2016.
- Цевиркун В.В. Диагностика и лечение забрюшинных неорганных опухолей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. [Tsvirkun V.V. Diagnostika i lechenie zabriusbinnykh neorgannykh opukbolei. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2001 (in Russian).]
- Mullinax JE, Zager JS, Gonzalez RJ. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control* 2011; 18 (3): 177–87.
- Ahlen J et al. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3531–40.
- Стилиди И.С., Никулин М.П., Неред С.Н. и др. Комбинированные операции при забрюшинных липосаркоммах. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2013; 6: 20–5. [Stilidi I.S., Nikulin M.P., Nered S.N. et al. Kombinirovannye operatsii pri zabriusbinnykh liposarkomakh. Kbirurgiya. Zhurn. im. N.I. Pirogova. 2013; 6: 20–5. (in Russian).]
- Nathan H et al. Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: A population-based analysis and critical appraisal of the AJCC Staging system. *Ann Surg* 2009; 250: 970–6.
- Li Q et al. Prognostic factors in patients with recurrent or metastatic retroperitoneal leiomyosarcoma. *Futur Oncol* 2015; 11 (12): 1759–66.
- Mebren M Von et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* 2018; 6 (5): 536–63.
- Pervaiz N et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–81.
- Le Cesne A et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: Pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014.

Информация об авторах / Information about the authors

Бугаев Владислав Евгеньевич – аспирант хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vladbugaev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>; eLibrary SPIN: 7913-4919

Никулин Максим Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: maximpetrovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>; eLibrary SPIN: 9455-5566

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отделения №6 абдоминальной онкологии торакоабдоминального отд. НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: nered@mail.ru; eLibrary SPIN: 4588-3230

Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», зав. лаб. клинической онкогенетики отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: clingen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9589-9057

Стилиди Иван Сократович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: istilidi@front.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; eLibrary SPIN: 9622-7106

Vladislav E. Bugaev – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vladbugaev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>; eLibrary SPIN: 7913-4919

Maxim P. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: maximpetrovich@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>; eLibrary SPIN: 9455-5566

Sergey N. Nered – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nered@mail.ru; eLibrary SPIN: 4588-3230

Ludmila N. Lyubchenko – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: clingen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9589-9057

Ivan S. Stilidi – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: istilidi@front.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; eLibrary SPIN: 9622-7106

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019

Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине

А.Е. Шестопалов^{✉1-3}, А.В. Дмитриев⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

³Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма, Москва, Россия;

⁴Региональная Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания, Санкт-Петербург, Россия

✉ashest@yandex.ru

Аннотация

Выполнен аналитический обзор применения перорального энтерального питания (ПЭП, или сипинг) в качестве адъювантной терапии и нутритивно-метаболической поддержки при различных заболеваниях и патологических состояниях. Сипинговые смеси в жидкой и порошкообразной форме получают в настоящее время все большее распространение за счет своих физиологичности и эффективности в поддержании нутритивного статуса и устранения нутритивной недостаточности у пациентов в самых разных областях медицины: онкологии, заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях (хроническая обструктивная болезнь легких) и ряде других. Эти смеси содержат протеины, жиры, углеводы (макронутриенты), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, а также витамины и микроэлементы. Сипинг является дополнением к регулярной диете и выполняется в промежутках между приемами пищи. Наиболее распространенная схема сипинга – прием жидких форм в объемах 200–300 мл на прием 2–3 раза в день. Режимы сочетания регулярного рациона питания и ПЭП должны обеспечивать целевые показатели потребления энергии и белка: 25–30 ккал/кг в день и 1,4–1,8 г протеина на 1 кг массы тела в день. В наиболее тяжелых случаях потребление белка может быть увеличено. Соотношение калорий по отдельным нутриентам в общем потреблении энергии: белки/жиры/углеводы – 20/30/50%. Сипинг улучшает клинические и финансовые показатели в клинике и условиях амбулаторного лечения: укорачивает время пребывания в клинике; снижает количество инфекционных и неинфекционных осложнений, частоту повторных госпитализаций; затраты на лечение; улучшает качество жизни. ПЭП прописано в рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма и во многих национальных рекомендациях, посвященных энтеральной нутритивной поддержке.

Ключевые слова: сипинг, пероральное энтеральное питание, нутритивный статус, нутритивная недостаточность, нутритивно-метаболическая поддержка, онкология, перелом шейки бедра, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 35–44. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190702

Review

Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine

Aleksandr E. Shestopalov^{✉1-3}, Aleksandr V. Dmitriev⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia;

³Russian Society of Clinical Nutrition and Metabolism, Moscow, Russia;

⁴Regional Northwest Parenteral and Enteral Nutrition Association, Saint Petersburg, Russia

✉ashest@yandex.ru

Abstract

The article provides an analytical review of the use of oral enteral nutrition (OEN, or sip feeding) as an adjuvant therapy and nutritional and metabolic support in various diseases and pathological conditions. Liquid and powdery sip feeds are currently becoming increasingly widespread due to their physiological nature and effectiveness in maintaining a nutritional status and eliminating nutritional deficiency in patients from different fields of medicine: oncology, musculoskeletal disorders, cardiovascular and pulmonary diseases (chronic obstructive pulmonary disease) and others. These sip mixtures contain proteins, fats, carbohydrates (macronutrients), omega-3 polyunsaturated fatty acids, as well as vitamins and minerals. Sip feeding is a supplement to a regular diet and is given between meals. The most prevalent sip feeding scheme is taking liquid forms of sip feeds in volumes of 200–300 ml 2–3 times a day. Regimes which combine a regular diet and OEN should provide target indicators of energy and protein consumption: 25–30 kcal/kg per day and 1.4–1.8 g of protein per 1 kg of body weight per day. In extremely severe cases, protein intake may be increased. Calorie ratio for individual nutrients in total energy consumption: proteins/fats/carbohydrates – 20/30/50%. Sip feeding improves clinical and financial outcomes in inpatient and outpatient practice: shortens the time of staying in the clinic; reduces the number of infectious and non-infectious complications, the rate of repeated hospitalizations; treatment costs; improves the quality of life. OEN is recommended by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism guidelines and by many national guidelines on enteral nutritional support.

Key words: sip feeding, oral enteral nutrition, nutritional status, nutritional deficiency, nutritional and metabolic support, oncology, femoral neck fracture, cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Shestopalov A.E., Dmitriev A.V. Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 35–44. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190702

Введение

Сипинг (от англ. sip feeding), или пероральное энтеральное питание (ПЭП), – прием специальных сбалансированных питательных смесей, содержащих протеины, жиры, углеводы (макронутриенты), а также витамины и микроэлементы (микронутриенты), очень маленькими глотками (или через трубочку) медленно (по 100–200 мл/ч).

Показанием для назначения пациентам сипинга является нутритивная недостаточность (НН) или риск ее развития. Сипинг применяется как дополнение к неэффективному диетическому питанию при ряде состояний, включая: ограничение в приеме твердой пищи в посттравматический, послеоперационный периоды; неполную проходимость пищевода, желудка и тонкой кишки; переломы челюстей; выраженный катаболизм, истощение, саркопению и кахексию (тяжелая и сочетанная травма, обширные и глубокие ожоги, длительные и тяжело протекающие инфекции, в том числе сепсис, онкологические заболевания, почечная, печеночная, дыхательная или сердечная недостаточность); переход от зондового энтерального питания к обычному диетическому питанию через рот.

Противопоказания для сипинга: тяжелые нарушения сознания (кома, сопор); полная непроходимость пищевода, желудка или кишечника; непрекращающаяся рвота; перфорация или кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); острый панкреатит; ишемия кишечника; псевдомембранозный колит; высокие кишечно-кожные свищи.

Применение сипинга получило в настоящее время широкое распространение за счет физиологичности, эффективности в поддержании нутритивного статуса (НС) и возможности устранения НН. Наиболее масштабное исследование эффективности ПЭП в общей популяции госпитализированных пациентов провели Т. Philipson и соавт. (2013 г.) [1]. Они выполнили ретроспективный регрессионный анализ (2000–2010 гг.) результатов госпитализаций 44 млн пациентов с любым диагнозом в возрасте старше 18 лет и сравнили клинические результаты курсового применения ПЭП в сочетании с регулярной больничной диетой с таковыми без использования ПЭП. Сипинг использовался в 1,6% случаев. Анализ показал, что пациенты, получавшие препараты сипинга, находились в стационаре в среднем на 2,3 дня меньше (без ПЭП – 10,9 дня, с ПЭП – 8,6 дня), стоимость лечения уменьшалась на 21,46%, риск повторной госпитализации снижался на 6,7%.

Весьма обширное ретроспективное когортное исследование всех возрастных групп госпитализированных пациентов (от 18 лет и старше, n=153 161) по влиянию ПЭП на частоту повторных госпитализаций выполнено G. Mullin и соавт. (2019 г.) в Академическом медицинском центре (США) [2]. Критериями оценки эффективности ПЭП были длительность пребывания в стационаре и частота повторных внеплановых госпитализаций за 30-дневный срок после выписки. Проводился предварительный скрининг пациентов на наличие НН (5,7% – 8713 пациентов). Для выявления взаимосвязей между ПЭП и клиническими результатами ис-

пользовалась регрессионная модель с учетом возраста, пола и выраженности клинических проявлений заболевания. Данные пациентов, получавших сипинг, сравнивались с данными пациентов, находящихся на стандартной диете. Показано, что пациенты, получавшие ПЭП, на 38,8% реже нуждаются в повторной внеплановой госпитализации в течение 30 дней после выписки. Время пребывания в стационаре снижалось в среднем на 10,2% (онкология) и 16,6% (отделение реанимации и интенсивной терапии), причем этот показатель был тем выше, чем короче период между госпитализацией и началом ПЭП. Несмотря на явный положительный эффект, авторы отмечают слишком малый процент назначения ПЭП на практике.

ПЭП имеет свои особенности в зависимости от характера и стадии заболевания, НС пациента и ряда других факторов.

Онкологические заболевания

НН, связанная с онкологическими заболеваниями, развивается достаточно часто и встречается в 30–90% случаев в зависимости от типа опухоли, стадии развития процесса, локализации, схемы лечения и т.д. (X. Hebuterne и соавт., 2014; E. Guan и соавт., 2017) [3, 4]. Злокачественный процесс вызывает метаболические нарушения, приводящие к появлению тошноты, рвоты, анорексии и болям, что снижает потребление пищи. НН также вызывается применением противоопухолевых препаратов, оказывающих общетоксическое и локальное (ЖКТ) действие. Дополнительный вклад вносит физический и эмоциональный стресс. Эти факторы приводят к снижению массы тела, особенно мышечной массы (E. Van Cutsem и соавт., 2005) [5].

Учитывая актуальность проблемы НН при онкологических заболеваниях и растущую доказательную базу ее отрицательного влияния на лечение, прогноз, выживаемость, в 2017 г. Европейское общество клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) опубликовало клинические рекомендации, посвященные вопросам питания как части лечебного процесса у онкологических пациентов (J. Arends и соавт., 2017) [6]. Группа экспертов ESPEN исследовали причины и последствия НН при раке, проанализировали доступные на сегодняшний день методы ее коррекции, выработали алгоритмы практического применения нутриционной терапии (поддержки) в реабилитационном процессе. Сходные рекомендации для амбулаторных пациентов создала Академия питания и диетологии – Academy of Nutrition and Dietetics, AND (K. Thompson и соавт., 2017) [7].

