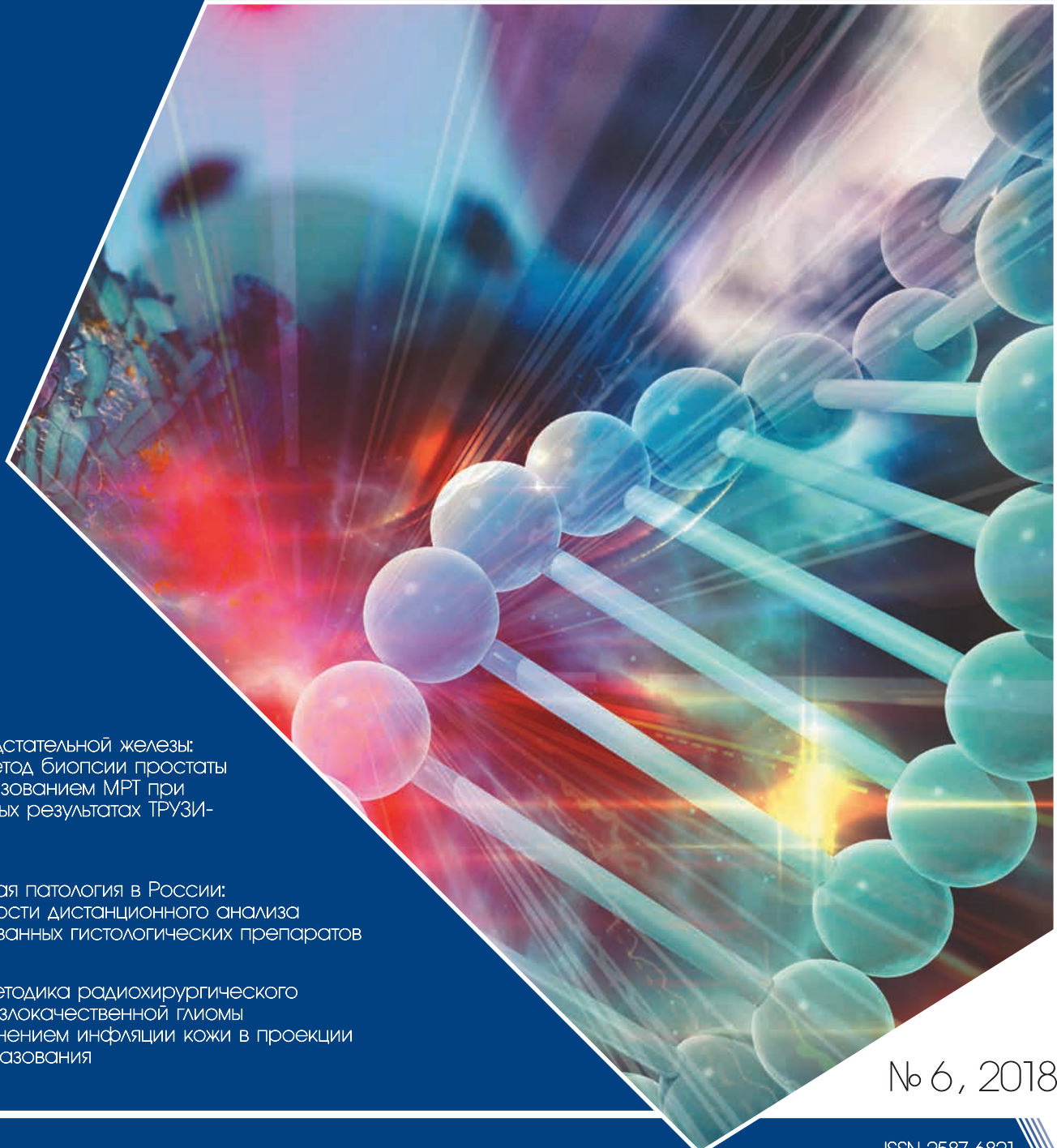


## ОНКОЛОГИЯ



Рак предстательной железы:  
новый метод биопсии простаты  
с использованием МРТ при  
негативных результатах ТРУЗИ-  
биопсии

Цифровая патология в России:  
возможности дистанционного анализа  
оцифрованных гистологических препаратов

Новая методика радиохирургического  
лечения злокачественной глиомы  
с применением инфляции кожи в проекции  
новообразования

№ 6, 2018

ISSN 2587-6821

## PMJ. Медицинское обозрение

№ 6, 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,  
ул. Бакунинская, д. 23–41  
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55  
Электронная почта:  
postmaster@doctormedia.ru  
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>  
для корреспонденции:  
п/о 105064, а/я 399

**директор**  
А.М. Шутая

**главный редактор**  
А.Д. Каприн

**шеф-редактор**  
Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**  
Ж.Г. Оганезова  
С.Н. Привалов

**редактор-корректор**  
В.Н. Калинина

**коммерческий директор**  
О.В. Филатова

**отдел рекламы**  
Е.Л. Соснина  
С.А. Борткевича

**дизайн**  
Д.Б. Баранов  
В.В. Рочев

**отдел распространения**  
М.В. Казаков  
Е.В. Федорова  
Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка  
и версия в Интернет**  
К.В. Богомазов

Адрес редакции:  
105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»  
Адрес: 107023, Москва,  
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 7 000 экз. Заказ № 241784

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ № ФС77-53569

выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция ответ-  
ственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ  
и входит в Перечень ВАК

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

30.08.2018

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Каприн А.Д., академик РАН РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва  
**Алексеев Б.Я.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Балязин В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

**Вербовой А.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

**Винник Ю.С.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

**Гиляровский С.Р.**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Доброхотова Ю.Э.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Емельянов А.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Кульчавеня Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

**Луцкинина Е.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Ненасшева Н.М.**, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Овчинников А.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**Снарская Е.С.**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Терещенко С.Н.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

**Фазылов В.Х.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

**Шемеровский К.А.**, д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Бабенко А.Ю.**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Баткаев Э.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАУ ВО РУДН, Москва

**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

**Верткин А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

**Восканян С.Э.**, д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

**Гаврилова С.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

**Гамидов С.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Горелов А.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Драпкина О.М.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Каратаев А.Е.**, д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

**Кунельская Н.Л.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, Москва

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России

**Руднов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

**Спирин Н.Н.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России

**Ткачева О.Н.**, д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Юренева С.В.**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Возможности МРТ-направленной трепан-биопсии в выявлении рака предстательной железы у пациентов с негативными результатами ТРУЗИ-биопсии в анамнезе при сохраняющихся клинических данных за рак предстательной железы** ..... 2  
*В.И. Куплевацкий, Д.И. Куплевацкая, Н.А. Березина*

**Опыт применения высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в лечении пациентов с местным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии** ..... 9  
*Г.Е. Крупинов, Н.Д. Новичков, А.В. Амосов, Л.М. Рапопорт, Е.А. Безруков*

**Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка** ..... 13  
*Е.С. Сухих, Д.М. Подоплекин, Л.Г. Сухих, И.Н. Шейно, П.В. Ижевский*

## ОБЗОРЫ

**Цифровая патология в России: опыт и перспективы** ..... 19  
*А.И. Ремез, А.С. Журавлев, А.О. Фаттахов, В.А. Павлова*

**Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования в лечении рецидивов опухолей головы и шеи — состояние проблемы** ..... 22  
*А.В. Михайлов, Н.А. Воробьев, В.П. Сокурченко, Н.И. Мартынова, Ю.В. Гуцало*

**Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению** ..... 28  
*Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец*

**Современные подходы к гормональной терапии рака предстательной железы** ..... 36  
*Н.В. Воробьев, И.А. Тараки, А.Г. Мурадян*

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**Радиохирургическое лечение рецидива злокачественной глиомы конвекситальной локализации с применением методики инфляции кожи в проекции новообразования (клинический случай)** ..... 41  
*А.С. Токарев, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова, К.В. Грецих*

**Использование игровой терапии для обеспечения комфортного психоэмоционального состояния детей в процессе лучевого лечения** ..... 46  
*М.Л. Захарова, С.А. Фетисов, Ю.В. Гуцало, Н.И. Мартынова, М.А. Черкашин*



## Дорогие коллеги, друзья!

*Вы держите в руках очередной номер РМЖ, посвященный онкологии. В современной медицине онкология занимает особое место. Диагностика и лечение злокачественных новообразований требуют сложного, мультидисциплинарного подхода с участием множества специалистов разного профиля — патоморфологов, медицинских генетиков, хирургов, рентгенологов и радиологов, радиотерапевтов, онкологов, психологов, врачей паллиативной помощи. Каждый случай по-своему уникален, и это всегда большой и тяжелый труд.*

*Внедрение в клиническую практику достижений современной науки превратило лечение пациента в высокотехнологичный процесс. Как кто-то сказал о центрах протонной терапии, «это огромный завод, построенный вокруг одной койки». А онколог-химиотерапевт теперь не просто химиотерапевт, поскольку помимо цитостатиков существуют и с каждым годом все шире используются таргетные препараты, иммунотерапия. И современный хирург — это не только человек со скальпелем, потому что развивается видеоассистированная эндоскопическая хирургия, роботическая хирургия, различные image-guided биопсии, интервенционная абляция опухолей, и мы становимся в большей степени похожи на операторов умных машин. Сейчас онколог должен обладать глубокими знаниями в генетике, лучевой диагностике, медицинской физике, фармакологии, отлично ориентироваться в клинических исследованиях всех фаз и международных гайдлайнах, читать огромные массивы литературы и пользоваться инструментами телемедицины.*

*Можно образно сказать, что с точки зрения технологий будущее в онкологии уже наступило.*

*Под обложкой этого номера вы найдете ответы на многие вопросы. Цифровая медицина и патоморфология, лучевая терапия, биопсия под контролем МРТ — вот лишь некоторые темы опубликованных статей.*

*В 2018 г. выпуск журнала приурочен к 4-му Всероссийскому съезду по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии, который состоится в Санкт-Петербурге в октябре. Ждем вас в Северной столице и будем рады вашим работам на страницах нашего журнала.*

**Главный редактор номера РМЖ «Онкология»,  
исполнительный директор  
Российского общества по радиохирургии  
и стереотаксической терапии  
Михаил Александрович Черкашин**

# Возможности МРТ-направленной трепан-биопсии в выявлении рака предстательной железы у пациентов с негативными результатами ТРУЗИ-биопсии в анамнезе при сохраняющихся клинических данных за рак предстательной железы

В.И. Куплевацкий, к.м.н. Д.И. Куплевацкая, к.м.н. Н.А. Березина

ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка возможностей многопараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) предстательной железы как метода выявления изменений в структуре железы при навигации МРТ-направленной биопсии у пациентов с негативными результатами биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ, ТРУЗИ-биопсии) в анамнезе при сохраняющихся клинических данных за наличие опухолевого поражения предстательной железы.

**Материал и методы:** были проанализированы результаты МРТ-исследований 91 пациента с выявленными изменениями в предстательной железе, соответствующими МРТ-критериям по PI-RADS 3, PI-RADS 4, PI-RADS 5, и биопсией предстательной железы в анамнезе не менее чем за 3 мес. до выполнения исследования. МРТ-исследование предстательной железы выполнялось на высокопольных томографах: SIEMENS Magnetom AERA RT с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и SIEMENS Magnetom Verio с напряженностью магнитного поля 3 Т.

**Результаты исследования:** у пациентов с отрицательными результатами ТРУЗИ-биопсии при сохраняющейся клинической картине рака предстательной железы МРТ-картина наиболее часто (в 56% случаев) соответствовала 3-й категории по PI-RADSv2. Проанализированы МРТ-критерии по PI-RADSv2, проведены измерения размеров подозрительных на злокачественный процесс участков в трех плоскостях, произведена оценка расположения подозрительной зоны, ориентируясь на зоны, предложенные в рекомендациях PI-RADSv2. Была выполнена МРТ-направленная биопсия 91 пациенту, проанализированы данные гистологического исследования. Согласно полученным результатам, у большинства (41,7%) пациентов зоны структурных изменений располагались в передних отделах предстательной железы (фибромускулярной строме) — зоне труднодоступной при проведении ТРУЗИ-биопсии.

**Заключение:** применение МРТ-направленной биопсии предстательной железы для пациентов с негативными результатами ТРУЗИ-биопсии в анамнезе при сохраняющейся клинической картине рака предстательной железы является высокоточным методом, дающим визуальное подтверждение попадания иглы биопсийного пистолета в подозрительный, по данным МРТ-исследования, фокус. Метод позволяет сократить время до постановки правильного диагноза с гистологической верификацией и должен быть использован у данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** ПСА, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ-биопсия, мпМРТ, МРТ-направленная биопсия, рак предстательной железы, PI-RADS.

**Для цитирования:** Куплевацкий В.И., Куплевацкая Д.И., Березина Н.А. Возможности МРТ-направленной трепан-биопсии в выявлении рака предстательной железы у пациентов с негативными результатами ТРУЗИ-биопсии в анамнезе при сохраняющихся клинических данных за рак предстательной железы // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 2–8.

## ABSTRACT

**Possibilities of MRI-guided trepan biopsy in prostate cancer detection in patients with negative results of TRUS biopsy in anamnesis with persisting clinical data for prostate cancer**

V.I. Kuplevatskiy, D.I. Kuplevatskaya, N.A. Berezina

Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), St. Petersburg

**Aim:** to evaluate possibilities of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of prostate gland as a method of detecting changes in structure of the gland during MRI-guided biopsy navigation in patients with negative results of TRUS biopsy in anamnesis with persisting clinical data for presence of tumor lesion of the prostate.

**Patients and Methods:** results of MRI studies of 91 patients with identified changes in the prostate gland that met the MRI criteria for PI-RADS 3, PI-RADS 4, PI-RADS 5 and prostate biopsy in anamnesis at least 3 months prior to the study were analyzed. MRI studies of the prostate gland were performed on high-field tomographs: SIEMENS Magnetom AERA RT with a magnetic field strength of 1.5 T and SIEMENS Magnetom Verio with a magnetic field strength of 3 T.

**Results:** in the patients with negative results of TRUS biopsy with the persisting clinical picture of prostate cancer, an MRI image most often (in 56% of cases) corresponded to category 3 on PI-RADSV2. MRI criteria were analyzed on PI-RADSV2, sizes of suspicious for malignant process areas were measured in three planes, location of the suspicious zone was assessed, focusing on the zones proposed in the recommendations of PI-RADSV2. An MRI-guided biopsy to 91 patients was performed, histological examination data were analyzed. According to the obtained results, in the majority of patients (41.7%) the zones of structural changes were located in anterior sections of the prostate gland (fibromuscular stroma) — a zone difficult to access during TRUS biopsy.

**Conclusions:** the use of MRI-guided prostate biopsy for the patients with negative results of the TRUS biopsy in anamnesis with the persisting clinical picture of prostate cancer is a highly accurate method that provides a visual confirmation of a biopsy gun needle being caught into a suspicious focus, according to the MRI examination. The method allows shortening time until the correct diagnosis is made with histological verification and should be used in this group of patients.

**Key words:** PSA, digital rectal examination, TRUS biopsy, mpMRI, MRI-guided biopsy, prostate cancer, PI-RADS.

**For citation:** Kuplevatskiy V.I., Kuplevatskaya D.I., Berezina N.A. Possibilities of MRI-guided trepan biopsy in prostate cancer detection in patients with negative results of TRUS biopsy in anamnesis with persisting clinical data for prostate cancer //RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 2–8.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин во всем мире. Так, по данным Североамериканской Ассоциации Онкологов, опубликованным в 2017 г., РПЖ занял в США 2-е место среди всех злокачественных образований у мужчин после рака кожи. Только за 2016 г. было зарегистрировано более 180 тыс. новых случаев заболевания и более 26 тыс. смертельных исходов, связанных с РПЖ.

В Российской Федерации А.Д. Каприн с соавт. в работе «Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году» отмечают ежегодный рост числа выявленных случаев РПЖ. Распространенность РПЖ выросла с 43,1 случая на 100 тыс. населения в 2005-м до 138,4 случая на 100 тыс. населения в 2016 г. [1].