Эпидемиологические данные о превалировании НН у онкологических пациентов

Онкологические пациенты в большей степени, чем другие заболеваниями, склонны к недостаточности питания (A. Ryan и соавт., 2016) [8]. Такое заключение подтверждается результатами исследований во многих странах (табл. 1). Пациенты с опухолями ЖКТ, головы и шеи, печени и легких имеют наибольший риск НН (W. Dewys и соавт.,

Таблица 1. Частота выявленной НН у пациентов онкологического профиля, находящихся в стационаре (J. Arends и соавт., 2017), ESPEN 2017 [6]
Table 1. The rate of nutritional deficiency revealed in oncological patients in the hospital (J. Arends et al., 2017), ESPEN 2017 [6]

Исследование, страна	Тип онкозаболевания	Частота НН
A. Attar и соавт., 2012, Франция [14]	Верхний отдел ЖКТ	52% пациентов на ХТ
M. Planas и соавт., 2016, Испания [15]	Множественные типы	34% госпитализированных, 36% при выписке
Y. Fukuda и соавт., 2015, Япония [16]	Опухоли желудка	19% госпитализированных
S. Maasberg и соавт., 2017, Германия [17]	Нейроэндокринные опухоли	25% риск НН
F. Silva и соавт., 2015, Бразилия [11]	Множественные типы	71% (35% – средняя степень, 36% – выраженная)
X. Hebuterne и соавт., 2014, Франция [3]	Множественные типы	Более 39%
A. Aaldriks и соавт., 2013, Голландия [13]	Колоректальный рак	39% старше 70 лет до ХТ
K. Freijer и соавт., 2013, Голландия [12]	Множественные типы	30% у пациентов от 18 до 60 лет
M. Pressoir и соавт., 2010, Франция [18]	Множественные типы	31%, 12% – с выраженной НН
G. Wie и соавт., 2010, Корея [10]	Множественные типы	61%

1980; G. Wie и соавт., 2010; X. Hebuterne и соавт., 2014; F. Silva и соавт., 2015) [3, 9–11]. НН превалирует у пожилых лиц по сравнению с молодыми и, что неудивительно, чаще встречается на поздних стадиях болезни, чем на ранних (K. Freijer и соавт., 2013; A. Aaldriks и соавт., 2013) [12, 13]. В среднем принято считать, что НН встречается у 50% пациентов с онкологическими заболеваниями.

Потеря мышечной массы у онкологических пациентов происходит за счет двух процессов: саркопении (снижение синтеза мышечных протеинов в результате активации сигнальных путей) и/или кахексии (цитокинопосредованная дегенерация мышечных волокон обоих типов). Эпидемиологические данные показывают превалирование саркопении у 15–50% пациентов, кахексии – у 25–80% (S. Peterson и соавт., 2017) [19].

Клинико-экономические показатели влияния НН на лечение онкологических пациентов

Перечень основных работ в данном направлении представлен в табл. 2.

С клинической точки зрения негативное влияние НН можно охарактеризовать следующими показателями: потеря массы тела и мышечной массы (L. Martin и соавт., 2015) [21], снижение иммунитета и повышение частоты инфекционных осложнений (M. Pressoir и соавт., 2010; Y. Fukuda и соавт., 2015) [16, 18], психосоциальный стресс (A. Farhangfar и соавт., 2014) [22], снижение качества жизни – КЖ (N. Gellrich и соавт., 2015) [20], увеличение токсических проявлений химиотерапии – ХТ (A. Aaldriks и соавт., 2013) [13] и повышение летальности (M. Pressoir и соавт., 2010; L. Martin и соавт., 2015; S. Maasberg и соавт., 2017) [17, 18, 21]. С позиции системы здравоохранения НН повышает общие затраты на лечение и увеличивает время пребывания пациента в клинике по сравнению с онкологическими пациентами без НН. Например, в Голландии НН у онкологических пациентов на 1/7 повышает общие расходы на лечение (K. Freijer и соавт., 2013) [12].

Диета у онкологических пациентов с наличием нутритивного риска включает фиксированный суточный рацион питания (завтрак, обед и ужин) и фортифицированную (функциональную) пищу в виде перекусов, а также применение сипинга. В России в качестве дополнительного питания широко применяется Суппортан напиток (компания «Фрезениус Каби»), который специально разработан с учетом потребностей пациентов с онкологическими заболеваниями. Суппортан напиток содержит 20 г белка и 300 ккал в одном флаконе 200 мл, а также обогащен рыбьим жиром и витамином D. J. Lee и соавт. (2016 г.) показали, что суточный ра-

цион питания с включением ПЭП дает лучший клинический результат, чем рацион питания без ПЭП: растут масса тела, индекс массы тела (ИМТ), улучшается самооценка физического и эмоционального состояния пациентов (по шкале PG-SGA) [23].

За последние 10 лет выполнено целый ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности сипинга при НН, вызванной онкологическими заболеваниями (B. Van der Meij и соавт., 2011; C. Baldwin и соавт., 2012; A. Ries и соавт., 2012) [24–26]. Исследования касались отдельных групп пациентов с разными онкологическими заболеваниями и наличием НН или риска ее развития. Методология заключалась в использовании консультирования диетолога и/или высокоэнергетических препаратов сипинга, обогащенных белком и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами – ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая).

C. Baldwin и соавт. (2012 г.) исследовали эффективность ПЭП у онкологических пациентов с НН или риском ее развития в отношении основных клинических показателей и КЖ [25]. Проанализированы базы данных MEDLINE, EMBASE и CINAHL (до февраля 2010 г.) с целью выявления РКИ по данной тематике и сравнения результатов у пациентов с ПЭП и без него. В соответствии с критериями поиска выбрано 13 РКИ с включением 1414 участников. Применение ПЭП статистически значимо способствовало увеличению массы тела (+1,86 кг – в контрольной группе и +3,47 – в группе с ПЭП) и потреблению энергии (+432 ккал и +693 ккал соответственно) по сравнению с использованием обычной диеты. Под влиянием ПЭП улучшались некоторые аспекты КЖ (физическое и эмоциональное самочувствие, аппетит), но общая летальность не изменялась. Авторы сделали заключение о целесообразности использования ПЭП для повышения КЖ пациентов с онкологическими заболеваниями.

B. Van der Meij и соавт. (2011 г.) выполнили систематический обзор влияния ПЭП на клинические результаты лечения онкологических пациентов и показали, что дополнение питания омега-3-ПНЖК поддерживает массу тела пациентов, КЖ улучшает послеоперационные результаты лечения [24].

Отдельной темой исследований являются онкологические пациенты, находящиеся на ХТ и лучевой терапии (ЛТ). P. de Aguiar и соавт. (2015 г.) суммировали результаты отдельных РКИ по данной тематике, где использовались ПЭП с омега-3-ПНЖК в составе [27]. Систематический обзор включил 157 публикаций, из которых в соответствии с Oxford Quality Scale и Cochrane Concealment Assessment отобрано 10 публикаций, в которых фигурировали такие показатели,

Таблица 2. Влияние НН на клинические показатели и финансовые затраты при лечении пациентов онкологического профиля (J. Arends и соавт., 2017), ESPEN 2017 [6]
Table 2. The effect of nutritional deficiency on clinical outcomes and financial costs during the treatment of cancer patients (J. Arends et al., 2017), ESPEN 2017 [6]

Исследование, страна	Тип онкозаболевания	Влияние НН
M. Planas и соавт., 2016, Испания [15]	Множественные типы	Возрастание времени пребывания в клинике (больше, чем на 3 дня) и выше стоимость лечения (+2000 евро) одного пациента с риском НН
Y. Fukuda и соавт., 2015, Япония [16]	Опухоли желудка	Значительно выше риск возникновения инфекционных осложнений после хирургического лечения у пациентов с НН (36% vs 14% в контроле)
N. Gellrich и соавт., 2015, Швейцария [20]	Ротовая полость	Основные физические функции, оцениваемые по шкалам КЖ, у пациентов с НН достоверно ниже
S. Maasberg и соавт., 2017, Германия [17]	Нейроэндокринные опухоли	У пациентов с НН время пребывания в клинике больше, а летальность выше
L. Martin и соавт., 2015, Канада [21]	Множественные типы	Пациенты со стабильной массой тела и ИМТ \geq 25 кг/м ² имеют лучшие показатели выживаемости, в то время как пациенты с большей потерей массы тела и низким ИМТ имеют худшие показатели
A. Aaldriks и соавт., 2013, Голландия [13]	Колоректальный рак	НН – предиктор плохой переносимости ХТ и высокой вероятности летального исхода
K. Freijer и соавт., 2013, Голландия [12]	Множественные типы	НН при онкозаболеваниях требует дополнительных расходов системы здравоохранения в размере 2 млрд дол. США в год. Это примерно 1 из каждых 7 евро затрат на лечение
M. Pressoir и соавт., 2010, Франция [18]	Множественные типы	НН у онкопациентов требует более частого применения антибиотиков по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (36% vs 23%; $p < 0,0001$) и сопровождается большим сроком пребывания в клинике. У пациентов с НН риск смерти в первые 2 мес в 4 раза выше, чем у пациентов без НН

как масса и состав тела, наличие периферической нейропатии, состояние иммунитета, воспалительный и оксидативный статус, КЖ и инкорпорация омега-3-жирных кислот в мембраны клеток. Суточная доза омега-3-ПНЖК составляла от 600 мг до 3,6 г. Анализ показал, что у пациентов на фоне ХТ и рентгенотерапии применение сипинга с омега-3-ПНЖК улучшает клинические показатели лечения и состав тела по сравнению с контрольной группой.

M. de van der Schueren и соавт. (2018 г.) выполнили систематический обзор и метаанализ эффективности ПЭП в отношении клинических показателей у онкологических пациентов, находящихся на ХТ и/или ЛТ [28]. Как известно, ХТ и ЛТ вносят дополнительный вклад в развитие НН, а наличие НН еще до начала лечения усугубляется в большей степени (A. Di Fiore и соавт., 2014; J. Clavier и соавт., 2014; P. Caillet и соавт., 2017) [29–31]. Анализ показал достоверный положительный эффект ПЭП при курсовом назначении в качестве нутритивного сопровождения ХТ и ЛТ в отношении массы тела. Субгрупповой анализ показал преимущественную эффективность высокобелкового ПЭП с включением омега-3-ПНЖК.

В составе ПЭП оптимальными питательными свойствами обладают белки молочной сыворотки (БМС). Аминокислотный профиль БМС идентичен таковому в белках клеток скелетных мышц. Это обеспечивает максимально правильную коррекцию структуры белка и нарушений белкового обмена в мышцах (E. Na и соавт., 2003) [32]. Концентраты, изоляты и гидролизаты БМС содержат высокие концентрации (на 100 г) незаменимых аминокислот (АК), особенно АК с разветвленной цепью, в частности лейцина, которые играют критическую роль в клеточных обменных процессах скелетных мышц. В случае непереносимости молочных белков, а также у определенных категорий пациентов (веганы, вегетарианцы) протеинами выбора являются растительные белки и их модификации (соевый, гороховый и др.). Кроме того, растительные протеины могут комбинироваться с БМС в составе готовых питательных смесей.

Для поддержания или восстановления тощей массы тела у онкологических пациентов следует использовать целевые показатели потребления энергии и белка (суммарно диета + ПЭП): 25–30 ккал/кг в день и 1,2–1,5 г протеина на 1 кг массы тела в день. В наиболее тяжелых случаях потребление белка может быть увеличено. Соотношение калорий по отдельным нутриентам в общем потреблении энергии: белки/жиры/углеводы – 20/30/50%.