Исходя из клинической и морфологической классификации значительное число случаев РПЖ не представляют больших проблем в диагностике. Обычно заболевание выявляют уже при пальцевом ректальном исследовании и уточняют диагноз с помощью лабораторных (простат-специфический антиген (ПСА) и его различные дериваты) и инструментальных (трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), биопсия простаты с последующим морфологическим исследованием) методов [2–4].

Однако в ряде случаев, несмотря на клинические данные за РПЖ, биопсия под контролем ТРУЗИ оказывается неинформативной. Пациента подвергают повторным многоточечным ТРУЗИ-биопсиям, что в большинстве случаев на протяжении долгого времени не приводит к положительному результату и, как следствие, к началу лечения. Такие случаи требуют более точной визуализации опухоли и достоверного попадания биопсийной иглы в выявленный патологический участок, а не традиционного взятия материала, ориентируясь на зоны предстательной железы, применяемого при ТРУЗИ-биопсии [5–10].

Многолетний опыт использования многопараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) предстательной железы доказал высочайшие возможности в клиническом использовании МРТ при РПЖ, не ограничиваясь вопросами локорегионарного распространения. Использование метода позволяет решить такие задачи, как выявление опухоли, четкое определение ее анатомо-топографической локализации, подробная характеристика, ведение

активного наблюдения, выявление возможного рецидива, навигация при биопсии, выбор и планирование методов лечения [7–9].

В настоящее время выделяют три основных способа МРТ-направленной биопсии [2, 8, 9, 11–18]:

- 1) когнитивный таргетинг — врач выполняет биопсию под контролем ТРУЗИ после тщательного картирования подозрительных участков в ходе первичной мпМРТ;
- 2) МРТ/ТРУЗИ наложение (fusion) — специальная компьютерная программа совмещает изображение, полученное на МРТ, с ультразвуковой картиной в режиме реального времени;
- 3) прямая МРТ-направленная биопсия (in-bore).

Современным и инновационным подходом представляется включение МРТ-направленной биопсии в программу активного наблюдения (пациенты из группы низкого риска РПЖ, которым регулярно выполняется контроль уровня ПСА, пальцевое ректальное исследование и ежегодная биопсия простаты под контролем ТРУЗИ) [9–12].

На сегодняшний день в доступных медицинских изданиях можно найти большое количество работ по сравнению различных методик биопсии предстательной железы. Так, Schoots et al. провели сравнение эффективности и диагностической ценности биопсии под контролем МРТ и ТРУЗИ. Общее количество пациентов составило 1926 человек. По итогам анализа был сделан вывод о том, что у мужчин с клиническим подозрением на РПЖ и положительными находками в ходе первичной мпМРТ малого таза не было выявлено достоверных различий между биопсией под контролем МРТ и ТРУЗИ по частоте морфологической верификации диагноза. Однако МРТ-направленная биопсия достоверно характеризовалась более высокой выявляемостью клинически значимого РПЖ (чувствительность МРТ-биопсии 0,91, 95% доверительный интервал 0,87–0,94 vs чувствительности ТРУЗИ 0,76, 95% доверительный интервал 0,64–0,84) [2, 16].

**Цель исследования:** оценка возможностей мпМРТ предстательной железы как метода выявления изменений в структуре железы при навигации МРТ-направленной биопсии у пациентов с негативными результатами ТРУЗИ-биопсии в анамнезе при сохраняющихся клинических данных за наличие опухолевого поражения предстательной железы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период 2015–2017 гг. были выполнены мпМРТ с последующей МРТ-направленной биопсией 91 пациенту с негативной (негативными) ТРУЗИ-биопсией в анамнезе при сохраняющихся клинических данных за РПЖ.

МРТ-исследование выполнялось на высокопольных томографах: SIEMENS Magnetom AERA RT с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и SIEMENS Magnetom Verio с напряженностью магнитного поля 3 Т.

Протоколы мпМРТ включали: T2w sag, Axial high-resolution T2w, Coronal high-resolution T2w, Axial DWI b-values of 0, 500, 1000 с автоматическим построением ADC-карт, T1w до контрастирования и Axial DCE-MRI (курс инъекций составлял 2,5 см<sup>3</sup>/с, начиная с непрерывного изображения сбора данных с временным разрешением 3,4 с и до 283,5 с).

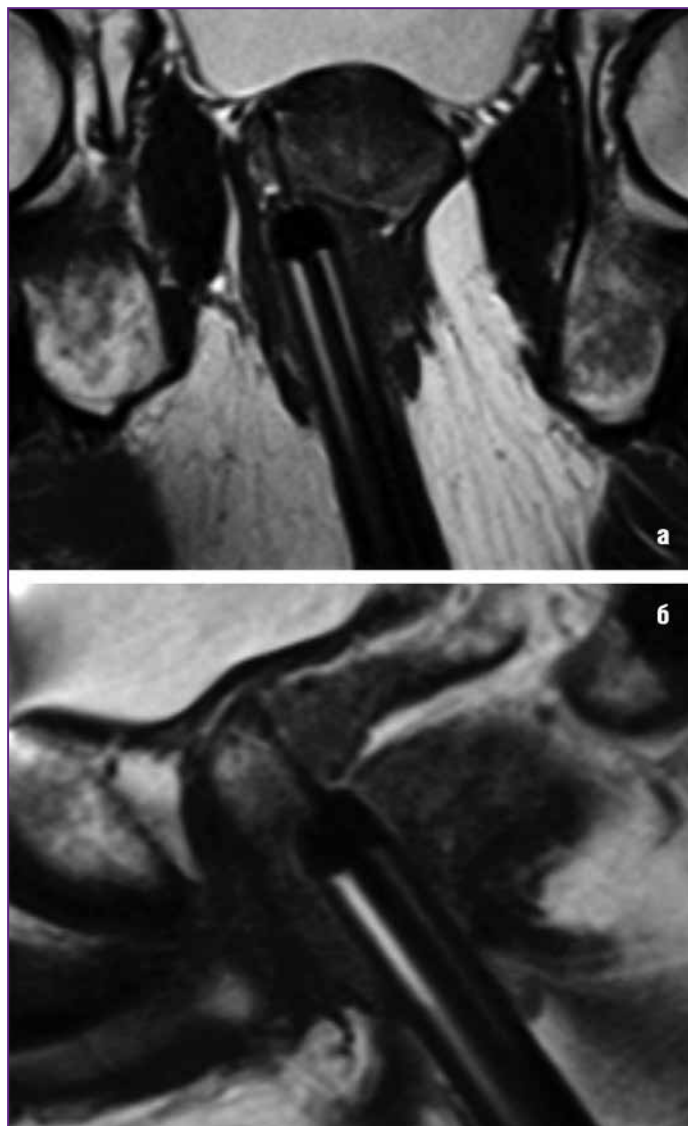
Количественная и качественная оценка изменений осуществлялась согласно рекомендациям PI-RADSv2 (Prostate Imaging-Reporting and Data System version 2 (2-я версия) — рекомендации по визуализации согласно American College of Radiology).

МРТ-направленная биопсия выполнялась с использованием специального устройства фирмы INVIVO с применением полностью автоматического пистолета-иглы 150 мм/16 г.

Для анестезии использовался гель для местного применения, который наносился как на направляющее устройство, так и непосредственно на область ануса.

При подготовке к исследованию пациентам назначалась очистительная клизма, прием пероральных антибиотиков широкого спектра по схеме: 3 дня до проведения процедуры, в день проведения и 2 дня после проведения процедуры. Пациентам, принимающим антикоагулянты, отменяли прием препаратов за 3 дня до проведения процедуры.

Для навигации и контроля нахождения иглы использовались T2w в сагиттальной и корональной проекциях (рис. 1).



**Рис. 1.** Контроль нахождения иглы в структуре предстательной железы: T2 в корональной (а) и сагиттальной (б) проекциях

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате гистологического исследования материала, полученного при МРТ-направленной трепан-биопсии предстательной железы, опухолевая ткань была выявлена у 81 пациента.

Анализ каждого МРТ-исследования предстательной железы включал в себя оценку изменений по следующим критериям:

- 1) по размерам выявленного очага по трем плоскостям;
- 2) по характеристике T2w (T2 ВИ);
- 3) по Axial DWI b-values of 0, 500, 1000 (ДВИ) выявленных изменений с анализом ADC (ИКД) карт;
- 4) по результатам динамического контрастирования с построением графиков накопления и вымывания контрастного вещества.

Результаты анализа выявленных изменений при мпМРТ предстательной железы даны в таблице 1.

Таким образом, у пациентов с отрицательными результатами ТРУЗИ-биопсии при сохраняющейся клинической картине РПЖ МРТ-картина наиболее часто (в 56% случаев) соответствовала 3-й категории PI-RADSv2.

Локализация патологического процесса осуществлялась с использованием разделения предстательной железы на сегменты, рекомендованные PI-RADSv2 (рис. 2).

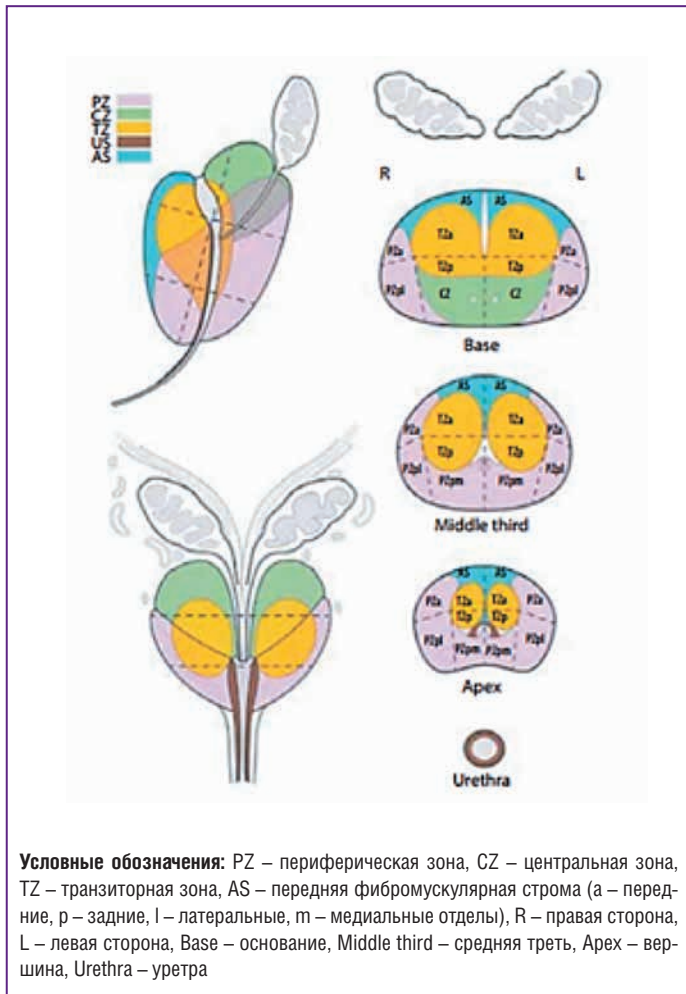
Выявленные патологические участки в зависимости от их локализации представлены в таблице 2.

Таким образом, у большинства (41,75%) пациентов зоны структурных изменений располагались в передних отделах предстательной железы (фибромускулярной строме), зоне труднодоступной для проведения ТРУЗИ-биопсии.

**Таблица 1.** Количественная оценка выявленных при мпМРТ изменений по категориям в зависимости от размера очага

Категория Размер очага	PI-RADS 3-й категории	PI-RADS 4-й категории	PI-RADS 5-й категории	Всего
До 1 см <sup>3</sup>	42 (82,3%)	9 (34,6%)	–	51 (56%)
1–2 см <sup>3</sup>	9 (17,7%)	12 (46,2%)	11 (78,6%)	32 (35,1%)
Более 2 см <sup>3</sup>	–	5 (19,2%)	3 (21,4%)	8 (8,9%)
Итого	51 (56%)	26 (28,6%)	14 (15,4%)	91 (100%)

**Примечание.** PI-RADS – Prostate Imaging-Reporting and Data System – рекомендации по визуализации согласно American College of Radiology



**Условные обозначения:** PZ – периферическая зона, CZ – центральная зона, TZ – транзиторная зона, AS – передняя фибромускулярная строма (а – передние, р – задние, l – латеральные, m – медиальные), R – правая сторона, L – левая сторона, Base – основание, Middle third – средняя треть, Apex – вершина, Urethra – уретра

**Рис. 2.** Локализация патологического процесса

**Клинический пример № 1**

Мужчина 1954 г. р. за 7 мес. до проведения МРТ-направленной биопсии обратился к урологу по месту жительства в связи с повышенным уровнем ПСА общего до 9,75 нг/мл. После пальцевого ректального обследования и выполнения ТРУЗИ была проведена ТРУЗИ-биопсия, по результатам которой данные за опухолевые изменения не получены. При контрольных анализах ПСА через 3 и 6 мес. после проведения биопсии наблюдался рост уровня ПСА общего до 11,5 нг/мл. К моменту обращения пациент предоставил последние результаты исследования крови, в которых отмечался дальнейший рост уровня ПСА общего до 13,2 нг/мл; соотношение ПСА общий/свободный 11%; значения phi (prostate health index – индекс здоровья простаты) 47%.

Пациенту была выполнена мпМРТ предстательной железы, при которой выявлены два участка, подозрительные на аденокарциному предстательной железы: в левой периферической зоне в сегменте PZpm был выявлен участок с неоднородным снижением сигналов по T2 ВИ без четких контуров, размером 1,9 см<sup>3</sup>, имеющий повышенные сигналы на высоких факторах диффузии и выраженное снижение сигналов на ADC-карте, что соответствовало PI-RADS 4-й категории (рис. 3).

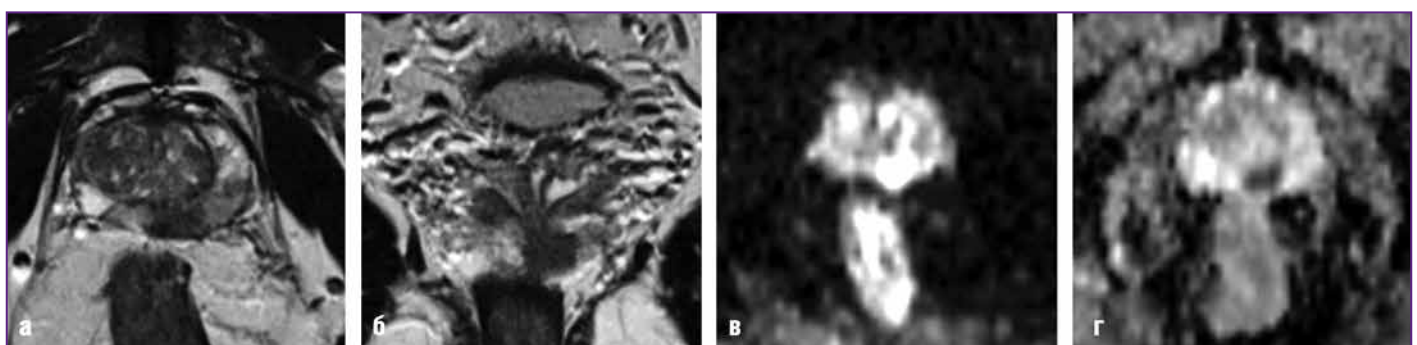
На T2 ВИ в аксиальной и корональной проекциях визуализирован участок снижения сигналов без четких контуров в сегменте PZpm в среднем и нижнем секторе предстательной железы. На DWI b1000 и ADC-карте визуализированы повышенные сигналы на высоком факторе диффузии и выраженное снижение сигналов на ADC-карте.

В правой периферической зоне на границе сегментов PZa/PZpl отмечался участок сниженных сигналов по T2 ВИ размерами до 1 см<sup>3</sup> с достаточно ровными контурами и неопределенными сигналами на DWI и ADC-карте, что соответствовало PI-RADS 3-й категории (рис. 4).