Длинноцепочечные омега-3-ПНЖК улучшают аппетит, потребление пищи, повышают тощую массу и массу тела у пациентов с продвинутыми стадиями рака и риском развития НН (J. Arends и соавт., 2017) [6]. Механизмы этого положительного действия омега-3-ПНЖК при системном воспалении, связанном с раковой кахексией, в настоящее время изучаются. Результаты рандомизированного исследования у пациентов с продвинутыми стадиями колоректального рака, которым назначали 2 г омега-3-ПНЖК в день в течение первых 9 нед ХТ, показали удлинение во времени противоопухолевого эффекта ХТ по сравнению с группой пациентов, не получавших эти жирные кислоты (C. Samargo и соавт., 2016) [33]. Еще в двух работах, где при лечении пациентов с раком легких в состав ПЭП входила эйкозапентаеновая кислота, выявлено улучшение КЖ и физических функций (B. van der Meij и соавт. 2012; K. Sanchez-Lara и соавт., 2014) [34, 35]. Эти данные являются важным аргументом для включения омега-3-ПНЖК в состав препаратов для сипинга при онкологических заболеваниях. Например, употребление онкологическими пациентами двух бутылочек Суппорта напитка в день обеспечивает суточную потребность (2 г) в омега-3-ПНЖК в соответствии с рекомендациями ESPEN.

У онкологических пациентов, как и у общей популяции, отмечается дефицит витамина D в организме, что негативно сказывается на общем функциональном и психологическом состоянии. Растет объем данных, показывающих, что низкий уровень витамина D в организме является плохим прогностическим признаком при некоторых злокачественных новообразованиях (D. Rheem и соавт., 2010) [36].

В случае недостаточности или дефицита витамина D целесообразно периодическое (особенно сезонное – осенью) курсовое назначение препаратов витамина D₃. При этом следует контролировать суммарную концентрацию метаболитов витамина D в крови. Целевыми значениями для онкологических пациентов являются концентрации в сыворотке крови метаболитов витамина D на уровне 40–80 нг/мл (M. Frenkel и соавт., 2013) [37]. Ряд препаратов ПЭП содержит витамин D, что позволяет поддерживать суточную потребность в этом важном витамине у онкологических пациентов и препятствовать развитию дефицита.

Заболевания опорно-двигательного аппарата

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) в травматологии и ортопедии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, является серьезной проблемой как в непосредственном послеоперационном периоде, так и на всех этапах последующей реабилитации (H. Galvard и соавт., 1996; K. Koval и соавт., 1999) [38, 39]. Общеизвестно, что БЭН увеличивает количество осложнений, длительность реабилитационного процесса, частоту инвалидизации и общие затраты на лечение (I. Bourdel-Marchasson и соавт., 2000; R. Houwing и соавт., 2003) [40, 41]. Несмотря на это, пациенты в большинстве стран мира не получают адекватную нутритивную поддержку для покрытия энергетических и нутриентных потребностей (M. Eneroth и соавт., 2006) [42].

Перелом шейки бедра – одна из наиболее частых причин госпитализаций в пожилом возрасте. В этой нозологической группе нутритивно-метаболическая поддержка (НМП) с использованием сипинга показана для успешного процесса реабилитации (S. Cummings, 1996) [43]. В целом по данным исследований, проведенных в США, перелом шейки бедра составляет 14% от всех случаев переломов, но затраты на его лечение – 72% всех расходов (K. Ensrud, 2013) [44]. Превалирование НН у пожилых госпитализированных пациентов колеблется в пределах 25–60% (T. Constans и соавт., 1992; V. Comran и соавт., 1999) [45, 46] и, в частности, при переломе шейки бедра – от 2 до 63% (N. Maffulli и соавт., 1999; M. Murphy и соавт., 2000) [47, 48]. В процессе госпитализации НС пациентов может еще больше ухудшиться из-за увеличения расхода энергии (метаболический стресс), потери крови, уменьшения поступления нутриентов (снижение аппетита, тошнота, действие психологических факторов). Плохой НС у пациентов с переломами шейки бедра сопровождается падением мышечной функции, КЖ, увеличением частоты осложнений, удлинением реабилитационного периода (B. Patterson и соавт., 1992; M. Vachrach-Lindstrom и соавт., 2000; M. Lumbers и соавт., 2001) [49–51]. В исследовании M. de Bustamante и соавт., опубликованном в «Европейском журнале клинического питания» (2017 г.), по результатам обследования 509 пациентов с переломом шейки бедра (возраст 85,6±6,9 года, женщины – 79,2%) у 20,1% ИМТ был менее 22 кг/м², 400 (81,2%) пациентов имели белковую недостаточность, 87 (17,1%) – сочетанную БЭН [52]. Кроме того (что особенно важно для дальнейшего прогнозирования НМП), у 466 (93%) пациентов уровень метаболитов витамина D в сыворотке крови был ниже 30 нг/мл, что является самым худшим показателем дефицита витамина D среди большинства пациентов в клиниках разной специализации. Саркопения у этих же пациентов встречается в 17,1%. Авторы сделали однозначное заключение, что БЭН и дефицит витамина D – ключевые патогенетические факторы у пациентов с переломом шейки бедра, требующие серьезного медикаментозного лечения и НМП. Превалирование саркопении у пациентов с переломом шейки бедра по данным расширенного исследования – Sarcopenia and Hip Fracture study (F. Singh и соавт., 2009) составило 71% [53]. В другом исследовании у женщин этот показатель составил 58% (M. Di Monaco и соавт., 2011) [54]. По данным южноамериканских исследователей, диагноз саркопении на этапах реабилитации после перелома шейки бедра ставился 22% женщин и 86,7% мужчин (M. Di Monaco и соавт.,

2012) [55]. В Японии эти показатели составили 45% у женщин и 81% у мужчин (Т. Hida и соавт., 2013) [56].

В серии работ за период 2010–2014 гг. А. Gunnarsson и соавт. показали, что усиление пищевого режима с помощью сипинга по сравнению с обычной диетой способствует уменьшению частоты осложнений, особенно пролежней, у иммобилизованных пациентов с переломами шейки бедра [57]. Контролируемое проспективное когортное исследование у пациентов с переломами шейки бедра выявило достоверную взаимосвязь снижения НН и улучшения КЖ после 3 мес приема сипинга (J. Hoekstra и соавт., 2011) [58]. В рандомизированном двойном слепом проспективном контролируемом исследовании (R. Anbar и соавт., 2014) ПЭП под контролем диетолога и лечащего врача улучшало клинические показатели пациентов после операций на тазобедренном суставе [59]. Комплексное высокобелковое высокоэнергетическое ПЭП, дополненное витамином D₃, улучшало НС и клинические показатели у лиц с саркопенией в процессе реабилитации после перенесенных переломов шейки бедра (V. Malafarina и соавт., 2013) [60]. Эти данные свидетельствуют о целесообразности назначения сбалансированного ПЭП в фазе реабилитации пожилых лиц с НН и саркопенией в травматологии и ортопедии.

ПЭП считается наиболее функциональным видом НМП в травматологии и ортопедии. Режимы сочетания регулярного рациона питания и ПЭП должны обеспечивать целевые показатели потребления энергии и белка: 25–30 ккал/кг в день и 1,2–1,5 г протеина на 1 кг массы тела в день. Соотношение калорий по отдельным нутриентам в общем потреблении энергии: белки/жиры/углеводы – 20/30/50%. У сильно истощенных пациентов питание следует начинать постепенно, наращивая его объемы в течение нескольких дней (особенно тщательно мониторируя фосфаты и электролиты) во избежание рефидинг-синдрома.

Для того, чтобы ПЭП было эффективным у пациентов с НН и/или саркопенией, необходимо придерживаться следующих условий:

- а) обеспечение потребностей пациента с помощью сбалансированного по основным макронутриентам рациона питания;
- б) поступление адекватного количества энергии (калорий) равномерно в течение дня;
- в) выбор количественных показателей потребности во всех нутриентах соответственно полу, возрасту, метаболическому профилю, общему состоянию здоровья, уровню физической активности и сопутствующей терапии;
- г) поддержание адекватного уровня гидратации для обеспечения необходимого метаболизма нутриентов в органах и тканях;
- д) соблюдение правильных временных параметров приема нутриентов.

Основываясь на этих предпосылках, Международное общество по изучению саркопении, кахексии и истощающих болезней (Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease) в 2010 г. организовало официальное экспертное обсуждение для выработки нутритивных рекомендаций для предотвращения саркопении и ведения пациентов с данным состоянием (J. Morley и соавт., 2010) [61]. В результате дискуссии признаны центральная роль физических упражнений, важность адекватного поступления энергии, белка (ключевой макронутриент) и некоторых отдельных АК, а также витамина D и креатина.

Наиболее эффективными протеинами для восстановления мышечных функций после травм опорно-двигательного аппарата являются БМС и казеин, содержащие большое количество незаменимых АК (АК с разветвленной цепью, тирозин, фенилаланин). Ключевым белком является лейцин, запускающий mTOR-опосредованный синтез эндогенных мышечных белков. Для лиц молодого возраста максимальное увеличение синтеза белка достигается казеином, у пожилых лиц – БМС. При сочетании НМП и силовых тренировок (программы физической реабилитации) может применяться ПЭП с быстроперевариваемыми протеинами (например, БМС в виде концентратов, изолятов и гидролизатов) или незаменимыми АК (АК с разветвленной цепью,

лейцин) за 2–3 ч до начала физических упражнений или после их выполнения для усиления гипертрофии мышц. У молодых лиц медленноперевариваемые протеины (казеин) вызывают большие изменения белкового метаболизма, чем быстроперевариваемые (M. Dangin и соавт., 2001) [62]. Противоположный паттерн наблюдается у пожилых лиц: большая метаболическая эффективность в отношении белкового обмена отмечена у БМС по сравнению с казеином и его гидролизатами (M. Dangin и соавт., 2003; V. Pennings и соавт., 2011) [63, 64].

Аминокислотный состав пищевых белков также имеет огромное значение для формирования мышечных функций (J. Tang и соавт., 2009) [65]. Незаменимые АК, особенно с разветвленной цепью, – первичный стимул для синтеза эндогенных белков. Ведущей АК является лейцин, который стимулирует синтез белка через триггерный механизм mTOR, подробно описанный в литературе (J. Anthony и соавт., 2000) [66]. Хотя стареющие мышцы в меньшей степени отвечают на низкие дозы (примерно 7 г) незаменимых АК (С. Katsanos и соавт., 2005), высокие дозы (например, 10–15 г, содержащие по крайней мере 3 г лейцина) способны вызвать достаточный анаболический мышечный ответ, сходный по величине с ответом мышц у молодых лиц (С. Katsanos и соавт., 2006) [67, 68].

У пожилых пациентов в клинике травматологии и ортопедии в 70–80% случаев отмечается недостаточность или дефицит витамина D (концентрация метаболитов в сыворотке крови ниже 30 нг/мл, или ниже 75 нмол/л), которые являются одними из важных факторов ломкости костей, замедления восстановления на этапах реабилитации и повышения риска повторных переломов после операций. Современные рекомендации по применению препаратов витамина D у пожилых пациентов с саркопенией включают суточную дозу 800 МЕ (20 мкг) при значении показателей метаболита витамина D в сыворотке крови ниже 100 нмол/л, или 40 нг/мл (J. Morley и соавт., 2010) [61].

Курсовой прием в течение всего периода реабилитации пациентов в травматологии и ортопедии омега-3-ПНЖК из морских источников является обязательной составной частью комплексной НМП и ПЭП. Рекомендуемые дозы составляют 1,6 и 1,1 г в день для мужчин и женщин соответственно (Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes, 2004).