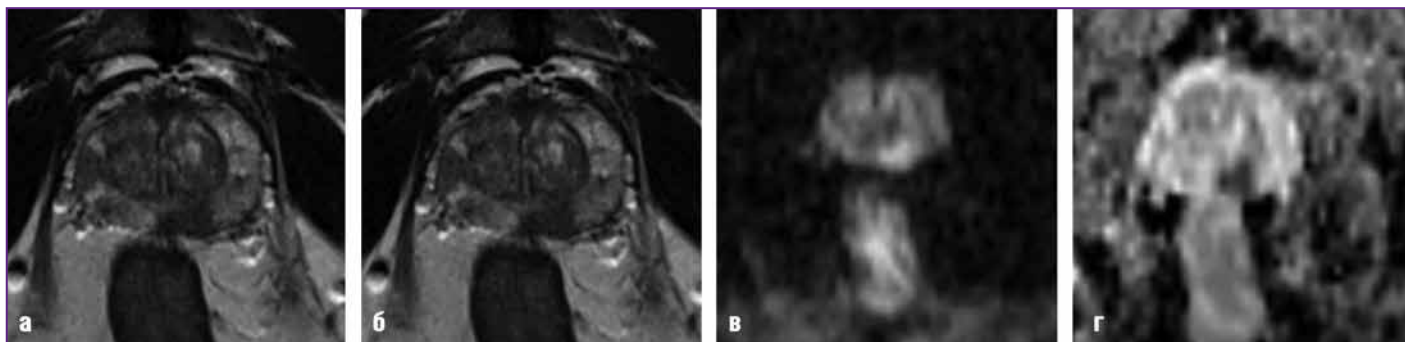
**Таблица 2.** Количественная оценка выявленных при мпМРТ изменений по категориям в зависимости от локализации патологического процесса

Категория	Расположение фокуса	AS	CZ	TZa	TZp	PZa	PZpl	PZpm	Всего
PI-RADS 3-й категории		16 (17,58%)	2 (2,19%)	4 (4,39%)	7 (7,69%)	12 (13,18%)	5 (5,49%)	5 (5,49%)	51 (56,01%)
PI-RADS 4-й категории		9 (9,89%)	–	2 (2,19%)	1 (1,09%)	9 (9,89%)	3 (3,29%)	2 (2,19%)	26 (28,54%)
PI-RADS 5-й категории		13 (14,28%)	–	–	–	1 (1,09%)	–	–	14 (15,37%)
Итого		38 (41,75%)	2 (2,2%)	6 (6,6%)	8 (8,8%)	22 (24,1%)	8 (8,8%)	7 (7,7%)	91 (100%)

**Примечание.** PI-RADS – Prostate Imaging-Reporting and Data System – рекомендации по визуализации согласно American College of Radiology; расположение фокуса: PZ – периферическая зона, CZ – центральная зона, TZ – транзиторная зона, AS – передняя фибромускулярная строма (а – передние, р – задние, l – латеральные, m – медиальные отделы)



**Рис. 3.** Изменения в левой периферической зоне T2 ВИ в аксиальной (а) и корональной (б) проекциях, DWI b1000 (в), ADC-карта (г)



**Рис. 4.** Изменения в правой периферической зоне: T2 ВИ в аксиальной (а) и корональной (б) проекциях, DWI b1000 (в) ADC-карта (г)

На T2 ВИ в аксиальной и корональной проекциях визуализирован участок снижения сигналов с четким контуром на границе сегментов PZa и PZpl в среднем секторе предстательной железы. На DWI b1000 и ADC-карте визуализировано слабо выраженное повышение сигналов на высоком факторе диффузии без видимых изменений на ADC-карте.

После стандартной подготовки к процедуре пациенту была выполнена МРТ-направленная трепан-биопсия из выявленных участков, включающая взятие материала из трех участков изменений в левой периферической зоне и двух образцов из участка, располагающегося в правой периферической зоне (рис. 5).

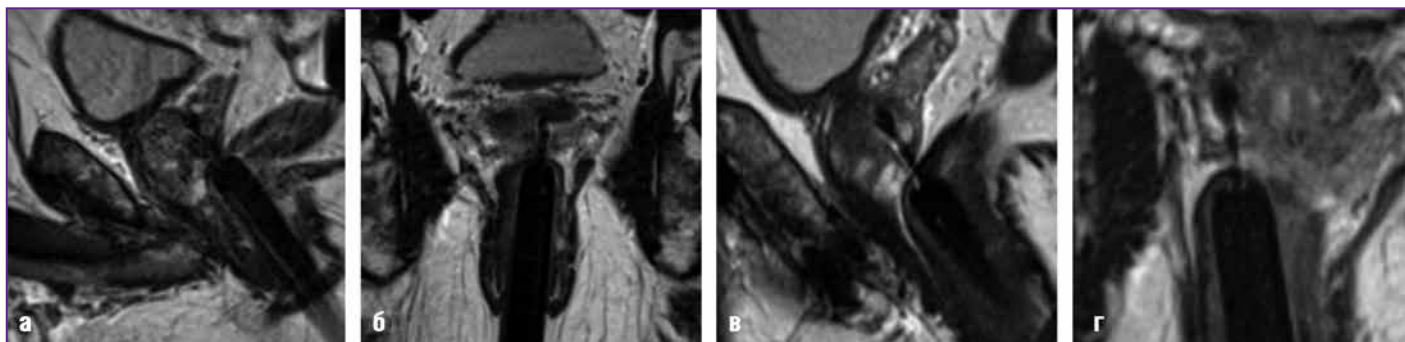
По результатам морфологического исследования у пациента в левой периферической зоне была выявлена аденокарцинома Глисон 3+4 (согласно морфологической шкале Глисона, выражается в баллах), занимающая до 80% столбика ткани из центральных отделов участка, 60% и 40% столбиков из периферических отделов участка.

В биоптатах, полученных из участка в правой периферической зоне, в одном столбике опухолевых клеток не обнаружено, во втором столбике была выявлена аденокарцинома Глисон 3+2, занимающая 15% столбика.

Результаты морфологического исследования данных трепан-биопсии предстательной железы под контролем МРТ представлены в таблице 3.

Исходя из данных гистологического исследования среди пациентов с обнаруженными изменениями, относящимися к PI-RADS 3-й категории, аденокарцинома была выявлена у 40 (78,4%) пациентов и только в 2-х (3,9%) случаях опухоль была клинически незначимой (Глисон 3+2). Основываясь на данных гистологического исследования, отмечено, что при изменениях PI-RADS 3-й категории наиболее часто встречалась опухоль средней степени дифференцировки 3+4 (54,9%).

Среди пациентов с изменениями в структуре предстательной железы, соответствующими PI-RADS 4-й категории, аденокарцинома была выявлена у 25 (96%) пациентов, при этом степень дифференцировки опухолевой



**Рис. 5.** T2 ВИ в сагиттальной (а) и корональной (б) проекциях. Контроль нахождения иглы биопсийного пистолета в участке правой периферической зоны. В двух плоскостях визуализирован открытый конец иглы биопсийного пистолета в участке патологических изменений в сегменте PZpl в среднем секторе предстательной железы. В двух плоскостях – сагиттальной (в) и корональной (г) – визуализирован открытый конец иглы биопсийного пистолета в участке патологических изменений в сегменте PZpt в среднем секторе предстательной железы

**Таблица 3.** Результаты биопсии в соотношении с критериями PI-RADS

Категория	Результат биопсии	Доброкачественные изменения	Глисон 3+2	Глисон 3+3	Глисон 3+4	Глисон 4+3	Глисон 4+4	Глисон 4+5	Глисон 10	Всего
PI-RADS 3-й категории	9 (17,6%)	2 (3,9%)	5 (9,8%)	28 (54,9%)	6 (11,8%)	1 (1,9%)	–	–	–	51 (100%)
PI-RADS 4-й категории	1 (3,9%)	–	–	6 (23%)	11 (42,3%)	8 (30,8%)	–	–	–	26 (100%)
PI-RADS 5-й категории	–	–	–	3 (21,4%)	7 (50%)	3 (21,4%)	1 (7,14%)	–	–	14 (100%)
Итого	10 (10,98%)	2 (2,19%)	5 (5,49%)	37 (40,65%)	24 (26,37%)	12 (13,18%)	1 (1,09%)	–	–	91 (100%)

**Примечание.** Показатели шкалы Глисона выражены в баллах



ткани была ниже, чем при изменениях, характерных для PI-RADS 3-й категории, и соответствовала Глисон 4+3 и 4+4 в 73% случаев.

Биопсия изменений, соответствующих PI-RADS 5-й категории, в 100% случаев дала положительный результат, а морфологически опухолевая ткань в 78% случаев имела низкую степень дифференцировки ткани.

Размеры выявленного патологического участка в структуре предстательной железы определяли количество биопсийных образцов. Взятие материала из центральной части участка осуществлялось в 100% случаев. При размерах до 1 см<sup>3</sup> взятие второго биопсийного образца проводили из периферических отделов выявленного участка. При размерах очага более 1 см<sup>3</sup> взятие последующих столбиков проводили из периферических зон участка как в аксиальной, так и в корональной плоскости. Количество взятых образцов ткани в зависимости от размеров выявленного участка в структуре предстательной железы дано в таблице 4.

Исходя из данных таблицы среднее количество столбиков взятой ткани при размерах опухоли до 1 см<sup>3</sup> составило 2 единицы, при этом опухолевые клетки были обнаружены в 79% случаев, в остальных столбиках взятой ткани (21%) изменения носили воспалительных характер, несмотря на точность попадания в выявленную зону. При этом мы получили 100% соответствие степени дифференцировки опухолевой ткани во взятых образцах из одной зоны.

При изменениях от 1 до 2 см<sup>3</sup> среднее количество взятого материала составило 2,74 столбика с 81,7% попаданием в опухолевую ткань. В 7 (14%) случаях столбики содержали разные данные по степени дифференцировки опухолевой ткани. При изменениях более 2 см<sup>3</sup> и среднем количестве проколов 4,5 опухолевая ткань обнаружена в 93,3% случаев, при этом соответствие гистологического материала в разных столбиках ткани у одного пациента составило 97%.

Таким образом, количество взятого материала напрямую зависит от размеров выявленных изменений, но не должно быть меньше двух столбиков для более точного анализа степени дифференцировки опухоли.

Всем пациентам с гистологически негативными результатами биопсии были выполнены МРТ-исследования через 3 и 6 мес. с оценкой динамики выявленных фокусов, при этом в 100% случаев диагностически значимых изменений не отмечалось.

### Клинический пример № 2

Пациент 1957 г. р. в 2011 г. впервые сдал анализы на ПСА, при которых обнаружено незначительное повышение до 4,2 нг/мл. После ТРУЗИ-исследования (со слов, выписки не представлены), пальцевого ректального исследования поставлен диагноз: «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы». За 2012–2014 гг. отмечался подъем ПСА до 7,9 нг/мл. В декабре 2014 г. выполнена первая ТРУЗИ-биопсия с негативным ответом. В течение 2015 г. показатель ПСА вырос до 10,5 нг/мл. В сентябре 2015 г. выполнена мпМРТ предстательной железы, при которой визуализирован участок PI-RADS 3-й категории в левой периферической зоне в сегменте PZpl. В январе 2016 г. — повторная ТРУЗИ-биопсия из 24 точек с негативным результатом при уровне ПСА 9,8 нг/мл.

Данные мпМРТ-исследования от мая 2016 г. при уровне ПСА 9,4 нг/мл представлены на рис. 6.

При исследовании на фоне неравномерного снижения интенсивности сигналов от периферических долей, вероятно обусловленного изменениями по типу хронического воспалительного процесса, в сегменте PZpl выявлен участок патологического сигнала, характерного для PI-RADS 3-й категории.

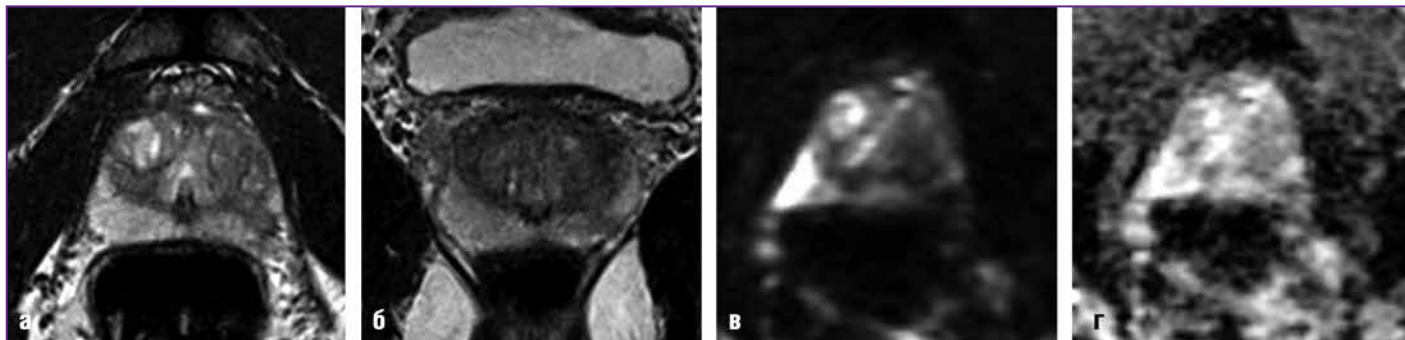
Пациенту рекомендовано пройти лечение по поводу хронического воспалительного процесса и выполнить контрольное мпМРТ-исследование через 6 мес.

На фоне лечения отмечалось снижение уровня ПСА до 8,4 нг/мл. Был определен индекс здоровья простаты phi 27.

На мпМРТ в январе 2017 г. отмечалось отсутствие видимых изменений ранее визуализированного участка (рис. 7). Пациенту предложено динамическое наблюдение.

**Таблица 4.** Количество взятого материала для проведения гистологического исследования в зависимости от размеров выявленных изменений

Объем подозрительного участка предстательной железы	Среднее количество столбиков, взятых в ходе биопсии	Среднее количество столбиков с опухолевыми тканями (по итогам патоморфологического исследования), также в % от общего количества	
До 1 см <sup>3</sup>	2,03	1,59	79%
1–2 см <sup>3</sup>	2,74	2,24	81,7%
Более 2 см <sup>3</sup>	4,5	4,2	93,3%
Итого	2,63	2,06	78,3%



**Рис. 6.** T2 ВИ в аксиальной (а) и корональной (б) проекциях, DWI b1000 (в) и ADC (г)

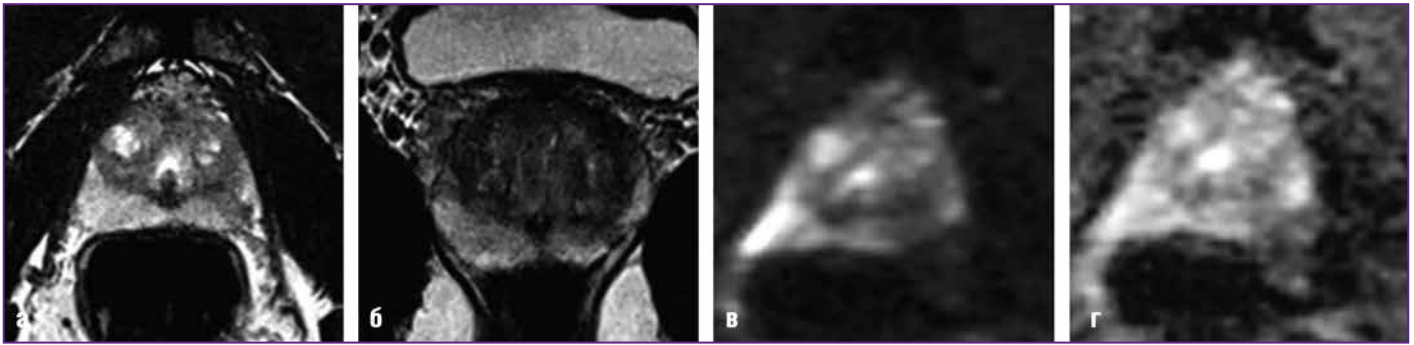


Рис. 7. T2 в аксиальной (а) и корональной (б) проекциях, DWI b1000 (в) и ADC (г)

При мпМРТ зона в сегменте PZpl без видимых динамических изменений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ТРУЗИ в настоящее время является стандартным методом визуализации при биопсии предстательной железы из-за низкой стоимости и простоты выполнения [19]. Однако ТРУЗИ имеет достаточно низкий показатель обнаружения РПЖ, не превышая 30% [20]. Исследования показали, что ложноотрицательные результаты ТРУЗИ обнаружены по меньшей мере в 20% случаев [21].

МРТ обеспечивает альтернативный подход к обнаружению и диагностике РПЖ. МРТ обладает высоким пространственным разрешением, высокой контрастностью мягких тканей и возможностями объемной визуализации [22], тем самым обеспечивает четкую визуализацию предстательной железы и ее подструктур, включая периферическую зону (PZ), которая является наиболее распространенным местом роста аденокарциномы предстательной железы [23]. Применение этого метода визуализации позволяет выявлять подозрительные на аденокарциному участки даже очень малых размеров (около 1 см<sup>3</sup>) и направить иглу пистолета для биопсии точно в цель.

На сегодняшний день клиническая практика МРТ-исследования с использованием рекомендаций PI-RADSv2 позволила стандартизировать алгоритм исследования и трактовки изображений, тем самым резко повысить эффективность метода в диагностике РПЖ. Использование МРТ-визуализации для навигации и контроля нахождения иглы в момент взятия материала для гистологического анализа, особенно из передних отделов железы, резко повышает возможности точной постановки диагноза.

На сегодняшний день время процедуры для трансректальной биопсии с МРТ-контролем варьирует от 30 до 68 мин [24], что значительно превышает сроки, указанные для биопсии под контролем ТРУЗИ. Неоднократное перемещение стола (чтобы вывести пациента из сканера для обеспечения доступа к игле для продвижения или регулировки иглы, а затем повторной визуализации) является одной из основных причин увеличения продолжительности процедуры [25]. Это приводит к более высокой стоимости исследования. Поэтому мпМРТ не может заменить классическую ТРУЗИ-биопсию как метод первичного обследования пациентов, но должна быть использована как метод экспертной диагностики и навигации для биопсии при клинически сложных случаях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование МРТ как метода навигации для прицельного взятия биопсийного материала из предстательной железы позволяет выполнить биопсию, с визуальным подтверждением точности попадания, из труднодоступных для ТРУЗИ-биопсии областей, взять достаточное количество образцов ткани в зависимости от размеров патологического участка для уточнения морфологической картины опухоли, тем самым сократить время до постановки диагноза. Трепан-биопсия под МРТ-контролем может быть внедрена в стандартную практику обследования пациентов в диагностически сложных случаях.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2017. 236 с. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2016 godu / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj M.: MNIOI im. P. A. Gercena. 2017. 236 s. (in Russian)].
2. Куплевацкий В. И., Черкашин М. А., Рошин Д. А. и др. Биопсия предстательной железы под контролем магнитно-резонансной томографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. 97 (1). С. 48–55. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-1-48-55 [Kuplevackij V.I., Cherkashin M. A., Roshin D. A. i dr. Biopsija predstatel'noj zhelezy pod kontrolem magnitno-rezonansnoj tomografii // Vestnik Rentgenologii i Radiologii. 2016. 97 (1). S. 48–55. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-1-48-55 (in Russian)].
3. Farwell W. R., Linder J. A., Jha A. K. Trends in prostate-specific antigen testing from 1995 through 2004 // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. P.2497–2502.
4. Brown A. M., Elbuluk O., Mertan F. et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy // Abdom. Imaging. 2015. Vol. 40 (6). P.1788–1799.
5. White S., Hricak H., Forstner R. et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images // Radiology. 1995. Vol. 195. P.385–390.
6. Pedler K., Kitzing Y. X., Varol C., Arianayagam M. The current status of MRI in prostate cancer // Aust. Fam. Physician. 2015. Vol. 44 (4). P.225–230.
7. Ghai S., Trachtenberg J. In-bore MRI interventions: current status and future applications // Curr. Opin. Urol. 2015. Vol. 25 (3). P.205–211.
8. D'Amico A. V., Tempany C. M., Cormack R. et al. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy // J. Urol. 2000. Vol. 164. P.385–387.
9. Susil R. C., Krieger A., Derbyshire J. A. et al. System for MR image-guided prostate interventions: canine study // Radiology. 2003. Vol. 228. P.886–894.
10. Beyersdorff D., Winkel A., Hamm B. et al. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results // Radiology. 2005. Vol. 234. P.576–581.
11. Chan Kyo K. Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy: Present and Future // Korean J. Radiol. 2015. Vol. 16 (1). P.90–98.
12. Puech P., Rouvière O., Renard-Penna R. et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study // Radiology. 2013. Vol. 268. P.461–469.
13. Haffner J., Lemaitre L., Puech P. et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection // BJU Int. 2011. Vol. 108 (8 Pt 2). P. E171–E178.
14. Sonn G. A., Natarajan S., Margolis D. J. et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device // J. Urol. 2013. Vol. 189. P.86–91.
15. Pinto P. A., Chung P. H., Rastinehad A. R. et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging // J. Urol. 2011. Vol. 186. P.1281–1285.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Опыт применения высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в лечении пациентов с местным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Профессор Г.Е. Крупинов, к.м.н. Н.Д. Новичков, профессор А.В. Амосов, профессор Л.М. Рапопорт, профессор Е.А. Безруков

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности лечения с применением высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (ВИФУ) пациентов с местным рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ).

**Материал и методы:** проведено лечение с применением ВИФУ 53 пациентам с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ. Выделен ряд ключевых показателей до лечения: средний возраст больных — 62 года; объем предстательной железы до РПЭ в среднем составил 53 см<sup>3</sup>; средний уровень ПСА перед выполнением РПЭ находился в пределах 13,1±7,1 нг/мл; средний показатель уровня ПСА во время местного рецидива РПЖ перед сеансом ВИФУ — 2,3±1,5 нг/мл. У всех пациентов перед выполнением биопсии зоны пузырно-уретрального анастомоза (ПУА) проводилось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером, местный рецидив РПЖ был доказан морфологически, лечение выполнялось под спинальной анестезией. Среднее время операции составило 18 мин. Уретральный катетер удаляли на 3-и сутки.

**Результаты исследования:** медиана «надир ПСА» (наименьшее его снижение) к 6 мес. после трансректального применения ВИФУ составила 0,15 (0,042–2,06) нг/мл у 43 (81,1%) больных. Частота совпадения результатов морфологического исследования и данных МРТ составила 95%, гистосканирования и морфологического исследования — 94%. Время безрецидивного выживания у больных после лечения ВИФУ местного рецидива РПЖ с показателем ПСА до 2 нг/мл равнялось 6,7 года. Среднее время безрецидивного выживания пациентов после сеанса ВИФУ с уровнем ПСА более 2 нг/мл составило 5,9 года. Одним из ключевых показателей является достижение 5-летней безрецидивной выживаемости более чем у 50% пациентов умеренной группы риска с местным рецидивом.

**Заключение:** ВИФУ в лечении больных с местным рецидивом РПЖ после РПЭ зарекомендовал себя как эффективный метод с высоким профилем безопасности. МРТ органов малого таза с контрастированием и гистосканирование показали высокую информативность в диагностике местного рецидива РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, местный рецидив рака предстательной железы, радикальная простатэктомия.

**Для цитирования:** Крупинов Г.Е., Новичков Н.Д., Амосов А.В. и др. Опыт применения высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в лечении пациентов с местным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 9–13.

## ABSTRACT

The experience of using high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

G.E. Krupinov, N.D. Novichkov, A.V. Amosov, LM Rapoport, E.A. Bezrukov

Sechenov University, Moscow

**Aim:** to assess the efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of patients with local recurrence of prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE).

**Patients and Methods:** HIFU treatment of patients with local recurrence of prostate cancer after RPE with was performed in 53 patients. A number of key indicators have been singled out by the authors before RPE. Thus, the average volume of the prostate gland before RPE was 53 cm<sup>3</sup>, the average age of the patients was 62 years. Before performing RPE, the average PSA level was 13.1±7.1 ng/ml. The average PSA level in patients with local recurrence of PC before the HIFU session was 2.3±1.5 ng/ml. In all patients, before the biopsy of the vesicoureteral anastomosis (VUA) zone, the bladder was drained with the urethral catheter, the local recurrence of the PC was proved morphologically, the treatment was performed under spinal anesthesia. The average operation time was 18 minutes. The urethral catheter was removed on the 3rd day.

**Results:** the median «nadir of PSA» (the smallest decrease) by 6 months after transrectal HIFU was 0.15 (0.042–2.06) ng/ml in 43 patients (81.1%). The frequency of coincidence of results of morphological examination and MRI data was 95%, histoscanning and morphological study — 94%. The time of disease-free survival in patients after HIFU of local recurrence of PC and PSA to

2 ng/ml was 6.7 years. The average time of disease-free survival of patients after a HIFU session and a PSA level of more than 2 ng/ml was 5.9 years. One of the key indicators is that we were able to achieve a 5-year recurrence-free survival in more than 50% of patients at a moderate risk group with local recurrence.

**Conclusions:** HIFU in patients with local recurrence of prostate cancer after RPE has proved its effectiveness as a method of treatment with a high safety profile. MRI of the pelvic organs with contrast agent and HS showed high information value in the diagnosis of local recurrence of PC.

**Key words:** prostate cancer, high-intensity focused ultrasound, local recurrence of prostate cancer, radical prostatectomy.

**For citation:** Krupinov G.E., Novichkov N.D., Amosov A.V. et al. The experience of using high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 9–13.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное онкологическое заболевание мочеполовой системы у мужчин. РПЖ занимает 3-е место среди всех онкологических патологий вслед за раком легких и желудка. Согласно статистике, РПЖ на территории РФ занимает 2-е место по распространенности и 3-е место по смертности в структуре онкологических заболеваний. Наиболее часто РПЖ диагностируется у мужчин от 50 до 80 лет [1]. Именно эти данные по распространенности сосредоточивают на себе внимание специалистов, а вопросы диагностики и лечения РПЖ остаются одними из наиболее актуальных в онкологической практике. На сегодняшний день в арсенале урологов имеется множество разновидностей оперативных пособий по лечению пациентов, страдающих локализованными формами РПЖ, однако «золотым стандартом» остается радикальная простатэктомия (РПЭ). Показаниями к выполнению РПЭ являются: локализованные стадии заболевания, прогноз продолжительности жизни 10 лет и более, а также отсутствие противопоказаний к анестезиологическому пособию. Таким образом, более 73% больных с локализованными стадиями РПЖ выполняется оперативное пособие в объеме РПЭ [2].

Данные мировой медицинской литературы гласят, что специфическая 5-летняя выживаемость достигает 95%, безрецидивная 5-летняя выживаемость — 75–95%. Выявлена корреляция данных с возрастом пациентов и степенью онкологического риска. Так, при низком онкологическом риске безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет 90%, при среднем — 78%, при высоком — 72% [3].

Местный рецидив РПЖ развивается у 15–35% пациентов вне зависимости от выбранного метода лечения. Учитывая количество пациентов, нуждающихся в «сальважном» лечении, вопрос выбора тактики весьма актуален для современной медицины.

К сожалению, до сих пор не существует единых критериев диагностики и выбора метода лечения пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ. Наиболее изученным методом, применяемым в таких случаях, является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Однако большая частота осложнений, низкая эффективность метода (безрецидивная 5-летняя выживаемость 34–77%) заставляют искать новые пути воздействия на раковую ткань в зоне пучечно-уретрального анастомоза (ПУА) [4].

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (ВИФУ или HIFU) с 2014 г., по данным Guidelines on prostate cancer EAU, рекомендован как альтернативный метод первичного лечения больных РПЖ. Развернутые исследования по изучению действия сфокусированных ультразвуковых волн на различные ткани начаты в 1989 г. в госпита-

ле Edouard Herriot в Лионе (Франция), а к началу 2006 г. в Европе этим методом уже было пролечено более 9 тыс. больных [5]. Учитывая фокусированность энергии, неинвазивность, а также отсутствие повреждающего действия на окружающие ткани, высокую эффективность при первичном лечении больных РПЖ, ВИФУ идеально подходит для лечения больных с местным рецидивом. Во Франции и Германии ВИФУ-терапия является методом выбора у пациентов с местным рецидивом после РПЭ. В 2003 г. одними из первых в России этот метод стали изучать в клинике урологии первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Удовлетворительные результаты лечения способствовали дальнейшему распространению метода ВИФУ в России. Накопленный опыт позволил нам применить данную методику у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ [6–11].

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности лечения методом ВИФУ пациентов с местным рецидивом РПЖ после РПЭ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2010 г. проведено лечение 53 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ с применением ВИФУ. Выделен ряд ключевых показателей до лечения: средний возраст больных — 62 года; объем предстательной железы до РПЭ в среднем составил 53 см<sup>3</sup>; средний уровень ПСА перед выполнением РПЭ находился в пределах 13,1±7,1 нг/мл (от 6,2 до 20 нг/мл) (рис. 1); средний показатель уровня ПСА во время местного рецидива РПЖ перед сеансом ВИФУ — 2,3±1,5 нг/мл.

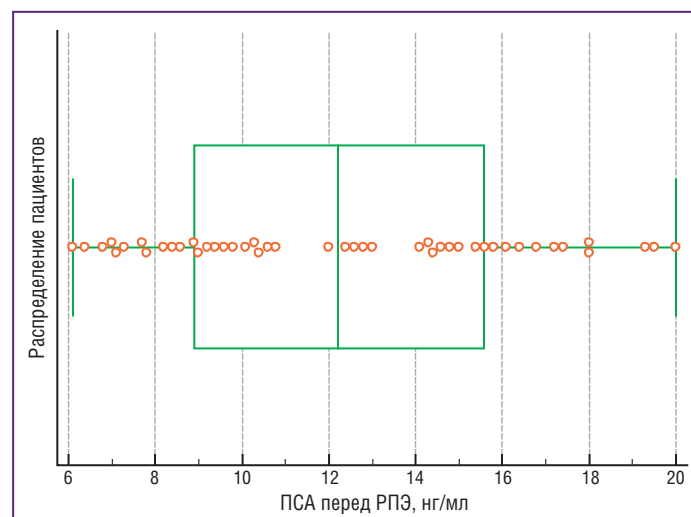
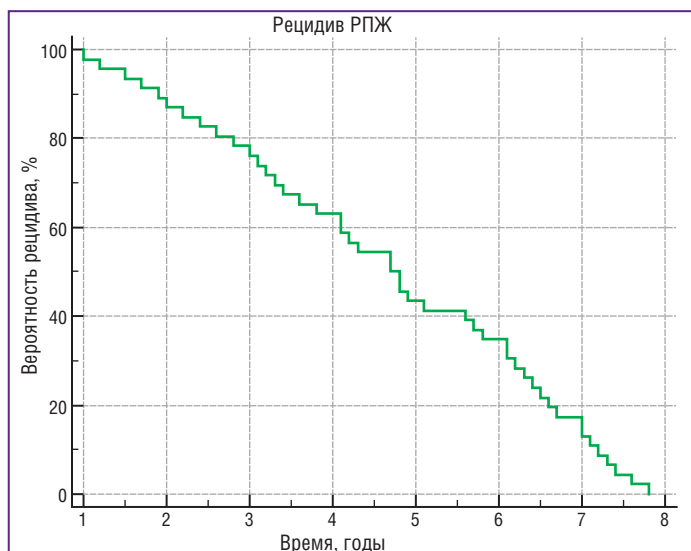
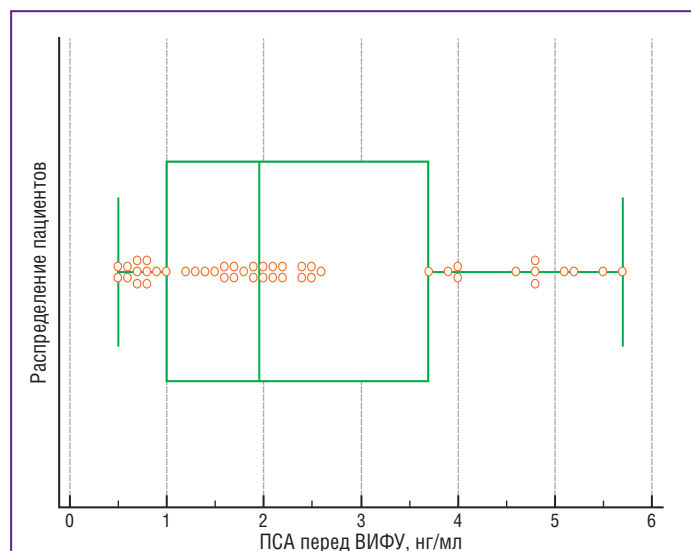


Рис. 1. Уровень ПСА у пациентов с РПЖ перед РПЭ (n=53)



**Рис. 2.** Сроки выявления биохимического рецидива РПЖ после РПЭ (n=53)



**Рис. 3.** Уровень ПСА у пациентов с рецидивом РПЖ перед ВИФУ (медиана)

Двукратное повышение ПСА выше 0,1 нг/мл и более чем на 0,2 нг/мл при наблюдении в различные сроки послеоперационного периода было первым признаком рецидива у наблюдаемой группы пациентов и критерием отбора для дальнейшего лечения. Именно повышение ПСА авторы предлагают считать временем установления местного рецидива РПЖ, который подтвержден при дальнейшем обследовании. Среднее время установления местного рецидива после РПЭ составило 4,5 года (рис. 2).