Таким образом, готовое к употреблению комплексное сбалансированное ПЭП оказывает положительное влияние на процессы восстановления пациентов после травм и перенесенных ортопедических операций. Их регулярное применение на фоне диеты, соответствующей индивидуальным потребностям пациента, ускоряет восстановление функций опорно-двигательного аппарата, способствует увеличению силы и мощности мышц, выносливости, снижает количество осложнений и поддерживает общее хорошее самочувствие. Рекомендуется прием ПЭП с высоким содержанием энергии (от 1,5 ккал/мл) и белка (от 8–10 г/100 мл) в объеме 200–600 мл в день в промежутках между обычными приемами пищи как дополнительное питание в течение не менее 10 нед. Предпочтительными являются белково-энергетические смеси с омега-3-ПНЖК и витамином D.

Практические результаты эффективности ПЭП в травматологии и ортопедии отчетливо продемонстрированы в работе М. Eneroth и соавт. (2006 г.); табл. 3 [42]. Суммарное количество осложнений в контрольной группе за период наблюдения (4 мес) составило 70% случаев, в группе с дополнительным питанием – только 15%.

Как видно из табл. 3, по мере увеличения продолжительности применения сипинга, дополняющего обычную диету, снижается количество осложнений в процессе реабилитации у пациентов с переломами шейки бедра, что обеспечивает отчетливый фармакоэкономический положительный результат (С. Wyers и соавт., 2013) [69].

ESPEN рекомендует стандартное использование ПЭП у пожилых лиц в процессе реабилитации после переломов шейки бедра для снижения возможных осложнений (D. Volker и соавт., 2006, 2018) [70, 71]. По данным С. Wyers и соавт. (2010, 2013 г.), ПЭП, представляющее сбалансированные

Таблица 3. Общее количество осложнений после перелома шейки бедра у пациентов на стандартной диете (контроль) и с дополнительным приемом ПЭП (интервенция) за 4 мес наблюдения (M. Eneroth и соавт., 2006) [42]
 Table 3. The total number of complications after a femoral neck fracture in patients on a standard diet (control) and with additional OEN (intervention) for 4 month follow-up (M. Eneroth et al., 2006) [42]

Осложнения	День 3±1	День 10±3	День 30±3	День 120±7
Инфекционные:	2/0	14/2	28/5	34/5
Операционная рана	0/0	5/1	12/2	12/2
Мочевыводящие пути	1/0	4/1	9/3	15/3
Пневмония	1/0	5/0	7/0	7/0
Другие:	1/1	2/1	4/1	5/1
Тромбофлебит	1/1	2/1	2/1	2/1
Тромбоз глубоких вен	0/0	0/0	1/0	1/0
Легочная эмболия	0/0	0/0	0/0	0/0
Отек легких	0/0	0/0	1/0	2/0
Инфаркт миокарда	0/0	0/0	0/0	0/0
Летальность	0/0	0/0	1/0	4/0
Всего...	3/1	16/3	33/6	43/6

Примечание. Цифры – соотношение осложнений в контрольной (К) и интервенционной (И) группах: К/И; дана кумулятивная (суммарная) цифра осложнений по мере увеличения сроков наблюдения.
 Note. Figures – the ratio of complications in the control (C) and intervention (I) groups: C/I; the cumulative (total) number of complications is given as the follow-up duration increases.

жидкие формулы и готовые к употреблению комбинации макро-, микро- и фармаконутриентов, оказывает положительное влияние на процесс реабилитации пациентов после проведенных в клинике травматологии и ортопедии лечебных мероприятий [69, 72].

На российском рынке недавно появился препарат для сипинга – Фрезубин 2 ккал напиток компании «Фрезениус Каби», который отличаются высокая энергетическая ценность (400 ккал/200 мл) и содержание белка (20 г/200 мл). Такой состав позволяет проводить ПЭП пациентам пожилого и старческого возраста в соответствии с современными рекомендациями и способствует улучшению функционального состояния организма, увеличению массы тела, снижению осложнений, связанных с НН. С целью разработки конкретных рекомендаций по предотвращению НН и осложнений у пожилых пациентов после переломов шейки бедра J. Vredveld-Peters и соавт. (2012 г.) провели открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое сравнительное исследование эффективности 3-месячного назначения ПЭП [73]:

- 1) комбинация обычной диеты и ПЭП;
- 2) обычная диета (без дополнительных макро-, микро- и фармаконутриентов) с использованием рекомендованных возрастных количеств нутриентов.

Результаты исследования позволили сформулировать следующие рекомендации по применению сипинга у пациентов в травматологии:

- до начала ПЭП и в ходе его выполнения необходимы консультации диетолога, касающиеся составления плана питания, потребления макро-, микро- и фармаконутриентов, состава и режима приема готовых сбалансированных питательных смесей, длительности ПЭП;
- консультации диетолога проводятся совместно с лечащим врачом при периодическом привлечении других специалистов из комплексной команды по профилю возникающих проблем;
- планирование приема сипинга начинается в течение 5 дней (3,5±1,3 дня) после проведения хирургических вмешательств;
- назначение ПЭП осуществляется пациентам с НН или риском ее развития.

Продолжительность ПЭП составляет в среднем 2–3 мес, а большинство пациентов нуждаются в нем более 10 нед. По данным клинических исследований, в течение 10 дней после хирургического вмешательства по поводу перелома шейки бедра 98% пациентов требуют назначения сипинга, в течение 30 дней – 88%, 60 дней – 59%, 90 дней – 42%, 3 мес – 17% (J. Vredveld-Peters и соавт., 2012) [73]. За счет ПЭП значитель-

но возрастает поступление энергии и белка. Так, на стандартной диете без приема сипинга потребление энергии составило у пожилых пациентов после перелома шейки бедра 1281±68 ккал в день, белка – 55±2,9 г в день. На фоне ПЭП (в дополнение к диете) потребление энергии составило 1733±61 ккал в день, белка – 82,3±3,1 г в день. При этом приверженность приему препаратов сипинга была высокой и составила 88% (следовали всем рекомендациям диетолога).

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

НН оказывает отрицательное воздействие на процесс лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), снижает эффективность медикаментозных и иных методов. С другой стороны, грамотно организованная индивидуализированная НМП способствует процессу реабилитации кардиологических больных. Поскольку главными факторами риска ССЗ являются образ жизни и диета, нутритивная терапия – незаменимая часть плана лечения таких пациентов. Сбалансированная диета, специализированное ПЭП снижают риск прогрессии заболевания и преждевременного летального исхода. НМП планируется на основе всей совокупности данных истории болезни (анамнеза), включая оценку НС во время госпитализации в динамике, НС перед началом реабилитации, пищевых предпочтений пациента, его финансовых возможностей. Важное место отводится обучению медицинского персонала, пациента и членов его семьи, разработке индивидуальной карты, отражающей все этапы и особенности НС и применявшихся методов его коррекции.

Ожидаемые клинические результаты НМП у кардиологических пациентов следующие:

- определение категорий пациентов с повышенным нутриционным риском (НН или высокой вероятностью ее развития), который может осложнить течение самого заболевания или привести к послеоперационным осложнениям (в кардиохирургии или иных хирургических вмешательствах у кардиологических больных);
- обучение пациентов и расширение их возможностей в выборе правильной диеты и образа жизни для снижения риска повторных эпизодов обострения ССЗ;
- улучшение клинических и биохимических показателей – профиля липидов плазмы крови, водно-электролитного баланса, инсулинорезистентности тканей, глюкозы крови и т.д.;
- улучшение функциональных возможностей пациента, особенно при сочетании диеты и физических нагрузок, соответствующих состоянию и возрасту пациента.

НМП помогает улучшить состояние сердечно-сосудистой системы за счет общего улучшения НС и снижения отрицательного влияния факторов риска прогрессии ССЗ.

Исследование прогностического значения НС у кардиологических пациентов показало, что НН ассоциируется с повышением риска летального исхода, а также более высокой частотой госпитализаций у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью (К. Nocioka и соавт., 2013) [74]. НН у госпитализированных пациентов повышает риск послеоперационных инфекций и осложнений, а также летальность. Скрининг вновь поступающих в клинику пациентов с использованием Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) или Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) показал возможность идентификации больных с повышенным риском послеоперационных осложнений. Анализ данных 396 пациентов в кардиохирургии, проведенный AND, определил большую прогностическую точность метода MUST и его применимость на практике по сравнению с методикой SNAQ (B.B. Ломиворотов и соавт., 2013; L. van Venrooij и соавт., 2011) [75, 76]. Дополнение ежедневного рациона питания кардиологических больных омега-3-ПНЖК до и сразу после сердечно-сосудистой хирургии может снижать процент послеоперационных осложнений.

ПЭП имеет важное значение для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), включая варианты сердечной кахексии. У пациентов со стабильным течением ХСН без кахексии поступление энергии должно быть на уровне 2000–2500 ккал в день, однако у 70% из них этот показатель не превышает 1200–1800 ккал (D. Grossniklaus и соавт., 2008) [77]. У пациентов с кахексией этот показатель должен составлять в среднем 2800 ккал в день, но практически в 100% случаев он ниже. У пациентов с ХСН имеется отрицательный азотистый баланс, который отражает преобладание процессов катаболизма. При стабильном течении заболевания потребность в белке составляет в среднем 1,3–1,4 г/кг массы тела в день, что выше, чем рекомендованные величины для старших возрастных групп без ХСН, – 1,1–1,2 г/кг (AND). У 70% пациентов с ХСН без кахексии потребление белка на 20–25% ниже указанных значений (D. Grossniklaus и соавт., 2008) [77]. У пациентов с кахексией рекомендованное суточное поступление белка должно составлять в среднем 1,5–2 г/кг. При этом реальное потребление белка ниже на 22–27%. Оптимальным является равномерное распределение поступления белка в течение дня, при желательном 5–6-разовом питании. Поступление жиров также снижено с рекомендуемых в среднем 90 г в день (1,3 г/кг в день) до 56–60 г (в среднем 0,8–0,9 г/кг в день). При этом дефицит возникает преимущественно за счет насыщенных жиров. Поступление углеводов – главного источника энергии – снижено с рекомендуемых 290–360 г в день – в среднем 4,5 г/кг в день, до 160–240 г в день – в среднем 2,6 г/кг в день (D. Grossniklaus и соавт., 2008) [77]. При наличии избыточной массы тела и ожирении рекомендуется временное ограничение поступления калорий (на 500–800 ккал в день) в сочетании с физическими упражнениями для снижения массы тела. Рекомендуется суточное потребление витамина D на уровне не менее 800 МЕ (A. Menezes и соавт., 2014) и омега-3-ПНЖК в рекомендованных возрастных дозах [78]. Данные последних 2 лет показывают, что у пациентов с сердечной кахексией низкий уровень поступления в организм незаменимых АК с разветвленной цепью связан с ухудшением прогноза ХСН (T. Namba и соавт., 2016) [79]. Соответственно, необходимо обеспечить достаточное количество этих АК преимущественно за счет БМС высокого качества в составе диеты либо в составе высокобелкового высокоэнергетического ПЭП. Такое ПЭП содержит, как правило, не менее 2 ккал/мл общей энергии и не менее 10 г белка на 100 мл, а также суммарное количество пищевых волокон, незаменимых витаминов и микроэлементов, соответствующее суточной потребности, в объеме не более 400–500 мл. Поскольку сипинговое питание проводится дополнительно к обычной диете, такой подход позволяет минимизировать общий объем жидкости, потребляемой пациентом за день, и избежать перегрузки объемом, сохранив при этом рекомендуемое потребление нутриентов.