Средний показатель уровня ПСА у пациентов с местным рецидивом РПЖ перед сеансом ВИФУ равнялся  $2,3 \pm 1,5$  нг/мл. Медиана ПСА перед лечением ВИФУ составила 1,9 нг/мл (рис. 3).

После выявления соответствующего увеличения уровня ПСА всем больным назначалось комплексное обследование, включающее: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с цветовым доплерографическим картированием, остеосцинтиграфию, МРТ, гистосканирование, урофлоуметрию с определением остаточной мочи, другие методы, включая лабораторные, направленные на выявление сопутствующих заболеваний. Состояние эректильной функции определялось на основании опроса пациентов, а также путем заполнения пациентами опросника МИЭФ-5.

Данные МРТ ложились в основу при установлении диагноза местного рецидива РПЖ после РПЭ. В дальнейшем диагноз подтверждали биопсией зоны ПУА. Изъятие биоптатов выполнялось с учетом данных МРТ с контрастированием и под наведением ультразвукового гистосканирования. Частота совпадения локализации патологического накопления контрастного препарата в зоне ПУА, выявляемого при МРТ органов малого таза, с выявленной аденокарциномой в этих участках при морфологическом исследовании биоптатов составила 94%, что говорит о высокой информативности данных методов диагностики.

Всем 53 пациентам перед выполнением биопсии зоны ПУА проводилось дренирование мочевого пузыря уретральным катетером. Данная манипуляция необходима не только для лучшей визуализации зоны ПУА, но и для профилактики таких осложнений, как ишурия, гематурия и уретроррагия. Количество биоптатов было индивидуально и зависело преимущественно от визуализации

зоны образования в проекции ПУА и минимально составляло 6 участков. У всех пациентов местный рецидив РПЖ был доказан морфологически.

Говоря о принципах воздействия ВИФУ, следует отметить эффект локальной гипертермии без повреждения окружающих тканей. Именно это позволило применить ВИФУ при местном рецидиве РПЖ после РПЭ.

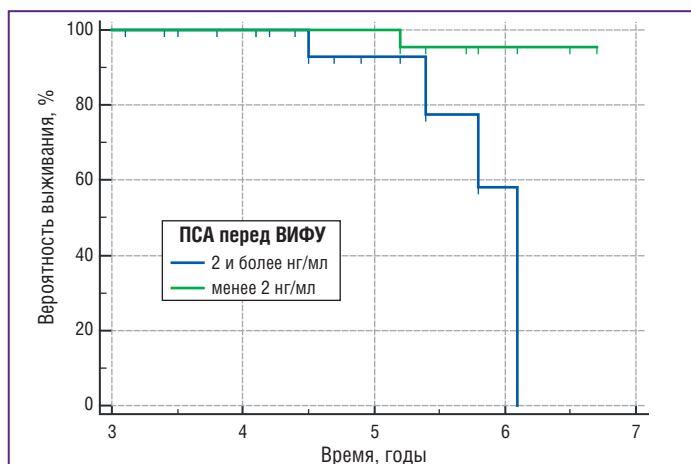
Опираясь на накопленный опыт, авторы определили ряд абсолютных противопоказаний для выполнения сеанса ВИФУ-лечения у пациентов с местным рецидивом РПЖ после РПЭ:

- 1) раковая инфильтрация стенки прямой кишки;
- 2) утолщение стенки прямой кишки более чем до 5 мм;
- 3) уменьшение объема ампулы прямой кишки менее чем до 50 см<sup>3</sup>;
- 4) отсутствие прямой кишки;
- 5) наличие при ТРУЗИ гиперэхогенных включений с акустической дорожкой между стенкой прямой кишки и зоной лечения ПУА.

Лечение всех пациентов выполнялось под спинальной анестезией. Всем пациентам до выполнения ВИФУ производилась катетеризация мочевого пузыря уретральным катетером для эвакуации мочи из мочевого пузыря и лучшей визуализации зоны ПУА. При лечении катетер извлекался, если его тень мешала воздействию лечебного ультразвука. У таких пациентов после лечения уретральный катетер устанавливался вновь. Тень уретрального катетера при планировании лечения являлась дополнительным ориентиром для оценки зоны ПУА и сфинктера.

Техника выполнения абляции методом ВИФУ зоны ПУА принципиально не отличается от таковой при первичном лечении. Однако следует отметить, что время лечения зависит от объема ткани и, как правило, сеанс выполняется 1–2 блоками за 15–30 мин. Среднее время операции составило 18 мин. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную и противовоспалительную терапию. Уретральный катетер удаляли на 3-и сутки.

Решение о выполнении контрольной биопсии зоны ПУА после лечения ВИФУ принималось индивидуально и зависело от результатов контрольной МРТ и уровня ПСА. Таким образом, у 15 пациентов от контрольной биопсии зоны ПУА решено было воздержаться.



**Рис. 4.** Медиана времени безрецидивного выживания пациентов после сеанса ВИФУ-терапии местного рецидива РПЖ после РПЭ в зависимости от уровня ПСА (n=53)

**Таблица 1.** Пятилетняя выживаемость больных с местным рецидивом РПЖ после лечения методом ВИФУ

Степень риска онкологической прогрессии	Выживаемость, %		
	общая	опухолеспецифическая	безрецидивная
Низкий риск (n=12)	92%	89%	83%
Умеренный риск (n=28)	85%	75%	58%
Высокий риск (n=13)	73%	63%	43%

**Таблица 2.** Профиль и частота встречаемости осложнений после ВИФУ-терапии у пациентов с местным рецидивом РПЖ

Осложнения	Пациенты, %
Боль в промежности	19 (35,8%)
Повреждения стенки прямой кишки и ректоуретральные фистулы	0 (0%)
Острая задержка мочи	13 (24,5%)
Воспалительные изменения нижних мочевых путей	37 (69,8%)
Недержание мочи (разной степени)	14 (26,4%)
Рубцовые изменения зоны ПУА, требующие оперативного вмешательства	9 (17,3%)

За основу оценки качества лечения авторы взяли:

- 1) определение уровня общего ПСА каждые 3 мес.;
- 2) выполнение МРТ органов малого таза с контрастированием в сроки от 3-х месяцев до 1 года после ВИФУ-терапии;
- 3) контрольные биопсии зоны ПУА.

В рамках мониторинга всем пациентам выполнялось стандартное клиническое обследование, включающее УЗ-исследование зоны ПУА. Остеосцинтиграфия выполнялась по показаниям.

## Результаты исследования

Медиана «надир ПСА» (наименьшее его снижение) к 6 мес. после трансректального применения ВИФУ составила 0,15 (0,042–2,06) нг/мл у 43 больных (81,1%).

У 10 больных к 6 мес. мы отмечали снижение уровня общего ПСА в среднем лишь до 2,6 нг/мл.

Отмечена высокая информативность МРТ и гистосканирования: в 93% наблюдений локализация зоны накопления контрастного препарата в зоне ПУА на МРТ совпала с расположением патологических участков, выявленных при гистосканировании. Частота совпадения результатов морфологического исследования и данных МРТ составила 95%, гистосканирования и морфологического исследования — 94%.

Время безрецидивного выживания у больных после ВИФУ-терапии местного рецидива РПЖ с показателем ПСА до 2 нг/мл равнялось 6,7 года. Среднее время безрецидивного выживания пациентов после сеанса ВИФУ с уровнем ПСА более 2 нг/мл составило 5,9 года (рис. 4).

Одним из ключевых показателей является достижение 5-летней безрецидивной выживаемости более чем у 50% пациентов умеренной группы риска с местным рецидивом. Это наиболее большая группа пациентов с локализованной стадией заболевания (табл. 1).

В биоптатах, взятых через 6–7 мес. после проведения ВИФУ-терапии, наблюдали в основном преобладание фиброзной ткани, единичные железы с признаками атрофии эпителия, а иногда и фокусы очаговой лимфоидной инфильтрации. В очень редких случаях даже спустя 6 мес. в единичных биоптатах сохранялись фокусы коагуляционного некроза.

При неудовлетворительном лечении на фоне фиброзных изменений отмечали фокусы разрастания мелкоацинарной аденокарциномы.

## Осложнения и нежелательные явления

У 9 (17%) пациентов было отмечено отхождение некротических масс в послеоперационном периоде, 19 (35,8%) больных предъявляли жалобы на боль в промежностной области, которая проходила самостоятельно в среднем через месяц после лечения. Воспалительные изменения нижних мочевых путей были отмечены у 37 (69,7%) пациентов. У 14 (26,4%) пациентов возникло недержание мочи после сеанса ВИФУ, у 5 пациентов проблема разрешилась на 25–30-е сутки после операции. В течение года после сеанса ВИФУ у 9 (17%) больных диагностированы стриктуры зоны ПУА, что, в связи с плохим мочеиспусканием, требовало выполнения оптической уретротомии или резекции склеротически измененных тканей шейки мочевого пузыря и зоны анастомоза. В нашей клинической практике (53 пациента) нам удалось избежать таких тяжелых послеоперационных осложнений, как ректоуретральные фистулы и ожоги стенки прямой кишки. Выраженная гематурия не отмечена. Экстренные хирургические вмешательства после лечения ВИФУ у больных с местным рецидивом РПЖ после РПЭ не потребовались. Вышеописанные данные говорят о том, что ВИФУ-лечение больных с местным рецидивом РПЖ является одним из наиболее безопасных (табл. 2).

## Заключение

ВИФУ у больных с местным рецидивом РПЖ после РПЭ зарекомендовал себя как эффективный метод лечения.

МРТ-исследования органов малого таза с контрастированием и гистосканированием показали высокую информативность данных в диагностике местного рецидива РПЖ. Они помогают более детально планировать выполнение биопсии зоны ПУА, а также сеанса ВИФУ-терапии.

Проанализировав послеоперационные осложнения и побочные реакции, мы можем констатировать высокий профиль безопасности методики ВИФУ-лечения больных местным рецидивом РПЖ. В рамках нашей клинической практики не было зафиксировано ни одного случая ректоуретральной фистулы или ожога стенки прямой кишки.

Появление методики ВИФУ расширило арсенал практикующих урологов в лечении пациентов с местным рецидивом РПЖ.

### Литература

1. Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Кешишев Н.Г. и др. HIFU-терапия местного рецидива рака предстательной железы после простатэктомии [Электронный ресурс] // Экспериментальная и клиническая урология. №2. 2010. URL: <https://ecuro.ru/article/hifu-terapiya-mestnogo-retsitiva-raka-predstatelnoi-zhelezy-posle-prostatektomii> (дата обращения: 26.07.2018). [Sivkov A.V., Kudryavcev Ju.V., Keshishev N.G. i dr. HIFU-terapija mestnogo recidiva raka predstatel'noj zhelezy posle prostatjektomii [Jelektronnyj resurs] // Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. №2. 2010. URL: <https://ecuro.ru/article/hifu-terapiya-mestnogo-retsitiva-raka-predstatelnoi-zhelezy-posle-prostatektomii> (data obrashhenija: 26.07.2018) (in Russian)].
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования // Андрология и генитальная хирургия. 2014. №2. С.37–43 [Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., Amosov A.V. i dr. Rannaja diagnostika raka predstatel'noj zhelezy s pomoshh'ju gistoskanirovanija // Andrologija i genital'naja hirurgija. 2014. №2. S.37–43 (in Russian)].
3. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23 // Урология. М., 2010. 246 с. [Krupinov G.E., Lechenie bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy vysokointensivnym fokusirovannym ul'trazvukom: dis. ... d-ra med. nauk: 14.01.23 // Urologija. M., 2010 g. 246 s. (in Russian)].

4. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного ультразвука у пациентов после радикальной простатэктомии // Урология. 2014. №5. С.72–76 [Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., Krupinov G.E. i dr. Diagnostika i lechenie lokal'nogo recidiva raka predstatel'noj zhelezy s ispol'zovaniem gistoskanirovanija i vysokointensivnogo ul'trazvuka u pacientov posle radikal'noj prostatjektomii // Urologija. 2014. №5. S.72–76 (in Russian)].
5. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Рак предстательной железы [CD-ROM] / НИИ Урологии Минздрава РФ. 2002. 32 Mb. [Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Apolihin O.I. i dr. Rak predstatel'noj zhelezy [CD-ROM] / NII Urologii Minzdrava RF. 2002. 32 Mb (in Russian)].
6. Братчиков О.И., Ильченко В.А., Шумакова Е.А. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы: матер. I конгресса РООУ, 4–5 октября 2006 г. М. [Bratchikov O.I., Il'chenko V.A., Shumakova E.A. i dr. Nekotorye aspekty diagnostiki i lechenija raka predstatel'noj zhelezy: mater. I kongressa ROOU, 4–5 oktjabrja 2006 g. M. (in Russian)].
7. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Новичков Н.Д. и др. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. №4S. С.39–40 [Amosov A.V., Krupinov G.E., Novichkov N.D. i dr. Diagnostika i lechenie lokal'nogo recidiva raka predstatel'noj zhelezy u pacientov posle radikal'noj prostatjektomii s ispol'zovaniem gistoskanirovanija i vysokointensivnogo fokusirovannogo ul'trazvuka // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2015. №4S. S.39–40 (in Russian)].
8. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Локальный рецидив рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии. Современные методы диагностики и лечения. (Эндоректальная магнитно-резонансная компьютерная томография с контрастным усилением, гистосканирование, ВИФУ) // Клиническая Нейрология. 2014. №4. С.43–50 [Glybochko P.V., Aljaev Ju.G., Krupinov G.E. i dr. Lokal'nyj recidiv raka predstatel'noj zhelezy u pacientov posle radikal'noj prostatjektomii. Sovremennye metody diagnostiki i lechenija. (Jendorektal'naja magnitno-rezonansnaja komp'juternaja tomografija s kontrastnym usileniem, gistoskanirovanie, VIFU) // Klinicheskaja Nefrologija. 2014. №4. S.43–50 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка

К.ф.-м.н. Е.С. Сухих<sup>1,2</sup>, Д.М. Подоплекин<sup>1</sup>, к.ф.-м.н. Л.Г. Сухих<sup>2</sup>, к.ф.-м.н. И.Н. Шейно<sup>3</sup>, доцент, к.м.н. П.В. Ижевский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Томск

<sup>3</sup> ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** исследовать зависимость вероятности локального контроля (Tumor Control Probability — TCP) опухолей головы и шеи от величины суммарной очаговой дозы (СОД) и разовой очаговой дозы (РОД), а также оценить с радиобиологической точки зрения дозиметрические планы с использованием методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности для гипофракционированного облучения на примере пациентов с раком корня языка.

**Материал и методы:** в рамках исследования использовались данные четырех пациентов с диагнозом: рак корня языка II–III стадии ( $T_2N_0M_0$ – $T_3N_2M_0$ ) с плоскоклеточной карциномой высокой, средней и низкой степени дифференцировки. Топометрическая подготовка проводилась в лечебном положении (лежа на спине) на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 2 мм. Оценка дозиметрических планов облучения проводилась на основе международного протокола ICRU 83 по критериям конформности, гомогенности и по распределению дозы по объему с помощью гистограмм доза-объем для мишени и критических органов. В среде Wolfram Mathematica нами был написан код по расчету параметров TCP.

**Результаты исследования:** отмечалось резкое снижение величины TCP при переходе от 35-й к 36-й стадии, вызванное тем, что 35 стадий укладываются в 47 полных дней лечения, а 36-я стадия начинается после выходных на 50-й день. В целом дозы, доставляемые в опухоль, превышают предписанную СОД=70 Гр, однако данное превышение не выходит за пределы 120%, что можно признать удовлетворительным.

**Выводы:** применение облучения при одновременно интегрированной эскалации дозы за фракцию на область головы и шеи с использованием современных методик доставки дозы, таких как объемно модулируемая лучевая терапия (ЛТ), полностью реализуема и удовлетворяет всем международным дозиметрическим критериям (максимальный уровень покрытия мишени (98%) и лучевые нагрузки на критические органы, не превышающие толерантных уровней). Это открывает перспективу повышения эффективности ЛТ за счет увеличения дозы за фракцию при относительно однородном распределении дозы по объему мишени и снижении общего времени облучения (ОВО), что позволяет компенсировать пролиферацию. Использование протокола стандартного фракционирования (РОД=2 Гр) для случаев II и III стадии развития опухоли требует повышения СОД с 70 Гр до 78 Гр и более, чтобы довести уровень TCP до 95%. Следовательно, при ЛТ опухолей головы и шеи оптимальной стратегией является максимальное снижение ОВО.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, плоскоклеточная карцинома, опухоли головы и шеи, рак языка, гипофракционирование, вероятность локального контроля над опухолью.

**Для цитирования:** Сухих Е.С., Подоплекин Д.М., Сухих Л.Г. и др. Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 13–18.

## ABSTRACT

### Assessment of the probability of local control of the tongue root cancer depending on fractionation

E.S. Sukhikh<sup>1,2</sup>, D.M. Podoplekin<sup>1</sup>, L.G. Sukhikh<sup>2</sup>, I.N. Sheino<sup>3</sup>, P.V. Izhevsky<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

<sup>3</sup> State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow

**Aim:** to study the dependence of local tumor control probability (TCP) on the total radiation dose (TRD) and fraction dose (FD) values for the head and neck tumors, and to radiobiologically estimate irradiation plans using intensity-modulated radiotherapy for hypofractionated irradiation in patients with cancer of the root of the tongue.

**Patients and Methods:** this study is based on the data of four patients diagnosed with "Second to third stage of the tongue cancer ( $T_2N_0M_0-T_3N_2M_0$ )" with squamous cell carcinoma of high, medium and low degree of differentiation. Topometric preparation was performed in a supine position on a spiral computer tomograph Toshiba Aquilion (Toshiba, Japan) with a cut thickness of 2 mm. The assessment of irradiation plans was carried out on the basis of the ICRU 83 international protocol on the criteria of conformance, homogeneity and dose distribution in the volume using dose-volume histograms for the target and critical organs. In the Wolfram Mathematica environment, we wrote a code for calculating TCP parameters.

**Results and Discussion:** There was a sharp decrease in the TCP value during the transition from 35 to 36 stages, which is caused by the fact that 35 stages equal to 47 full days of treatment, and the 36th stage begins after the weekend on the 50th day. In general, the doses delivered to the tumor, exceed the prescribed TRD=70 Gy, but it is not over limits of 120% that can be considered satisfactory.

**Conclusions:** The use of irradiation with simultaneous integrated fraction dose escalation for the head and neck region using such modern dose delivery techniques, as volumetric modulated arc therapy, is fully feasible and satisfies all international radiation criteria (maximum target coverage (98%) and radiation loads on critical organs that do not exceed tolerant levels). This opens the prospect of increasing the effectiveness of radiation therapy (RT) by increasing the dose per fraction with a relative homogeneity of dose distribution in the target volume and reducing the total irradiation time (TIT), thereby compensating for proliferation. The use of the standard fractionation protocol (FD=2Gy) for the second and third stages of tumor development requires an increase in TRD from 70G to 78Gy or more in order to bring the TCP level to 95%. Therefore, with the RT of head and neck tumors, the optimal strategy is to maximize the TIT reduction.

**Key words:** Radiation therapy, squamous cell carcinoma, head and neck tumors, tongue cancer, hypofractionation, TCP (tumor control probability).

**For citation:** Sukhikh E.S., Podoplekin D.M., Sukhikh L.G. et al. Assessment of the probability of local control of the tongue root cancer depending on fractionation // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 13–18.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов «опухоль головы и шеи (рак полости рта, C01–09)» в России в период 2006–2016 гг. среди мужчин возросло на 25% (до 6427 в 2016 г.), среди женщин — на 41% (до 2826 в 2016 г.). Среднегодовой темп прироста составил 3,04% [1].

Для ранних стадий опухолей головы и шеи предпочтительно проводить хирургическую резекцию опухоли. При невозможности проведения хирургического вмешательства

лечение проводится посредством лучевой терапии (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 66–74 Гр и разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр (5 дней в неделю). На более поздних стадиях развития опухоли используют комбинацию химиотерапии и ЛТ при том же режиме фракционирования, как и при лечении на ранних стадиях [2–3].

«Основная задача лучевой терапии заключается в том, чтобы вызвать повреждения каждой малигнизированной клетки с тем, чтобы она оказалась неспособной к дальнейшей пролиферации» [4]. Известно, что степень повреждения



**Таблица 1.** Данные о стадиях развития опухоли и клинических объемах облучения для рассматриваемых пациентов с диагнозом «рак корня языка»

Пациент	Возраст, лет	Стадия	$V_{PTV1/CTV1}$ , см <sup>3</sup>	$V_{PTV2/CTV2}$ , см <sup>3</sup>	Предписанная доза, Гр, на область PTV1/PTV2
1	72	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	134,28/63,95	627,83/231,58	70/66
2	69	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	82,76/50,12	302,174/96,89	70/50
3	71	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	157,31/82,84	543,97/173,5	70/54
4	73	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	171,42/118,04	527,69/210,23	70/50

опухолевых клеток зависит от величины поглощенной дозы. Вероятность локального контроля над опухолью (Tumor Control Probability — TCP) в зависимости от поглощенной дозы может быть с хорошей точностью описана логистической функцией. К настоящему времени в мире накоплен достаточно большой экспериментальный материал по оценке зависимости TCP от величины поглощенной опухолью дозы с учетом локализации и стадийности заболевания. Анализ и использование этих данных позволяют переходить к оптимизации планов ЛТ в части СОД и РОД для достижения максимального значения величины TCP и максимального безрецидивного периода в случае дальнейшего развития опухоли.

Для получения наилучшего терапевтического эффекта необходимо максимально увеличить дозу в опухоли при минимальной дозовой нагрузке на окружающие здоровые ткани. В настоящее время в мире активно внедряются методики ЛТ с модуляцией интенсивности (ЛТМИ, IMRT). Согласно последним исследованиям [5], показано, что при лечении рака головы и шеи использование ЛТМИ приводит к значительному улучшению в распределении дозы для мишени и критических органов по сравнению с традиционной трехмерной конформной ЛТ (3DCRT).

Повышение эффективности лечения при ЛТМИ возможно двумя путями. Первый путь основан на традиционном подходе к фракционированию, а повышение эффективности связано с заметным уменьшением поздней токсичности из-за меньшего облучения критических органов, расположенных за пределами объемов облучения. При этом подходе величина TCP не меняется относительно конформных методик облучения. Второй подход состоит в том, что применение ЛТМИ позволяет планировать эскалацию дозы (СОД и/или РОД) в опухоли, без превышения толерантных уровней критических органов. В этом случае повышается значение TCP.

**Цель работы:** исследовать зависимость величины TCP для опухолей головы и шеи от величины СОД и РОД, а также оценить с радиобиологической точки зрения дозиметрические планы с использованием методик ЛТМИ для гипофракционированного облучения на примере пациентов с раком корня языка.

В исследовании рассматриваются четыре случая проведения ЛТ без одновременного проведения химиотерапии и соответственно без учета эффектов химиотерапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования использовались данные четырех пациентов с диагнозом: рак корня языка II–III стадии (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>–T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>) с плоскоклеточной карциномой высокой, средней и низкой степени дифференцировки. Топометрическая подготовка проводилась в лечебном положении (лежа на спине) на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 2 мм. Имобилизация пациента выполнялась с помощью термопластических масок и подголовников (CIVCO Medical Solution, Нидерланды).

Оконтурирование выполнялось согласно международным протоколам [6–7] с выделением клинических объемов облучения (Clinical Tumor Volume) и планируемых объемов облучения (Planning Tumor Volume) с соответствующими отступами: CTV1 и PTV1 для первичной опухоли, CTV2 и PTV2 — для шейных лимфоузлов. Данные о стадиях развития опухоли и клинических объемах облучения по каждому из пациентов приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, для выполнения требований по облучению областей PTV1 и PTV2 можно использовать две стратегии фракционирования. В рамках первой стратегии предполагается облучение сначала обеих областей до дозы, предписанной для PTV2, а затем дооблучение области PTV1. В рамках второй стратегии — одновременной интегрированной эскалации дозы (Simultaneously integrated boost — SIB) возможно одновременное облучение областей PTV1 и PTV2 разными РОД так, чтобы требуемые СОД были достигнуты за одинаковое количество фракций. Использование технологии SIB позволяет сократить общее время облучения (ОВО), что особенно важно для опухолей головы и шеи, которые отличаются высокой скоростью пролиферации [5].

Принято решение действовать в рамках второй стратегии. Для всех пациентов были составлены предписания к проведению ЛТ в режиме одновременно интегрированной эскалации дозы. Данные по курсу ЛТ представлены в таблице 2. Толерантные уровни для курса SIB-VMAT (SIB выполнен с помощью техники доставки дозы методом объемно модулируемой ЛТ (VMAT)) для головного и спинного мозга (как наиболее значимых критических органов для оценки поздних осложнений) пересчитаны относитель-

**Таблица 2.** Данные по величине предписанной дозы для SIB-VMAT, а также ограничения по толерантным уровням доз для критических органов

Пациент	Доза, Гр, на область PTV <sub>1</sub> /PTV <sub>2</sub>	Количество фракций	Допустимая лучевая нагрузка на ствол головного мозга, Гр	Допустимая лучевая нагрузка на спинной мозг, Гр
1	70/66	33	D <sub>макс</sub> ≤ 52,4 Гр	D <sub>макс</sub> ≤ 43,7 Гр
2	70/50	30	D <sub>макс</sub> ≤ 49,8 Гр	D <sub>макс</sub> ≤ 41,5 Гр
3	70/54	27	D <sub>макс</sub> ≤ 46,95 Гр	D <sub>макс</sub> ≤ 39,13 Гр
4	70/50	25	D <sub>макс</sub> ≤ 45 Гр	D <sub>макс</sub> ≤ 37,5 Гр

но допустимых уровней лучевой нагрузки при стандартном курсе ЛТ на основе линейно-квадратичной модели. При этом считали, что  $\alpha/\beta=2$  как для головного, так и для спинного мозга [4–5, 8].

Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Monaco (версия 5.1) с использованием модели пучка для линейного ускорителя Elekta Synergy [9]. Для каждого дозиметрического плана облучения использовался одинаковый набор технических параметров (табл. 3), а также одинаковый набор физических и биологических функций ограничения (IMRT Constraint), которые позволяют адекватно распределить дозовую нагрузку на каждую анатомическую структуру для получения хорошего статического распределения для дозиметрического плана облучения [10–12].

### ФИЗИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА ОБЛУЧЕНИЯ

Оценка дозиметрических планов облучения проводилась на основе международного протокола ICRU 83 [13] по критериям конформности (CI, Conformal Index), гомогенности (HI, Homogeneity Index) и по распределению дозы в объеме с помощью гистограмм доза-объем (ГДО, DVH) для мишени и критических органов. На рисунке 1 приведен пример рассчитанного распределения доз для плана SIB-VMAT на область головы и шеи. Все дозиметрические планы проходили верификацию до начала лечения на линейном ускорителе с помощью дозиметрического фантома ArcCheck и программного обеспечения 3DVH [14]. Верификация разработанных планов лечения проходила на основе критерия гамма-индекса  $\gamma$  (2%, 2 мм) с локальной нормализацией [15].

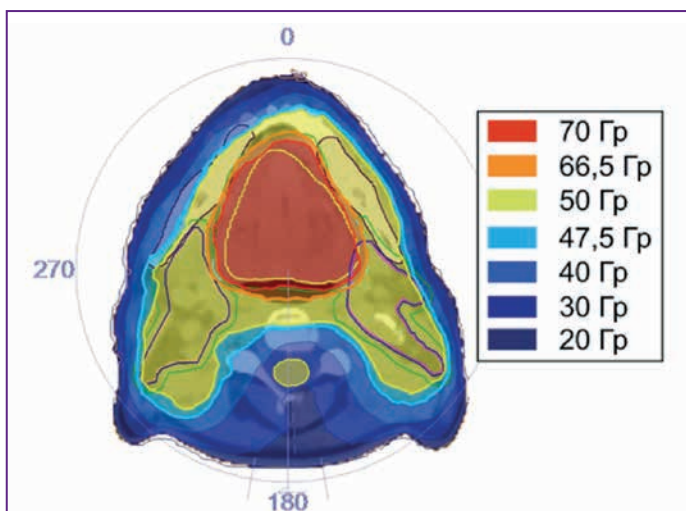


Рис. 1. Пример распределения поглощенной дозы для рассчитанного плана облучения по методике SIB-VMAT на область головы и шеи

### ОЦЕНКА ПЛАНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ (РАДИОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛАНА)

В среде Wolfram Mathematica [16] нами был написан код по расчету параметров TCP — вероятности контроля опухоли (Tumor Control Probability).

Для расчета величины параметров TCP использовался подход A. Niemierko, основанный на концепции равномерной однородной дозы (equivalent uniform dose — EUD), которая для фракционированного облучения определяется по формуле [17–18]:

$$EUD = \left( \sum_i V_i \left( D_i \frac{\alpha + d_i}{\alpha + \text{РОД}} \right)^a \right)^{\frac{1}{a}}, \quad (1)$$

где  $a = -10$  — параметр модели, специфичный для опухоли,  $V_i$  — доля объема, облучаемого дозой  $D_i$  ( $\sum_i V_i = V$ ),  $\alpha/\beta = 15$  — параметры линейно-квадратичной модели для опухолей головы и шеи,  $d_i$  — доза за фракцию, РОД — разовая очаговая доза, относительно которой рассчитан режим фракционирования.

В рамках представленной концепции значения TCP могут быть рассчитаны следующим образом:

$$TCP = \frac{1}{1 + \left( \frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^{4\gamma_{50}}}, \quad (2)$$

где  $TCD_{50}$  — доза 50% контроля опухоли при заданном РОД,  $\gamma_{50}$  — параметр модели, специфичный для опухоли и характеризующий наклон кривой контроля опухоли.

Для расчета вероятности локального контроля необходимо знать величины  $TCD_{50}$  и  $\gamma_{50}$  для опухолей головы и шеи. В работе Maciejewski et al. [19] величины параметров  $TCD_{50}$  и  $TCD_{90}$  определены на основе анализа данных 175 пациентов с раком языка. Так как для опухолей головы и шеи характерна быстрая пролиферация со временем удвоения 3 дня, начинающаяся, по разным оценкам, после 14–30 дней лечения [5], то в работе [19]  $TCD_{50}$  приведены для различных продолжительностей лечения (5, 6, 7 нед.). Полученные в работе Maciejewski et al.  $TCD_{50}$  и  $TCD_{90}$  даны в таблице 4.

Основываясь на данных из таблицы 4, можно определить параметр  $\gamma_{50}$  для каждой из трех групп стадий заболевания исходя из того, что  $TCP(TCD_x) = x\%$ , и аппроксимируя функцию (3), где вместо EUD подставляется  $TCD_x$ . Используя дополнительные предположения, что  $TCP(30 \text{ Gr}) = 0$ , а  $TCP(120 \text{ Gr}) = 1$ , при аппроксимации методом наименьших квадратов нами получены значения параметров  $\gamma_{50}$ , указанные в таблице 4.