При выборе смеси используется принцип минимальной эффективной дозы. Предпочтение отдается смеси, содержащей максимум калорий и белка в минимуме объема. Препараты сипинга, соответствующие этому принципу, содержат не менее 2 ккал в 1 мл смеси. Дополнительными критериями выбора являются: наличие вариантов состава с и без пищевых волокон (учет специфики питания конкретного пациента); разнообразие вкусов (требуется их периодическая смена); соотношение цена/эффективность. Прием смесей для сипинга имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать в практике ПЭП кардиологических пациентов: метод сипинга подразумевает медленное потребление напитков во избежание диспептических явлений; смеси используются только как дополнение к диете; расчет дозы производится в контексте общего суточного рациона питания. Безопасность высокоэнергетических высокобелковых смесей доказана в рандомизированных двойных слепых проспективных контролируемых исследованиях (например, M. Anschutz и соавт., 2007) [80].

D. Lakdawalla и соавт. (2014 г.) провели ретроспективный анализ за период 2000–2010 гг. 28,8 млн госпитализаций пациентов для выявления влияния ПЭП на основе изменения таких показателей, как повторная госпитализация в течение 30 дней, продолжительность пребывания в стационаре и затраты на лечение у пациентов старше 65 лет, включая подгруппы пациентов с острым инфарктом миокарда, ХСН и пневмонией [81]. Курсовое назначение ПЭП приводило в подгруппе с острым инфарктом миокарда к уменьшению повторных госпитализаций на 12%, продолжительности пребывания в стационаре – на 10,9%, стоимости лечения – на 5,1%. В подгруппе с ХСН эти показатели уменьшались соответственно на 10,1, 14,1 и 7,8%. В подгруппе с пневмонией длительность пребывания в стационаре снижалась на 8,5%, а стоимость лечения – на 10,6%. В целом у пациентов 65 лет и старше использование ПЭП существенно улучшало клинические показатели по сравнению с пациентами на обычной диете, что ускоряло восстановление и снижало стоимость лечения. Авторы сделали заключение, что курсовое назначение ПЭП в дополнение к регулярной диете является относительно недорогим и эффективным дополнительным методом лечения пациентов.

J. Sinder и соавт. (2015 г.) провели ретроспективный анализ (2010 г.) госпитальной базы (Premier Research Database) данных пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких в возрасте старше 65 лет [82]. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких имеют высокий риск НН, которая сопровождается снижением респираторных показателей, тощей массы тела, мышечной силы и иммунитета. Авторы провели прямое сравнение 2 групп пожилых пациентов (n=14 326): 1-я – без использования ПЭП и 2-я – с его курсовым назначением в дополнение к регулярной диете. При анализе использовались такие показатели, как длительность пребывания в стационаре, стоимость курса лечения и частота повторных госпитализаций в течение 30 дней. Как показали данные анализа, применение ПЭП приводило к снижению времени пребывания в стационаре в среднем на 1,88 дня (21,5%) – с 8,75 до 6,87 дня ($p<0,01$), уменьшению затрат на лечение на 12,5% ($p<0,01$) и частоте повторных госпитализаций на 13,1% ($p<0,01$).

Выводы

ПЭП, или сипинг, получает в настоящее время все большее распространение за счет физиологичности, эффективности в поддержании НС и устранении НН пациентов в самых разных областях медицины. Сипинг является дополнением к обычной диете – в промежутках между приемами пищи. Наиболее распространенная схема – прием препаратов сипинга в объеме 125–200 мл 2–3 раза в день. Режимы сочетания регулярного рациона питания и ПЭП должны обеспечивать целевые показатели потребления энергии и белка: 25–30 ккал/кг в день и 1,2–1,5 г белка на 1 кг массы тела в день. Соотношение калорий по отдельным нутриентам в общем потреблении энергии: белки/жиры/углеводы – 20/30/50%. При выборе препарата сипинга используется принцип минимальной эффективной дозы. Предпочтение

отдается смеси, содержащей максимум калорий и белка в минимуме объема. Препараты сипинга, соответствующие этому принципу, содержат не менее 2 ккал в 1 мл.

Эффективность сипинга имеет широкую доказательную базу в таких областях, как онкология, заболевания опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые заболевания, гастроэнтерология, неврология, хроническая обструктивная болезнь легких и гериатрия.

Сипинг улучшает клинические и финансовые показатели лечения в стационаре и амбулаторно: сокращает длитель-

ность госпитализации; снижает количество инфекционных и неинфекционных осложнений, частоту повторных госпитализаций; затраты на лечение; улучшает КЖ. Назначение ПЭП прописано в большинстве международных и национальных рекомендаций по клиническому (энтеральному) питанию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Pbilipson TJ, Snider JT, Lakdawalla DN et al. Impact of Oral Nutritional Supplementation on Hospital Outcomes. *Am J Manag Care* 2013; 19 (2): 121–8.
2. Mullin GE, Fan L, Sulo S, Partridge J. The Association between Oral Nutritional Supplements and 30-Day Hospital Readmissions of Malnourished Patients at a US Academic Medical Center. *J Acad Nutr Diet* 2019; 119 (7): 1168–75.
3. Hebuterne X, Lemarié E, Michallet M et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38 (2): 196–204.
4. Gyan E, Raynard B, Durand JP et al. Malnutrition in patients with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 2017; 148607116688881
5. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9: S51–S63.
6. Arends J, Baracos V, Bertz H et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>
7. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V et al. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117 (2): 297–310.
8. Ryan AM, Power DG, Daly L et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016; 75 (2): 199–211.
9. Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69 (4): 491–7.
10. Wie GA, Cho YA, Kim SY et al. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition* 2010; 26 (3): 263–8.
11. Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS et al. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J* 2015; 14: 123.
12. Freijer K, Tan SS, Koopmanschap MA et al. The economic costs of disease related malnutrition. *Clin Nutr* 2013; 32 (1): 136–41.
13. Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4 (3): 218–26.
14. Attar A, Malka D, Sabate JM et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer* 2012; 64 (4): 535–42.
15. Planas M, Alvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer* 2016; 24 (1): 429–35.
16. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl. 3): 778–85.
17. Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasias. *Neuroendocrinology* 2017; 104 (1): 11–25.
18. Pressoir M, Desne S, Berchery D et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010; 102 (6): 966–71.
19. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nut Clin Pract* 2017; 32 (1): 1–10.
20. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients* 2015; 7 (4): 2145–60.
21. Martin L, Senesse P, Gioubasanis I et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015; 33 (1): 90–9.
22. Farhangfar A, Makarewicz M, Gbosh S et al. Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol* 2014; 50 (9): 877–83. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.06.009
23. Lee JL, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Supp Care Cancer* 2016; 24 (1): 469–80. DOI: 10.1007/s00520-015-2958-4
24. Van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA et al. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (5): 1248–65.
25. Baldwin C, Spiro A, Abern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (5): 371–85.
26. Ries A, Trottenberg P, Elsner F et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; 26 (4): 294–304.
27. De Aguiar PSJ, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr* 2015; 34 (3): 359–66.
28. De van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol* 2018; 29: 1141–53. DOI: 10.1093/annonc/mdy114
29. Di Fiore A, Leclaire S, Gangloff A et al. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (3): 270–5.
30. Clavier JB, Antoni D, Atlani D et al. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2014; 27 (6): 560–7.
31. Cailliet P, Liuu E, Raynaud Simon A et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr* 2017; 36 (6): 1473–82.
32. Ha E, Zemel MB. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 251–8.
33. Camargo C de Q, Mocellin MC, Pastore Silva J de A et al. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2016; 68 (1): 70–6.
34. Van der Meij BS, Langius JA, Spreuvenberg MD et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66 (3): 399–404.
35. Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez-Hernandez E et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomized trial. *Clin Nutr* 2014; 33 (6): 1017–23.
36. Rbeem DS, Baylink DJ, Olafsson S et al. Prevention of colorectal cancer with vitamin D. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 775–84.
37. Frenkel M, Abrams DI, Lada EJ et al. Integrating Dietary Supplements Into Cancer Care. *Integr Cancer Ther* 2013; p. 1–16.
38. Galvård H, Elmståhl S, Elmståhl B et al. Differences in body composition between female geriatric hip fracture patients and healthy controls: body fat is more important as explanatory factor for the fracture than body weight and lean body mass. *Aging (Milano)* 1996; 4: 282–6.
39. Koval KJ, Maurer SG, Su ET et al. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 1999; 13: 164–9.
40. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitain Gériatrique d'Evaluation. *Nutrition* 2000; 16: 1–5.
41. Houwing RH, Rozendaal M, Wouters-Wesseling W et al. A randomised, double-blind assessment of the effect of nutritional supplementation on the prevention of pressure ulcers in hip-fracture patients. *Clin Nutr* 2003; 22: 401–5.
42. Eneroth M, Olsson UB, Thorngren KG. Nutritional Supplementation Decreases Hip Fracture-related Complications. *Clin Orthopaed Rel Res* 2006; 451: 212–7.