Также на основе данных в таблице 4 можно сделать вывод, что с увеличением продолжительности лечения  $TCD_{50}$  и  $TCD_{90}$  растут линейно в диапазоне от 35 до 49 дней. При курсе ЛТ ежедневно в течение 5 рабочих дней в неделю указанные продолжительности ле-

Таблица 3. Технические параметры дозиметрических планов облучения для SIB-VMAT

№ п/п	Параметр	Значение параметра	№ п/п	Параметр	Значение параметра
1	Энергия фотонного излучения	6 МВ	5	Статистическая неопределенность расчета	0,8%
2	Методика доставки дозы	VMAT	6	Минимальная ширина сегмента	1 см
3	Количество полных арок	2	7	Число Мониторных Единиц (МЕ) за сеанс	820±100
4	Размер расчетной сетки	2 мм	8	Алгоритм расчета	Монте-Карло

**Таблица 4.** TCD<sub>50</sub> и TCD<sub>90</sub>\* для различных продолжительностей лечения рака языка в зависимости от стадии\*\* [по 19]

Стадия Время лечения, дней	TCD <sub>50</sub> , Гр			TCD <sub>90</sub> , Гр	γ <sub>50</sub> ***
	35	42	49 (S.E.)	49	
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	53,3	57,3	61,3 (1,4)	65,3	8,7
T <sub>2</sub> N <sub>1-3</sub> M <sub>0</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	59,0	63,0	67,0 (1,1)	71,0	9,5
T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	59,8	63,8	67,8 (1,3)	71,8	9,6

\* Для РОД=2,5 Гр.

\*\* Стадии T<sub>2</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> и T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> в исходной таблице в работе [19] разделены. Мы их объединили, т. к. в работе [19] дозы для стадий T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> на 0,4 Гр ниже, чем для T<sub>2</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>, что можно считать одинаковым с учетом заявленного в работе [19] стандартного отклонения S.E.=±1 Гр для этих стадий.

\*\*\* Определены на основе аппроксимации параметров TCD<sub>50</sub> и TCD<sub>90</sub> (см. далее)

чения будут соответствовать количеству фракций от 25 до 35. Для того чтобы учесть пролиферацию, при расчете TCP мы полагали, что TCD<sub>50</sub> есть линейная функция от продолжительности лечения (количества фракций n<sub>f</sub> при указанном режиме облучения). Таким образом, формулу (3) можно записать как:

$$TCP(n_f) = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}(n_f)}{EUD(n_f)}\right)^{4\gamma_{50}}} \quad (3)$$

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

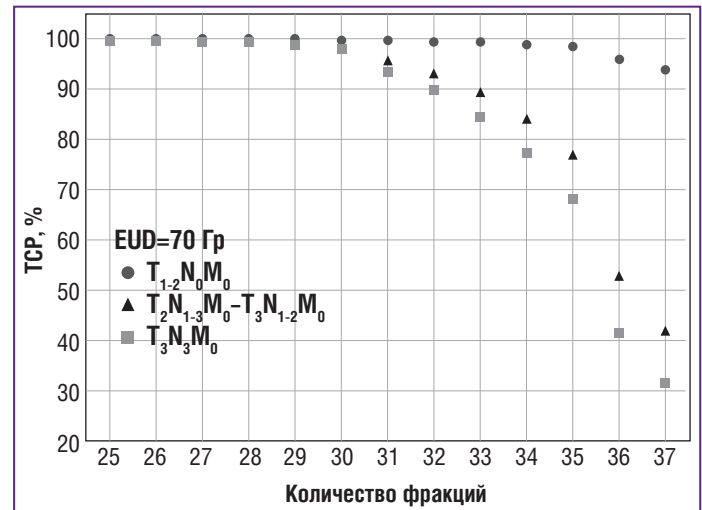
В таблице 5 представлены результаты статистического распределения дозы для каждого плана облучения (пациента), а также результаты верификации для допуска дозиметрического плана к лечению.

Рассмотрим гипотетический случай облучения всей опухоли (PTV1) в одинаковой дозе СОД=70 Гр за разное число фракций n<sub>f</sub>. В этом случае эквивалентная равномерная доза запишется как:

$$EUD(n_f) = 70 \frac{\frac{\alpha}{\beta} + 70/n_f}{\frac{\alpha}{\beta} + 2,5} \quad (4)$$

На рисунке 2 приведены зависимости величины TCP (%) от количества фракций облучения равномерной дозой СОД=70 Гр для различных стадий рака языка с параметрами TCD<sub>50</sub> и γ<sub>50</sub>, взятыми из таблицы 4.

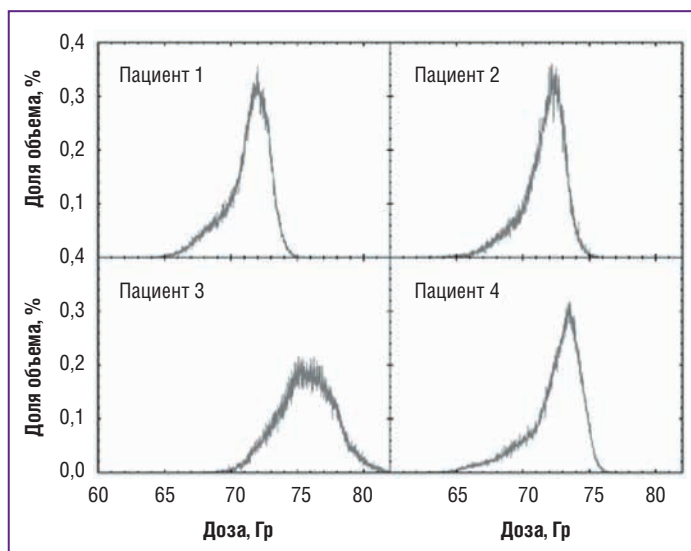
Как можно видеть из рисунка 2, с ростом продолжительности лечения, из-за пролиферации опухоли, для стадий T<sub>2</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> вероятность контроля TCP существенно снижается. Так, при ЛТ стандартного фракционирования из 35 фракций по 2 Гр за фракцию величины TCP для стадий T<sub>2</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> TCP=77%, а для стадии T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> TCP=68%. Также отмечается резкое снижение



**Рис. 2.** Зависимость значения TCP от количества фракций курса лечения при облучении опухоли равномерной дозой СОД=70 Гр

**Таблица 5.** Результаты статистического распределения дозы и верификации для каждого плана облучения

Пациент	Структура	Объем, %	Доля от предписанной дозы, %	СИ	НИ	Локальная нормализация γ (2%, 2 мм)
1	PTV1	95	98,2	0,98	1,03	96,8%
	PTV2	95	98,3	0,95	1,02	
	Спинальный мозг	-	D <sub>макс</sub> ≤42,04Гр	-	-	
	Стол гол. мозга	-	D <sub>макс</sub> ≤18,4Гр	-	-	
2	PTV1	95	99	0,98	1,03	95,1%
	PTV2	95	100	0,93	1,05	
	Спинальный мозг	-	D <sub>макс</sub> ≤41,24Гр	-	-	
	Стол гол. мозга	-	D <sub>макс</sub> ≤35,7Гр	-	-	
3	PTV1	95	98	0,96	1,04	96,5%
	PTV2	95	95,3	0,97	1,07	
	Спинальный мозг	-	D <sub>макс</sub> ≤41,39Гр	-	-	
	Стол гол. мозга	-	D <sub>макс</sub> ≤31,6Гр	-	-	
4	PTV1	95	98,3	0,98	1,09	95,6%
	PTV2	95	98,7	0,95	1,10	
	Спинальный мозг	-	D <sub>макс</sub> ≤39,74Гр	-	-	
	Стол гол. мозга	-	D <sub>макс</sub> ≤26,66Гр	-	-	



**Рис. 3.** Дифференциальные ГДО для планов облучения реальных пациентов

величины ТСР при переходе от 35-й к 36-й стадии, что вызвано тем, что 35 стадий укладываются в 47 полных дней лечения, а 36-я стадия начинается после выходных на 50-й день.

Исходя из данных рисунка 2 и полученных значений ТСР для 35 фракций (2 Гр за фракцию), можно отметить, что получаемые величины ТСР для более высоких стадий заболевания нельзя признать удовлетворительными. Для того чтобы получить ТСР=95% для второй и третьей групп стадий при сохранении стандартного фракционирования 2 Гр за фракцию, необходимо использовать СОД=78 Гр, подводимых за 39 фракций, что позволит получить для стадий  $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$  ТСР=96,8%, а для стадии  $T_3N_3M_0 - T_3N_{1-2}M_0$  ТСР=95,2%. Более рациональной альтернативой является использование гипофракционирования, т. е. повышения фракционной дозы. Действительно, доза 70 Гр, доставляемая за 30 фракций, позволяет получить для стадий  $T_2N_{1-3}M_0 - T_3N_{1-2}M_0$  ТСР = 98,7%, а для стадии  $T_3N_3M_0 - T_3N_{1-2}M_0$  ТСР=98,0%. Снижение продолжительности лечения до 25 фракций позволит получить значения ТСР>99,8%.

На рисунке 3 приведены дифференциальные ГДО для всех четырех пациентов, рассматриваемых в данном исследовании.

Из рисунка 3 можно видеть, что в целом дозы, доставляемые в опухоль, превышают предписанную СОД=70 Гр, однако данное превышение не выходит за пределы 120%, что можно признать удовлетворительным.

В таблице 6 приведены данные по величине ТСР для четырех рассматриваемых пациентов для случаев облучения за предписанное число фракций и за 35 фракций, полученные на основе спланированных ГДО.

**Таблица 6.** Значения ТСР для четырех рассматриваемых пациентов для случаев облучения за предписанное число фракций и за 35 фракций

Пациент	ТСР (количество фракций), %	ТСР (35 фракций), %
1	(33) 94,1	(35) 86,3
2	(30) 99,5	(35) 88,8
3	(27) 99,9	(35) 98,8
4	(25) 99,9	(35) 92,2

Из таблицы 6 следует, что рассчитанные величины ТСР для гипофракционированного облучения выше, чем при использовании стандартного фракционирования. При этом уровень ТСР даже для стандартного фракционирования выше, чем представленный на рисунке 2 для EUD=70 Гр. Это объясняется тем, что средняя СОД, рассчитанная для описанных случаев нами выше, положительно сказывается на прогнозе эффективности лечения.

### Выводы

Согласно результатам проведенного исследования, применение облучения при одновременно интегрированной эскалации дозы за фракцию на область головы и шеи с использованием современных методик доставки дозы, таких как VMAT, полностью реализуема и удовлетворяет всем международным дозиметрическим критериям (максимальный уровень покрытия мишени (98%) и лучевые нагрузки на критические органы, не превышающие толерантных уровней).

Использование методик SIB-VMAT на область головы и шеи, с хорошими дозиметрическими выходными данными, открывает перспективу на повышение эффективности ЛТ при значениях ТСР, стремящихся к 100%, на первичную опухоль как при ранних, так и при запущенных стадиях заболевания за счет увеличения дозы за фракцию при относительно однородном распределении дозы по объему мишени и снижении ОВО, что позволяет компенсировать пролиферацию.

Использование протокола стандартного фракционирования (РОД=2 Гр) для случаев II и III стадии развития опухоли требует повышения СОД с 70 Гр до 78 Гр и более, чтобы довести уровень ТСР до 95%. Следовательно, при ЛТ опухолей головы и шеи оптимальной стратегией является максимальное снижение ОВО.

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. Заболеваемость и смертность / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu. Zabolevaemost' i Smertnost' / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena — filiala FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018. 250 s. (in Russian)].
2. Злокачественные опухоли. RUSSCO. 2017. Т.7. С.32–60. [Zlokachestvennyye opuholi. RUSSCO. 2017. T.7. S.32–60 (in Russian)].
3. Онкология. Клинические рекомендации / под ред. М.И. Давыдова. М.: РОНЦ. 2015. 680 с. [Onkologija. Klinicheskie rekomendacii / pod red. M.I. Davydova. M.: RONC. 2015. 680 s. (in Russian)].
4. Джойнер М.С., Ван дер Когель О. Дж. Основы клинической радиобиологии. Пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. 600 с. [Dzhojner M.S., van der Kogel' O. Dzh. Osnovy klinicheskoj radiobiologii. Per. s angl. M. BINOM. Laboratorija znanij, 2015. 600 s. (in Russian)].
5. Orlandi E., Palazzi M., Pignoli E. et al. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review // Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2010. Vol. 73. P.111–125. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.03.003
6. Хансен Э.К. Лучевая терапия в онкологии. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 992 с. [Hansen Je. K. Luchevaja terapija v onkologii. Per. s angl. M.: GJEOTAR-Media. 2014. 992 s. (in Russian)].
7. eContour [Электронный ресурс] // URL: <http://econtour.org/cases/3> (дата обращения 31.07.2018).
8. Brenner D.J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction // Semin. Radiat. Oncol. 2008. Vol. 18. P.234–239. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004
9. Elekta Synergy\* [Электронный ресурс] // Stockholm (Sweden), Elekta AB (Publ). URL: <http://www.elekta.com/radiotherapy/treatment-delivery-systems/elekta-synergy/> (дата обращения 3.03.2018).
10. Chatterjee S., Willis N., Locks S. M. et al. Dosimetric and radiobiological comparison of helical tomotherapy, forward-planned intensity modulated radiotherapy and two-phase conformal plans for radical radiotherapy treatment of head and neck squamous cell carcinomas // Br. J. Radiol. 2011. Vol. 84. P.1083–1090. doi: 10.1259/bjr/53812025.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Цифровая патология в России: опыт и перспективы

А.И. Ремез, А.С. Журавлев, А.О. Фаттахов, В.А. Павлова

ООО «ЮНИМ», Москва

## РЕЗЮМЕ

Цифровая патология — это новый этап в развитии патологической анатомии, появившийся на стыке классической микроскопии и высоких технологий, позволяющих создавать цифровые гистологические препараты (Whole Slide Image) и передавать их при помощи сети Интернет для проведения консультаций. В связи с отсутствием интуитивно понятных пользовательских интерфейсов для работы с цифровыми патологоанатомическими изображениями компания UNIM разработала собственный программный продукт на базе SAAS-платформы (software as a service). Это платформа для дистанционного анализа оцифрованных гистологических препаратов. Платформа уже внедрена в некоторых лабораториях России, США, Европы. В данной отрасли находят широкое применение методы машинного обучения (Machine Learning (ML)). ML — это класс алгоритмов, способных настраивать свои внутренние параметры для решения конкретных задач (процесс обучения): решения локальных задач (например, подсчет экспрессии биомаркеров) и создания систем, заменяющих врача на морфологическом этапе диагностики (машинное зрение). В данной обзорной статье описаны общие принципы цифровой патологии, доступные в России современные ресурсы, а также возможные направления развития данной технологии с использованием обучения нейросетей.

**Ключевые слова:** патологическая анатомия, патология, цифровая патология, SAAS-платформа, машинное обучение, большие данные, распознавание изображений.

**Для цитирования:** Ремез А.И., Журавлев А.С., Фаттахов А.О., Павлова В.А. Цифровая патология в России: опыт и перспективы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 19–21.

## ABSTRACT

Digital pathology in Russia: experience and perspectives

A.I. Remez, A.S. Zhuravlev, A.O. Fattakhov, V.A. Pavlova

UNIM, Moscow

Digital pathology is a new stage in development of pathological anatomy, which appeared at the junction of classical microscopy and high technologies, allowing creation of digital histological preparations (Whole Slide Image) and transferring them via the Internet for consultations. Due to a lack of intuitive user interfaces for working with digital pathoanatomical images, UNIM has developed its own software product based on a SAAS platform (software as a service). It is the platform for remote analysis of the digitized histological preparations. The platform has already been implemented in some laboratories in Russia, the United States, and Europe. Machine learning techniques (ML) are widely used in this direction. ML is a class of algorithms that can customize their internal parameters for solving specific problems (learning process): solving local problems (for example, counting biomarkers expression) and creating replacement physician systems at a morphological stage of diagnosis (machine vision). This review article describes general principles of digital pathology, available in Russia modern resources, as well as possible directions for development of this technology using a training of neural networks.

**Key words:** pathological anatomy, pathology, digital pathology, SAAS platform, machine learning, big data, image recognition.

**For citation:** Remez A.I., Zhuravlev A.S., Fattakhov A.O., Pavlova V.A. Digital pathology in Russia: experience and perspectives // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 19–21.