43. Cummings SR. Treatable and untreatable risk factors for hip fracture. *Bone* 1996; 18 (Suppl. 3): 165S–167S.
44. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 1236–42.
45. Constans T, Bacq Y, Brechot JF et al. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40 (3): 263–8.
46. Compan B, di Castri A, Plaze JM, Arnaud-Battandier F. Epidemiological study of malnutrition in elderly patients in acute, sub-acute and long-term care using the MNA. *J Nutr Health Aging* 1999; 3 (3): 146–51.
47. Maffiulli N, Dougall TW, Brown MT, Golden MH. Nutritional differences in patients with proximal femoral fractures. *Age Ageing* 1999; 28 (5): 458–62.
48. Murphy MC, Brooks CN, New SA, Lumbers ML. The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (7): 555–62.
49. Patterson BM, Cornell CN, Carbone B et al. Protein depletion and metabolic stress in elderly patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 251–60.
50. Bachrach-Lindstrom M, Jobansson T, Unosson M et al. Nutritional status and functional capacity after femoral neck fractures: a prospective randomized one-year follow-up study. *Ageing (Milano)* 2000; 12 (5): 366–74.
51. Lumbers M, New SA, Gibson S, Murphy MC. Nutritional status in elderly female hip fracture patients: comparison with an age-matched home living group attending day centres. *Br J Nutr* 2001; 85: 733–40.
52. De Bustamante MD, Alarcon T, Menéndez-Colino R et al. Prevalence of malnutrition in a cohort of 509 patients with acute hip fracture: the importance of a comprehensive assessment. *Eur J Clin Nutr* 2017. DOI: 10.1038/ejcn.2017.72
53. Singh FMA, Singh NA, Hansen RD et al. Methodology and baseline characteristics for the sarcopenia and Hip fracture study: a 5-year prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 568–74.
54. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 71–4.
55. Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F et al. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 55 (2): e48–52. DOI: 10.1016/j.archger.2012.05.002
56. Hida T, Isbiguro N, Shimokata H et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 413–20.
57. Gummarsson AK. Patients with hip fracture. Various aspects of patient safety. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1035*, Uppsala Universitet, 2014.
58. Hoekstra JC, Goosen JH, de Wolf GS, Verbeyen CC. Effectiveness of multidisciplinary nutritional care on nutritional intake, nutritional status and quality of life in patients with hip fractures: a controlled prospective cohort study. *Clin Nutr* 2011; 30: 455–61.
59. Anbar R, Beloesesky Y, Cohen J et al. Tight calorie control in geriatric patients following hip fracture decreases complications: a randomized, controlled study. *Clin Nutr* 2014; 33: 23–8.
60. Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L et al. Study protocol: high-protein nutritional intervention based on b-hydroxy-b-methylbutyrate, vitamin D₃ and calcium on obese and lean aged patients with hip fractures and sarcopenia. *The HIPERPROT-GER study. Maturitas* 2013; 76: 123–8.
61. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ et al. Nutritional Recommendations for the Management of Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11 (6): 391–6.
62. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E340–E348.
63. Dangin M, Guillet C, Garcia-Rodenas C et al. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol* 2003; 549: 635–44.
64. Pennings B, Boirie Y, Senden JM et al. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 997–1005.
65. Tang JE, Phillips SM. Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 66–71.
66. Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000; 130: 2413–9.
67. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M et al. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1065–73.
68. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E381–E387.
69. Wyers CE, Reijnen PLM, Evers MAA et al. Cost-effectiveness of nutritional intervention in elderly subjects after hip fracture. A randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 151–62.
70. Volkert D, Berner YN, Berry E et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: *Geriatrics Clin Nutr* 2006; 25 (2): 330–60.
71. Volkert D, Beck AM, Cederholm T et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2018; p. 1–38. doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024
72. Wyers CE, Breedveld-Peters JLL, Reijnen PLM et al. Efficacy and cost-effectiveness of nutritional intervention in elderly after hip fracture: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2010; 10: 212. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/212>
73. Breedveld-Peters JLL, Reijnen PLM, Wyers CE et al. Integrated nutritional intervention in the elderly after hip fracture. A process evaluation. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Clin Nutrition* 2012; 31: 199–205.
74. Nocioka K, Sakata Y, Takabasbi J et al. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: A report from the CHART-2 Study. *Circulat J* 2013; 77 (9): 2318–26.
75. Lomivorotov VV, Efemov SM et al. Prognostic value of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Int Cardiovasc Thor Surg* 2013; 16 (5): 612–8.
76. Van Venrooij LM, van Leeuwen PA, Hopmans W et al. Accuracy of quick and easy undernutrition screening tools – Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Universal Screening Tool, and modified Malnutrition Universal Screening Tool – in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Diet Assoc* 2011; 111 (12): 1924–30.
77. Grossniklaus DA, O'Brien MC, Clark PC, Dunbar SB. Nutrient Intake in Heart Failure Patients. *J Cardiovasc Nurs* 2008; 23 (4): 357–63.
78. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 571–7.
79. Namba T, Kimura T, Horii S et al. Significance of Branched-Chain Amino Acids in Lean Patients With Heart Failure. *J Cardiac Failure* 2016; 22 (9, Suppl): S218.
80. Anschutz M, Weinmeister S, Donath F et al. Gastrointestinal tolerance of a high-energy oral nutritional supplement (ONS) in healthy elderly and dialysis patients. Abstract 29th ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism, Prague, September 8–11, 2007.
81. Lakdawalla DN, Snider JT, Linthicum MT et al. "Can Oral Nutritional Supplements Improve Medicare Patient Outcomes in the Hospital?" *Forum for Health Economics & Policy, De Gruyter* 2014; 17 (2): 1–21.
82. Snider JT, Jena AB, Linthicum MT et al. Effect of Hospital Use of Oral Nutritional Supplementation on Length of Stay, Hospital Cost, and 30-Day Readmissions Among Medicare Patients With COPD. *Chest* 2015; 147 (6): 1477–84. DOI: 10.1378/chest.14-1368

Информация об авторах / Information about the authors

Шестопалов Александр Ефимович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, лаб. клинического питания и метаболизма ФГБНУ ФНКЦ РР, Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма. E-mail: ashest@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

Дмитриев Александр Владимирович – д-р мед. наук, эксперт Региональной Северо-Западной Ассоциации парентерального и энтерального питания. E-mail: avd.dmitriev@gmail.com

Aleksandr E. Shestopalov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Russian Society of Clinical Nutrition and Metabolism. E-mail: ashest@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

Aleksandr V. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Regional Northwest Parenteral and Enteral Nutrition Association. E-mail: avd.dmitriev@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.11.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019

Материалы конференций

Москва, 28 сентября 2019 г.

Экспертный совет

Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза

Резолюция

Аннотация

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным видом лейкоза у взрослых, его частота составляет 4:100 тыс. в год, по европейским данным. ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием, при этом большинство пациентов составляют люди старше 60 лет. Иммунохимиотерапия остается на сегодняшний день стандартным режимом терапии ХЛЛ. Появление новых молекул расширяет возможности лечения данного заболевания. Таргетная терапия малыми молекулами ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ, как в 1-й линии, так и в рецидивах заболевания. Препарат акалабрутиниб как высокоселективный ингибитор ТКБ нового поколения может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной опции у пациентов с ХЛЛ в 1-й линии терапии и рецидиве заболевания, особенно у больных с коморбидностью, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, иммунохимиотерапия, таргетная терапия, ибрутиниб, акалабрутиниб.

Для цитирования: Поддубная И.В., Бялик Т.Е., Глонина Н.Н. и др. Экспертный совет. Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза. Резолюция. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 45–47. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190725

Conference Proceedings

Moscow, September 28, 2019

Expert Board

The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Resolution

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of adult leukemia, with incidence rate of 4: 100 thousand per year, according to European data. CLL remains an incurable disease, with most patients over 60 years old. Immunochemotherapy schemes today remain the standard treatment approach for CLL. The advent of novel molecules expands possibilities of treating this disease. Targeted therapy with small molecule inhibitors of Bruton tyrosine kinase (BTK) occupies an important place in the treatment of patients with CLL, both for first-line therapy and for treatment of relapses. The drug acalabrutinib as a highly selective new generation of BTK inhibitor can be considered as an efficient and safe option for first-line therapy and for treatment of the disease relapse in patients with CLL, especially in patients with comorbidity, including cardiovascular diseases (CVD) or risk factors for CVD.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, Bruton tyrosine kinase inhibitors, immunochemotherapy, targeted therapy, ibrutinib, acalabrutinib.

For citation: Poddubnaya I.V., Byalik T.E., Glonina N.N. et al. Expert Board. The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Resolution. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 45–47. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190725

Участники экспертного совета

Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Бялик Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Глонина Наталья Николаевна – КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск

Калашникова Ольга Борисовна – Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Капланов Камилль Даниялович – кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

Лалин Валерий Альбертович – главный внештатный специалист Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, Ярославль

Медведева Надежда Вадимовна – кандидат медицинских наук, ГУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург

Михайлова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Моисеева Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Никитин Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Поспелова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Стадник Елена Александровна – кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным видом лейкоза у взрослых, его частота составляет 4:100 тыс. в год, по европейским данным [1].

ХЛЛ в настоящее время остается неизлечимым заболеванием, при этом большинство пациентов составляют люди старше 60 лет. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет, в то время как в России заболевание распространено среди более молодой возрастной группы, и медиана составляет 62 года [1, 2]. В связи с этим ХЛЛ в нашей стране является значимой социальной проблемой для активной и трудоспособной части населения.

Соматическое состояние пациентов на момент постановки диагноза нередко отягощено сопутствующей патологией и/или физиологическим снижением функциональной активности органов. Значимая сопутствующая патология (наиболее распространенная – заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет) встречается у 46% пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ [3, 4]. В связи с этим возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере влияют на цели лечения. Сопутствующая патология также усугубляет осложнения, индуцированные агрессивной терапией.

Иммунохимиотерапия остается на сегодняшний день стандартным режимом терапии ХЛЛ [5]. Различные комбинации иммунохимиотерапии, такие как FCR и BR, а также хлорамбуцил в когорте пожилых пациентов (старше 65 лет) являются стандартными схемами в 1-й линии терапии ХЛЛ [5]. В то же время с появлением новых молекул очевиден сдвиг парадигмы в современных подходах лечения данного заболевания в последнее время [6].

Таргетная терапия малыми молекулами ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ, как в 1-й линии, так и в рецидивах заболевания [7–9].

Первый в классе ингибиторов ТКБ ибрутиниб используется в клинической практике для терапии ХЛЛ и других лимфо-пролиферативных заболеваний, однако у данного препарата отмечаются такие нежелательные явления, как кровотечения, сыпь и фибрилляция предсердий, что может быть частично связано с влиянием на другие мишени, кроме ТКБ [10].

Так, фибрилляция предсердий встречается примерно у 10% пациентов, получающих терапию ибрутинином [11].

Акалабрутиниб является новым высокоселективным ингибитором ТКБ II поколения. Данный препарат в отличие от ибрутиниба в меньшей степени связывается с мишенями EGFR, ITK или TEC [9, 12].

В рамках исследования ACE-CL-001 среди пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения, акалабрутиниб в монотерапии продемонстрировал хорошую переносимость с высокой частотой ответа у больных с непереносимостью ибрутиниба [13]. Высокая эффективность акалабрутиниба продемонстрирована в комбинации с обинутузумабом как в 1-й линии терапии, так и в рецидиве ХЛЛ (по результатам 3-летнего наблюдения в исследовании ACE-CL-003). При медиане наблюдения 3,5 года медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не достигнута в обеих когортах пациентов. Частота общего ответа в группе пациентов, ранее не получавших терапию, составила 95% и 92% в рецидиве ХЛЛ, а ВБП через 40 мес составила 94% и 73% соответственно [6].

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ASCEND оценивалась эффективность акалабрутиниба по сравнению с ритуксимабом в комбинации с иделагисибом (IdR) или бендамустином (BR) у пациентов в рецидиве ХЛЛ. При медиане наблюдения 16,1 мес медиана ВБП, по оценке независимого комитета, не достигнута в группе терапии акалабрутинибом и составляла 16,5 мес в группе терапии IdR/BR (относительный риск 0,31, 95% доверительный интервал от 0,20 до 0,49; $p < 0,0001$) [14].

В группе пациентов, получавших лечение акалабрутинибом, отмечалось снижение относительного риска прогрессирования заболевания или смерти на 69%. ВБП через 12 мес составляла 88% в группе терапии акалабрутинибом и 68% – в группе терапии IdR/BR. Общая выживаемость через 12 мес составила 94% в группе терапии акалабрутинибом и 91% – в группе терапии IdR/BR. У пациентов, получавших акалабрутиниб, отмечались следующие нежелательные явления 3-й степени и выше: нейтропения (16%), анемия (12%) и пневмония (5%); в группе IdR (15% и более): нейтропения (40%) и диарея (24%); в группе BR (5% и более): нейтропения (31%), анемия (9%) и запоры (6%) [14].

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у пациента с ХЛЛ должно учитываться при выборе терапии. Препарат акалабрутиниб как высокоселективный ингибитор ТКБ нового поколения может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной опции у пациентов с ХЛЛ в 1-й линии терапии и рецидиве заболевания, особенно у больных с коморбидностью, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития.

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018 г. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevanii. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018 g. (in Russian)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. A.D.Kaprina, V.V.Starinskii, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2017 (in Russian)]
3. Wanchoo R et al. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Kidney J* 2018; 11 (5): 670–80.
4. Thurmes P et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (1): 49–56.
5. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (8): 510–27.
6. Boddy C, Ma S. Frontline Therapy of CLL: Evolving Treatment Paradigm. *Curr Hematol Malig Rep* 2018; 13 (2): 69–77.
7. Wendtner C-M. Ibrutinib: the home run for cure in CLL? *Blood* 2019; 133 (19): 2003–4.
8. Patel V et al. Comparison of acalabrutinib, a selective Bruton tyrosine kinase inhibitor, with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (14): 3734–43.
9. Byrd JC et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374 (4): 323–32.
10. Wu et al. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 21.
11. Mato AR et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018; 19 (1): 1–2.
12. Covey T et al. Abstract 2596: ACP-196: a novel covalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor with improved selectivity and in vivo target coverage in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Cancer Res* 2015; 75 (15 Suppl): 2596.
13. Awan FT et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019; 3 (9): 1553–62.
14. Paolo Gbia et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (Idr) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). EHA 2019. Abstract LB2606.
15. Weide R et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1): 4823.
16. Rummel MJ et al. Study group indolent L: bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381 (9873): 1203–10.
17. Fischer K et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127 (2): 208–15.

В России одобрено новое показание для пембролизумаба в комбинации с акситинибом в терапии 1-й линии больных распространенным почечно-клеточным раком

Пембролизумаб – первый PD-1-ингибитор, одобренный в России для комбинированной терапии больных почечно-клеточным раком (ПКР) во всех группах риска IMDC*.

04.12.2019. Компания MSD сообщает, что Минздравом России одобрено новое показание для пембролизумаба. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен для терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР у всех групп риска IMDC. Пембролизумаб и акситиниб – это первая доступная в России комбинация противоопухолевых препаратов, позволяющая значительно улучшить общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа по сравнению с сунитинибом для пациентов всех групп риска ПКР. Комбинированная терапия позволяет одновременно подавлять ангиогенез опухоли (эффект применения ингибитора тирозинкиназы – акситиниба) и предотвращать уклонение опухоли от иммунного контроля организма (использование PD-1-ингибитора – пембролизумаба). Регистрация нового показания основана на предоставленных компанией результатах клинического исследования III фазы KEYNOTE-426. В данном исследовании пембролизумаб в комбинации с акситинибом применялся у пациентов с распространенным ПКР в 1-й линии терапии [1]. Комбинированный режим назначения препаратов продемонстрировал снижение риска смерти на 47%, значительно улучшая общую выживаемость по сравнению с сунитинибом, а также снижение риска прогрессирования заболевания на 31% по сравнению с сунитинибом. Частота объективных ответов в исследовании составляла 59,3% у пациентов, которые получали пембролизумаб в комбинации с акситинибом, по сравнению с 35,7% в группе сунитиниба, при этом полный ответ наблюдался у 5,8 и 1,9%, а частичный – у 53,5 и 33,8% пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии пембролизумабом и акситинибом медиана продолжительности ответа не была достигнута. Полученные различия были статистически значимы во всех прогностических подгруппах, включая группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза, независимо от экспрессии PD-L1. Наблюдаемый профиль нежелательных явлений оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении пембролизумаба и акситиниба. Новое показание пембролизумаба высоко востребовано и ожидается специалистами-онкологами. Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, президент Российского общества онкоурологов В.Б. Матвеев так прокомментировал новость: «Регистрация в России первого режима комбинированной терапии ингибитором PD-1 (пембролизумаб) и ингибитором VEGFR (акситиниб) позволит практикующему онкологу применять самые современные, патогенетически обоснованные подходы к терапии метастатического ПКР. Российское общество онкоурологов поддерживает внесение данного режима терапии в рекомендации по лечению распространенного ПКР, а также его внедрение в широкую клиническую практику».

Регистрация в России получена вслед за одобрением данного показания в США (апрель 2019 г.) и странах Европейского Союза (сентябрь 2019 г.). Короткие сроки одобрения регуляторного досье связаны с активным участием российских клиник в регистрационном исследовании KEYNOTE-426.

«Основанием для регистрации режима комбинированной терапии 1-й линии пембролизумаб/акситиниб стали результаты крупного международного клинического исследования KEYNOTE-426. Мы гордимся, что в России были одни из самых крупных клинических сайтов данного исследования. Участие российских клиник в исследовании KEYNOTE-426 позволило увеличить доступность данной терапии для наших пациентов, а специалисты получили опыт применения новой комбинированной схемы. Регистрация комбинации пембролизумаб/акситиниб открывает возможность назначения самого современного лечения еще большему числу больных с распространенным ПКР», – отметил доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по науке Национального медицинского исследовательского центра радиологии, ученый секретарь Российского общества онкоурологов Б.Я. Алексеев.

Наряду с применением при уротелиальной карциноме новое показание пембролизумаба в терапии 1-й линии ПКР значительно расширит использование иммунотерапии в повседневной онкоурологической практике. Обновленная инструкция по медицинскому применению препарата одобрена Минздравом России и размещена на сайте Государственного реестра лекарственных средств.

О почечно-клеточном раке в России

ПКР является важной медико-социальной проблемой в России. Рак почки составляет около 4,7% в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в России регистрируется более 23 тыс. случаев данного онкологического заболевания, при этом IV стадия регистрируется у каждого 5-го пациента с вновь установленным диагнозом, однолетняя летальность в 2018 г. составила 14,5%, число умерших в 2018 г. составило 8448 человек. За период 2008–2018 гг. заболеваемость ПКР в России выросла на 38%, среднегодовой темп прироста – 3,18%. Пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 60–69 лет, средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом ПКР – 62,8 года. По данным на конец 2018 г. на учете в онкологических учреждениях страны состоят более 177 тыс. пациентов с ПКР [2]. Факторы риска заболевания включают курение, ожирение, воздействие определенных веществ на рабочем месте (прежде всего красителей и растворителей), а также высокое артериальное давление.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Литература/References

1. *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380: 1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714*
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019.*

[Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019 (in Russian).]

*International Metastatic RCC Database Consortium – прогностическая модель для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных с ПКР.

Применение препарата Имфинзи® совместно с химиотерапией и в комбинации с добавлением тремелимумаба: первые позитивные данные продемонстрированы в исследовании III фазы POSEIDON при применении в терапии 1-й линии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого IV стадии

6 декабря 2019 г.

Представители компании «АстраЗенека» объявили о получении положительных результатов по выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении препарата Имфинзи® (дурвалумаб) и тремелимумаба (антитела к CTLA-4) к стандартной химиотерапии в исследовании III фазы POSEIDON у ранее не леченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IV стадии.

В исследовании достигнута первичная конечная точка: по данным итогового анализа выявлено статистически достоверное и клинически значимое улучшение ВБП у пациентов, получавших препарат Имфинзи® в сочетании с одной из 5 схем стандартной химиотерапии на основе препаратов платины по сравнению с применением только химиотерапии. Комбинация препарата Имфинзи® с тремелимумабом и химиотерапией также продемонстрировала статистически достоверное и клинически значимое улучшение ВБП по сравнению с химиотерапией при оценке в качестве ключевой вторичной конечной точки. Безопасность и переносимость препарата Имфинзи® соответствовали ранее полученным данным. Тройная комбинация характеризовалась в целом аналогичным профилем безопасности, как и препарат Имфинзи® в сочетании с химиотерапией, и не приводила к росту частоты отмены терапии.

Хосе Басельга, исполнительный вице-президент и руководитель подразделения исследований и разработок в области онкологии, отметил: «Исследование POSEIDON дает доказательства эффективности препарата Имфинзи® у пациентов с НМРЛ IV стадии. В исследуемой выборке, в которую вошел большой процент пациентов с плоскоклеточным раком и различными схемами химиотерапии, наблюдалось улучшение клинических показателей. Кроме того, возможность добавления тремелимумаба к препарату Имфинзи® и химиотерапии может представлять собой важный сдвиг в терапевтических подходах в этой категории пациентов, особенно учитывая благоприятный профиль безопасности».

Оценка дополнительной первичной конечной точки общей выживаемости (ОВ) в исследовании POSEIDON будет продолжена до получения данных в 2020 г. Компания «АстраЗенека» планирует представить результаты на предстоящих медицинских конференциях и направить их в контролирующие органы здравоохранения.

Препарат Имфинзи® также изучается в качестве монотерапии при НМРЛ IV стадии в исследовании III фазы PEARL, а также при более ранних стадиях заболевания в рамках обширной иммуноонкологической программы лечения рака легкого.

На основании результатов исследования III фазы PACIFIC препарат Имфинзи® зарегистрирован в качестве препарата для лечения нерезектабельного НМРЛ III стадии после химиолучевой терапии в 53 странах, включая Россию, США, Японию и страны Евросоюза.

Об исследовании POSEIDON

POSEIDON – открытое рандомизированное многоцентровое международное исследование III фазы по изучению препарата Имфинзи® в сочетании с химиотерапией на основе препа-

ратов платины или комбинации препарата Имфинзи®, тремелимумаба и химиотерапии по сравнению с химиотерапией в качестве терапии 1-й линии у пациентов с метастатическим НМРЛ [1, 2]. В исследуемую выборку вошли пациенты с неплазмоклеточным или плоскоклеточным раком и полным спектром уровня экспрессии PD-L1. Из исследования POSEIDON исключались пациенты с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), транслокацией в гене киназы анапластической лимфомы (ALK). В экспериментальных группах пациенты получали фиксированную дозировку препарата Имфинзи® 1500 мг и 4 цикла химиотерапии 1 раз в 3 нед, или препарат Имфинзи® в сочетании с тремелимумабом в дозе 75 мг с дальнейшей поддерживающей терапией препаратом Имфинзи®, или Имфинзи® и одну дозу тремелимумаба 1 раз в 4 нед. В контрольной группе было разрешено проведение до 6 циклов химиотерапии. Поддерживающая терапия пеметрекседом разрешалась во всех группах у пациентов с неплазмоклеточным раком, если этот препарат применяли в фазе индукции.

Исследование проводится в 153 центрах в 18 странах, в том числе в США, Европе, России, Южной Америке, Азии и Южной Африке. Первичными конечными точками являются ВБП и ОВ в группе препарата Имфинзи® в сочетании с химиотерапией. Ключевыми вторичными конечными точками являются ВБП и ОВ в группе препарата Имфинзи® в сочетании с тремелимумабом и химиотерапией.

О НМРЛ IV стадии

Рак легкого является основной причиной смерти от рака среди мужчин и женщин, и на его долю приходится около 1/5 всех случаев смерти от рака [3]. В широком понимании рак легкого подразделяется на немелкоклеточный и мелкоклеточный, при этом около 80–85% случаев приходится на долю НМРЛ. Среди НМРЛ выделяют плоскоклеточный рак (25–30% пациентов) и неплазмоклеточный, самый распространенный тип рака легкого, составляющий приблизительно 70–75% пациентов с НМРЛ [4]. Стадия IV является самой поздней стадией рака легкого и часто обозначается как метастатический рак [5]. У большинства пациентов заболевание диагностируется уже после того, как опухоль распространится за пределы легких [6]. У таких больных с метастатическим раком легкого прогноз крайне неблагоприятный, поскольку всего 1 из 10 человек останется в живых через 5 лет после установления диагноза [7].

О препарате Имфинзи®

Имфинзи® (дурвалумаб) – это человеческое моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1 и блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 и CD80, противодействуя уклонению опухоли от иммунной системы и усиливая иммунный ответ. В рамках обширной программы разработки Имфинзи® также изучается в качестве монотерапии и в сочетании с тремелимумабом (моноклональным антителом против CTLA-4 и потенциальным новым препаратом) для лечения пациентов с НМРЛ, мелкоклеточным раком легких, раком мочевого пузыря, головы и шеи, печени, шейки матки, желчных протоков и другими солидными опухолями.

О тремелимумабе

Тремелимумаб – человеческое моноклональное антитело и потенциально новый лекарственный препарат, мишенью которого является активность белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4). Тремелимумаб блокирует активность CTLA-4, способствуя активации Т-лимфоцитов и усиливая иммунный ответ на опухоль. В ходе программы клинических исследований тремелимумаб изучается в сочетании с препаратом Имфинзи при НМРЛ, раке мочевого пузыря, раке головы и шеи, раке печени и гемобластозах.

Опыт компании «АстраЗенека» в лечении рака легких

Компания «АстраЗенека» имеет обширную линейку зарегистрированных и потенциальных новых лекарственных препаратов, находящихся на завершающей стадии клинической разработки, для лечения различных форм рака легкого, включая разные стадии заболевания, линии терапии и механизмы действия. Компания стремится восполнить неудовлетворенные потребности пациентов с опухолями с мутациями в гене EGFR в качестве молекулярно-генетического фактора развития заболевания, которые встречаются у 10–15% пациентов с НМРЛ в США и Евросоюзе и 30–40% больных с НМРЛ в Азии. На решение этой проблемы направлены зарегистрированные лекарственные препараты Иресса® (гефитиниб) и Тагриссо® (осимертиниб), а также проводимые в настоящее время клинические исследования III фазы ADAURA, LAURA, FLAURA и FLAURA2 и исследования комбинированной терапии II фазы SAVANNAH и ORCHARD [8–10].

Наша обширная программа разработки иммуноонкологических препаратов предназначена для пациентов с раком легкого без определенных генетических мутаций, которые составляют приблизительно 3/4 всех пациентов с раком легкого [11]. Имфинзи® (дурвалумаб), антитело против PD-L1, разрабатывается для пациентов с распространенным заболеванием (исследования III фазы POSEIDON, PEARL и CASPIAN) и больных с более ранними стадиями заболевания (исследования III фазы AEGEAN, PACIFIC-2, ADRIATIC, ADJUVANT BR.31, PACIFIC-4 и PACIFIC-5) как в монотерапии, так и в сочетании с тремелимумабом и/или химиотерапией.

Подход компании «АстраЗенека» к иммуноонкологии

Иммуноонкология (ИО) представляет собой терапевтический подход, направленный на стимулирование противоопу-

холевой активности иммунной системы организма. Линейка ИО препаратов компании представлена иммунотерапевтическими препаратами, цель которых – преодолеть подавление противоопухолевого иммунного ответа. Мы полагаем, что иммунотерапия может стать переломной стратегией противоопухолевого лечения для подавляющего большинства пациентов.

Компания реализует полноценную программу клинических исследований, которая включает изучение препарата Имфинзи® (антитела против PD-L1) в виде монотерапии и сочетании с тремелимумабом (антителом против CTLA4) при разных типах опухолей, стадиях заболевания и линиях терапии, используя биомаркер PD-L1 для принятия решения и выбора наилучшего потенциального варианта терапии для пациента. Кроме того, возможность сочетания иммуноонкологических препаратов компании с лучевой терапией, химиотерапией, малыми таргетными молекулами из онкологического портфеля препаратов компании и наших партнеров по исследованиям создает новые варианты лечения широкого ряда опухолей.

О роли компании «АстраЗенека» в лечении онкологических заболеваний

«АстраЗенека» давно работает в сфере лечения онкологических заболеваний и предлагает быстрорастущую линейку новых препаратов, которые могут изменить жизнь пациентов и будущее компании. По крайней мере 6 новых лекарственных препаратов будут зарегистрированы в период между 2014 и 2020 г. Широкая линейка малых молекул и биологических препаратов находятся в разработке. Для компании «АстраЗенека» онкологическое направление, нацеленное на разработку лекарств для лечения рака легкого, рака яичников, рака молочной железы и онкогематологических заболеваний, является одним из приоритетов. «АстраЗенека» активно участвует в инновационных партнерствах и инвестиционных проектах, которые ускоряют реализацию стратегии компании.

О компании «АстраЗенека»

«АстраЗенека» является международной научно ориентированной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, разработку и вывод на рынок рецептурных препаратов преимущественно в таких терапевтических областях, как онкология, кардиология, нефрология и метаболизм, респираторные заболевания. Компания «АстраЗенека» представлена более чем в 100 странах мира, а ее инновационные препараты используют миллионы пациентов во всем мире.

Литература/References

1. US National Institutes of Health. *study of durvalumab+tremelimumab With chemotherapy or durvalumab With chemotherapy or chemotherapy Alone for patients With Lung Cancer (POSEIDON)*. ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164616>
2. Mok T, Johnson ML, Garon E et al. *A phase 3 study of first-line durvalumab + tremelimumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in metastatic NSCLC: POSEIDON [POBter]*. Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. POBter P1.04-008.
3. World Health Organization. *International Agency for Research on Cancer*. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
4. Abernethy AP et al. *Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting*. PLoS ONE 2017; 12 (6): e0178420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178420>
5. Cancer.Net. *Lung Cancer – Non-Small Cell: Stages*. Доступно по ссылке <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/stages>. Accessed October 2019.
6. Ridge C et al. *Epidemiology of Lung Cancer*. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30: 93–8.
7. Cancer.Net. *Lung Cancer – Non-Small Cell – Statistics*. www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics
8. Szumera-Cie kiewicz A et al. *EGFR Mutation Testing on Cytological and Histological Samples in Non-Small Cell Lung Cancer: a Polish, Single Institution Study and Systematic Review of European Incidence*. *Int J Clin Exp Patbol* 2013; 6: 2800–12.
9. Keedy VL et al. *American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2121–7.
10. Ellison G et al. *EGFR Mutation Testing in Lung Cancer: a Review of Available Methods and Their Use for Analysis of Tumour Tissue and Cytology Samples*. *J Clin Patbol* 2013; 66: 79–89.
11. Pakkala S et al. *Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target*. *JCI Insight* 2018; 3 (15): e120858.

В России появился первый иммуноонкологический препарат для лечения одного из наиболее агрессивных типов рака молочной железы

- Участники Российского онкологического конгресса познакомились с возможностями применения атезолизумаба в терапии PD-L1-положительного распространенного тройного негативного рака молочной железы (РМЖ) – ТНРМЖ.
- В клинических исследованиях препарат позволил достичь медианы общей выживаемости 25 мес.

Москва, 14 ноября 2019 г. Символический приговор PD-L1-положительному распространенному ТНРМЖ вынесли врачи – участники симпозиума «Судебный процесс – этюд в розовых тонах», который состоялся в ходе XXIII Российского онкологического конгресса. На мероприятии представлены возможности терапии заболевания с помощью иммуноонкологического препарата атезолизумаб (Тецентрик®) в комбинации с наб-паклитакселом.

ТНРМЖ диагностируется в 15% случаев заболевания [1], однако на него приходится около 40% летальных исходов от РМЖ [1–4].

Клетки ТНРМЖ не содержат рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также амплифицированного гена HER2, что делает заболевание малочувствительным к проведению гормональной и таргетной терапии [5]. ТНРМЖ характеризуется агрессивным течением и частыми рецидивами [3–5]. Кроме того, специалисты выделяют PD-L1-положительный подтип заболевания, течение которого сопряжено с наиболее неблагоприятным исходом [6].

По сравнению с другими подтипами РМЖ для ТНРМЖ характерно мультиорганное метастазирование (легкие – 32%, головной мозг – 9%, кости – 36%, печень – 22%) [7]. Кроме того, ТНРМЖ чаще диагностируется в более молодом возрасте (средний возраст постановки диагноза 53 года) [4]. До недавнего времени для пациенток с ТНРМЖ была показана только химиотерапия [8].

Атезолизумаб (Тецентрик®) стал первым зарегистрированным в России иммуноонкологическим препаратом, одобренным для применения в комбинации с наб-паклитакселом для 1-й линии терапии PD-L1-положительного неоперабельного распространенного ТНРМЖ [9]. Препарат включен по этому показанию в клинические рекомендации, разработанные Ассоциацией онкологов России, Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Российским обществом онкомаммологов [10].

В продолжающемся клиническом исследовании III фазы IMpassion130 оцениваются эффективность и безопасность применения атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом по сравнению с плацебо в комбинации с наб-паклитакселом у пациенток с местно-распространенным или метастатическим ТНРМЖ, которые не получали предшествующего системного лечения метастатического РМЖ. В исследование были включены 902 пациентки с местно-распространенным или метастатическим ТНРМЖ, которые были рандомизированы в 2 группы: одна получала атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом, другая – плацебо и наб-паклитаксел. В группе применения атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом показано достоверное снижение риска прогрессирования или смерти на 38%, а также клинически значимое увеличение общей выживаемости на 7 мес (25 мес против 18 мес) по сравнению с монотерапией наб-паклитакселом у пациенток с экспрессией PD-L1 более 1% [11, 12].

Безопасность комбинации, включавшей атезолизумаб и наб-паклитаксел, соответствовала известному профилю безопас-

ности препаратов в отдельности; новые сигналы безопасности при применении комбинации не выявлены [12].

Екатерина Фадеева, медицинский директор АО «Рош-Москва»: «ТНРМЖ – агрессивное, трудно поддающееся лечению заболевание, которое существенно влияет на уровень смертности от злокачественных новообразований у женщин в России. Появление нового терапевтического режима, в котором объединены возможности иммуноонкологии и химиотерапии и который значимо снижает риск прогрессирования и повышает общую выживаемость, – это настоящий прорыв. Мы надеемся, что пациентки с PD-L1-положительным распространенным ТНРМЖ смогут получить доступ к данной новой терапевтической возможности как можно скорее».

Спикерами на симпозиуме выступили Александр Петровский, заместитель директора по развитию онкологической помощи в регионах ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Людмила Жукова, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Ирина Колядина, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»; Мона Фролова, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

XXIII Российский онкологический конгресс прошел в Москве с 12 по 14 ноября 2019 г.

О препарате атезолизумаб

Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное на взаимодействие с белком под названием PD-L1. Связываясь с PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, атезолизумаб предотвращает взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B7.1. Блокируя PD-L1, атезолизумаб нормализует активацию Т-клеток. Кроме того, атезолизумаб не нарушает механизм защиты нормальных тканей от аутоиммунных реакций за счет сохранения взаимодействия PD-1 и PD-L2. Большая безопасность ингибиторов PD-L1 (в том числе атезолизумаба) подтверждена в метаанализе 125 клинических исследований иммунотерапии, включающем более 20 тыс. пациентов [13]. По состоянию на 13.11.2019 препарат одобрен в России к применению как в виде монотерапии, так и в комбинации с таргетной терапией и/или химиотерапией при различных формах немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, некоторых типах метастатического уротелиального рака и PD-L1-положительном метастатическом трижды негативном РМЖ [9].

«Рош» в иммунотерапии рака

Более 50 лет компания «Рош» занимается разработкой инновационных лекарственных препаратов, которые обеспечивают значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний. Сегодня компания активно инвестирует в разработку инновационных методов лечения, которые помогают собственной иммунной системе человека бороться с онкологическим заболеванием.

Все товарные знаки, использованные или упомянутые в этом сообщении, защищены законом.

Литература/References

1. SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. National Cancer Institute. Bethesda, MD.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприн, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2019. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by A.D.Caprin, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. Moscow, 2019 (in Russian).]
3. Lebmann et al. J Clin Invest 2011.
4. Dent et al. Clin Cancer Res 2007; 13 (15 Pt 1): 4429–34.
5. Abramson et al. American Cancer Society. Cancer 2015.
6. Zhang et al. Oncotarget 2017.
7. Qi Wu et al. Oncotarget 2017; 8 (17): 27990–6.
8. NCCN Breast Cancer Guidelines v1, 2018.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик®. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Tecentrik®. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian).]
10. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_molochnoj_zhelezy.pdf [Mammary cancer. Clinical recommendations. https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_molochnoj_zhelezy.pdf (in Russian).]
11. Schmid P et al. ASCO 2019 (Abstract 1003).
12. Schmid et al. N Engl J Med 2018.
13. Yucai Wang et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2019; 5 (7): 1008–19. DOI: 10.1001/jama-oncol.2019.0393