## ВВЕДЕНИЕ

Патологическая анатомия — раздел медицинской науки, занимающийся как осуществлением посмертных исследований, так и прижизненной диагностикой, причем последняя занимает, вопреки общественному мнению, более 90% рабочего времени врача-патологоанатома [1]. Трудно переоценить значимость прижизненной патанатомической диагностики, учитывая, что она часто является решающим фактором при принятии решения об окончательном диагнозе и соответствующей стратегии лечения. В онкологической диагностике, в частности, морфологический диагноз включает в себя не только принятие решения о злокачественности или доброкачественности процесса, точное типирование опухоли, но и, зачастую, определение потенциальной эффективности современных таргетных препаратов.

Несмотря на важность, патологическая анатомия сегодня испытывает большую нехватку специалистов. По разным оценкам, в среднем в странах ЕС вакантны порядка 20–30% позиций врача-патологоанатома, в США — около 20–25% [2], в России нехватка специалистов может достигать 45% [3].

Положение патоморфологических служб как в России, так и за рубежом также осложняется тем, что для качественной диагностики важно соблюдение принципов субспециализации [4] и коллегиальности [5]. В настоящее время большинство клиницистов-онкологов имеют субспециализацию и требуют от патолога углубленной и полной информации в каждом случае злокачественного новообразования. Патолог общего профиля просто не может обеспечить соответствующего клинициста необходимыми данными.

В настоящее время практика получения «второго мнения» от узкоспециализированного врача-патологоанатома значительно упрощена путем внедрения телепатологии. Пересмотр случаев с применением цифровой диагностики и привлечением субспециализированных патологов позволяет полностью изменить первичный диагноз патологов широкого профиля в 50,8–53,3% случаев, что ведет к последующему изменению плана лечения и прогноза заболевания [6, 7]. Причиной такой высокой частоты диагностических расхождений в окончательном диагнозе является отсутствие знаний о редких или необычных опухолях у патологоанатомов широкого профиля [8]. Исследование ошибок в диагностике опухолей мягких тканей показало, что в 6% случаев патолог ошибочно определяет доброкачественный процесс как злокачественный или наоборот — определяет, например, шванному как лейомиосаркому, а лейомиосаркому как реактивные изменения [9]. Почти все расхождения имели место в связи с различиями в интерпретации опухоли между патологами общей практики и патологами, являющимися участниками мультидисциплинарной команды по изучению сарком.

По нашим неопубликованным данным, при анализе 556 консультационных случаев из архива нашей референсной лаборатории корректировке по клинически значимым параметрам подверглись 82% диагнозов, причем 14% из них получили критическую корректировку — не подтвердился злокачественный процесс или доброкачественный процесс оказался злокачественным. Наибольший процент расхождений в диагностике коснулся опухолей лимфоидной ткани, предстательной железы, мягких тканей и костей.

Таким образом, на настоящем этапе развития патологоанатомической службы в России одной из самых масштабных проблем является отсутствие достаточного количества узкоспециализированных патологов, что негативно сказывается на диагностическом и лечебном процессе. Это особенно актуально для патологоанатомических отделений, расположенных вне крупных городов, где возможность отправить материал пациента для консультации в специализированную онкологическую клинику недоступна.

## СИСТЕМА ТЕЛЕПАТОЛОГИИ, SAAS-ПЛАТФОРМА

Одним из вариантов решения описанной проблемы является создание системы телепатологии — перевода морфологических исследований из физического в цифровой формат с последующей быстрой и качественной передачей полученных цифровых гистологических препаратов специалистам.

В практическом смысле цифровая патология существует и развивается уже почти 50 лет. Впервые черно-белые фотографии микропрепаратов были дистанционно переданы в Бостоне (США) в 1968 г. [10]. Затем фотографии стали делать цветными, повышали их качество и пробовали новые средства передачи изображений; диагностический процесс, происходящий под микроскопом, стали снимать на видеокамеру и т. д. Однако эти методы не были внедрены в клиническую практику ввиду недостаточного для точной диагностики качества получаемых изображений и невозможности сфотографировать весь гистологический препарат целиком при разных увеличениях микроскопа.

В 1999–2000 гг. появилась технология создания изображения всего гистологического препарата (whole slide imaging (WSI)) при помощи специальных гистологических сканеров, что открыло эпоху цифровой микроскопии, ре-

шающей проблему низкого качества получаемых снимков [11]. Технология WSI — своеобразный аналог технологии Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), которая является широко распространенным стандартом анализа изображений в радиологии [12].

Среди преимуществ WSI-технологии можно выделить:

- ♦ наличие доступа ко всему цифровому слайду (сканируется гистологическое стекло целиком);
- ♦ разрешение изображений, полностью соответствующее возможностям современных микроскопов;
- ♦ основа для разработки и использования дополнительного программного обеспечения с целью управления изображениями и их анализа;
- ♦ создание цифровых архивов гистологических изображений;
- ♦ возможность одновременного просмотра изображений несколькими специалистами.

При описанных выше плюсах WSI-диагностики замедленное внедрение в рутинную практику патолога этой технологии происходит по следующим причинам:

- отсутствие универсальных стандартов для цифровой патологии;
- правовые барьеры;
- высокая стоимость хранения отсканированных гистологических препаратов;
- отсутствие желания работать с WSI со стороны патологов;
- технологические моменты (например, отсутствие интеграции программного обеспечения (ПО) для анализа WSI с лабораторной информационной системой (ЛИС), длительное время сканирования большого количества гистологических препаратов и отсутствие автоматизации процесса);
- отсутствие интуитивно понятных пользовательских интерфейсов для работы с цифровыми изображениями [10, 13].

Для решения последней из перечисленных проблем компания UNIM разработала собственный программный продукт. Это SAAS-платформа (software as a service) — платформа для дистанционного анализа оцифрованных гистологических препаратов. Платформа уже внедрена в некоторых лабораториях России, США, Европы.

Сегодня WSI-технологии широко применяются в образовательных и научно-исследовательских целях как в России, так и за рубежом [14]. Создание и развитие дистанционных образовательных проектов, которые позволяли бы врачам повышать свою квалификацию, развиваться в профессии без отрыва от работы, являются одними из главных направлений деятельности компаний — разработчиков ПО для телемедицины. В 2015 г. на базе платформы был проведен первый диагностический онлайн-конкурс «Окончательный диагноз» (Final diagnosis), в котором приняли участие более 250 патологов из разных городов России, а также Израиля, Казахстана, Белоруссии и Украины. Патологам было предложено установить диагнозы в 14 сложных случаях самых разных нозологий (опухоли костей, мягких тканей, женской половой системы, центральной нервной системы и др.). Конкурсные случаи были предоставлены и верифицированы врачами-патологоанатомами из Италии (Болонский университет) и Чехии (Biopsticka Laborator s. r.o.). На базе этой платформы запущены регулярные образовательные проекты для врачей-патологов Pathology Puzzles, а также созданный совместно с RUSSCO междисциплинарный проект

Oncology Puzzles для патологов, онкологов и специалистов лучевой диагностики. В рамках Pathology Puzzles участникам предлагается не только поставить диагноз, но и полностью пояснить диагностическую стратегию. Модераторы раундов — узкоспециализированные патологи, которые предоставляют для диагностики гистологические препараты опухоли именно из своей области компетенции и помогают участникам выстроить путь к правильному диагнозу. Благодаря такому подходу врачи-патологоанатомы широкого профиля получают возможность:

- ознакомиться с редко встречающимися в их практике нозологиями;
- оценить различие дифференциальных подходов в зависимости от изучаемой области;
- задать вопросы по диагностическому пути патологам из специализированных центров и лабораторий.

На данный момент данная платформа нашей фирмы доступна в Интернете для любого патолога, онколога и врачей других профилей.

### СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ, МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Следующим этапом развития цифровой патологии в России является внедрение системы поддержки принятия решений для врача-патологоанатома. Такие системы будут базироваться на обучении нейронных сетей распознавать микроскопическую картину опухоли и предоставлять патологу несколько возможных нозологий для дифференциальной диагностики. В настоящее время есть некоторые затруднения с возможностью обучения нейронных сетей на базе WSI, связанные с большим размером отсканированных изображений (иногда до 10 гигабайт) и необходимостью предоставления большого количества изображений с одной нозологией [15]. Более простые пути обучения с применением фрагментов отсканированных изображений уже показали впечатляющие результаты, например, точность нейросети при распознавании гистологического типа немелкоклеточного рака легкого аналогична точности группы экспертов патологов в области патологии легких [16].

Существует два основных прикладных направления в анализе гистологических изображений:

1. Решение локальных задач, таких как подсчет экспрессии отдельных иммуногистохимических маркеров.
2. Создание систем, способных заменить врача на морфологическом этапе диагностики, устанавливая точный диагноз за счет компьютерного зрения.

В обоих направлениях находят широкое применение методы машинного обучения (Machine Learning (ML)). ML — это класс алгоритмов, способных настраивать свои внутренние параметры для решения конкретной задачи (процесс обучения).

Поскольку значительная часть работы по анализу патологии связана с обработкой гистологических снимков, естественно использование глубокого обучения (Deep Learning (DL)). DL — это подраздел машинного обучения, показывающий state-of-the-art результаты на многих задачах, в т. ч. на сегментации и классификации изображений.

Применительно к патологической анатомии в целом ряде задач бывает полезно сегментировать ткань на опухолевую и здоровую, а клетки — на положительно и отрицательно среагировавшие. Сегментация — это предсказание по входному изображению интересующей маски. Такая процедура позволяет подсчитать некоторые полез-

ные для патолога признаки, например, долю клеток, находящихся в процессе митоза, площадь опухолевой ткани на срезе и т. д. Кроме того, современные архитектуры сверточных нейронных сетей дают возможность не только классифицировать ткань на опухолевую и здоровую, но и определить тип опухоли.

Неотъемлемой частью диагностики является анализ клинических данных (пола и возраста пациента, истории болезни, проведенного лечения). После предварительной предобработки такие данные могут использоваться совместно с гистологическими снимками для более точного определения заболевания. Выявление скрытых закономерностей — одно из основных преимуществ машинного обучения.

Результатом интеграции больших объемов клинических данных, данных цифровой патологии и аналитических возможностей современных компьютеров является появление нового направления в патологической анатомии и медицине — вычислительной патологии (computational pathology) [17]. Данная дисциплина подразумевает:

- анализ электронных данных о пациенте (клинические, лабораторные, радиологические, патологоанатомические);
- обработку полученных данных с выделением значимой информации о пациенте;
- применение математической модели на молекулярном, индивидуальном и популяционном уровне для получения диагноза и предполагаемого прогноза;
- выбор лучшей схемы лечения для конкретного пациента;
- предоставление полученного результата врачу в виде отчета [17].

Такая модель диагностического процесса возможна при широком внедрении в повседневную работу врача цифровых платформ, способных анализировать и накапливать большие объемы данных, что, несомненно, приведет к ускорению коллаборации между клиницистом и патологом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, цифровая патология является динамично развивающейся новой перспективной областью науки, требующей для своего развития взаимодействия медицинских и технических специалистов. С каждым годом цифровая диагностика в патологической анатомии занимает все более уверенную позицию, начиная с единичных отдаленных консультаций по отсканированным гистологическим препаратам до появления отдельных патологоанатомических лабораторий, в которых диагностика осуществляется только цифровым методом. В настоящее время движение от традиционного способа диагностики к цифровой уже заметно на многих обучающих курсах или профессиональных конференциях, где для демонстрации микроскопической картины опухолей или других патологических состояний используются WSI-препараты. Разработка программных продуктов с применением методов ML для морфологической диагностики также повышает интерес патологов к оцифровке препаратов. Полный переход к цифровой диагностике в патологоанатомических лабораториях — лишь вопрос времени, и область рентгенологии, в которой это уже произошло, является очевидным примером.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования в лечении рецидивов опухолей головы и шеи — состояние проблемы

К.м.н. А.В. Михайлов<sup>1,2</sup>, к.м.н. Н.А. Воробьев<sup>1-3</sup>, д.м.н. В.П. Сокуренок<sup>4</sup>, Н.И. Мартынова<sup>1</sup>, Ю.В. Гуцало<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МИБС—Медицинский Институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

<sup>4</sup> ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Лечение локальных и регионарных рецидивов рака головы и шеи остается важной проблемой онкологии из-за высокой частоты их развития после комбинированного и комплексного лечения. Хирургическое лечение выполнимо не во всех случаях, химиотерапия имеет невысокую эффективность, а повторное облучение с применением конвенциональных методик характеризуется низкими показателями локального контроля, общей выживаемости и высоким риском развития тяжелых поздних лучевых повреждений. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования хорошо зарекомендовала себя в лечении ряда первичных опухолей на ранних стадиях (рак легких, предстательной железы), а также как паллиативное лечение при метастатическом поражении легких, печени, костей и лимфатических узлов. Данный вид лучевого лечения характеризуется хорошей переносимостью и относительно высокой эффективностью, однако четкие рекомендации по выбору режима фракционирования, суммарной дозы, а также толерантным дозам для нормальных тканей в случае применения стереотаксической лучевой терапии в ранее облученных областях в настоящий момент отсутствуют. В обзоре рассмотрено применение стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования для лечения локальных и регионарных рецидивов рака головы и шеи в ранее облученных областях. **Ключевые слова:** рак головы и шеи, повторное облучение, рецидив, стереотаксическая лучевая терапия, гипофракционирование.

**Для цитирования:** Михайлов А.В., Воробьев Н.А., Сокуренок В.П. и др. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования в лечении рецидивов опухолей головы и шеи — состояние проблемы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 22–27.

## ABSTRACT

Hypofractionated stereotactic radiation therapy in the treatment of recurrent tumors of head and neck — state of the problem

A.V. Mikhailov<sup>1,2</sup>, N.A. Vorobyov<sup>1-3</sup>, V.P. Sokurenko<sup>4</sup>, N.I. Martynova<sup>1</sup>, Yu.V. Gutsalo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), St. Petersburg

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg

<sup>4</sup> Russian Scientific Center Of Radiology And Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg

Treatment of local and regional relapses of head and neck cancer remains an important problem because of the high frequency of their development after combined and complex treatment. Surgical treatment is possible not in all cases, chemotherapy is characterized by low cure rates, and reirradiation with the use of conventional methods provides low rates of local control, overall survival and a high risk of developing severe late radiation toxicity. Hypofractionated stereotactic radiation therapy is effective in the treatment of primary tumors in the early stages (lung cancer, prostate cancer), as well as in the palliative treatment for metastatic tumors of the lungs, liver, bones and lymph nodes. This type of radiation treatment is characterized by good tolerability and relatively high efficacy, but there are currently no clear recommendations for choosing a fractionation regimen, prescription of a total dose, and tolerant doses for normal tissues in the case of stereotactic radiation therapy in previously irradiated regions. Current experience in hypofractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of local and regional recurrences of head and neck cancer in previously irradiated areas is presented in this review.

**Key words:** head and neck cancer, reirradiation, recurrence, stereotactic radiotherapy, hypofractionation.

**For citation:** Mikhailov A.V., Vorobyov N.A., Sokurenko V.P. et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in the treatment of recurrent tumors of head and neck — state of the problem // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 22–27.



## ВВЕДЕНИЕ

После успешного радикального лечения местнораспространенных форм рака головы и шеи, локорегионарные рецидивы развиваются более чем у 30% пациентов [1]. Оптимальным методом лечения пациентов с рецидивом рака головы и шеи является хирургический, обеспечивающий 36% двухлетнюю безрецидивную и 39% пятилетнюю общую выживаемость, однако прооперировать удается не более 20% больных из-за выраженных постлучевых изменений мягких тканей шеи, близости рецидивной опухоли к магистральным сосудам и тяжелой сопутствующей патологии [2–4].

Ответ на системное лечение (химиотерапия, таргетная терапия) достигается у 15–25% больных, а медиана безрецидивной и общей выживаемости составляет 5,6 и 10,5 мес. соответственно [5].

До появления высокоточных методов облучения пациенты с неоперабельными рецидивами опухолей головы и шеи подвергались повторной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования с применением методик двухмерного и трехмерного планирования, суммарная доза при использовании которых редко превышала 50 Гр. Основным недостатком применения повторной конвенциональной радиотерапии является поздняя лучевая токсичность III–IV степени, которая развивается более чем у 30% пациентов [6]. По литературным данным, после проведения повторной конвенциональной лучевой терапии конкурентно с химиотерапией прогрессирование заболевания становилось причиной смерти у 90% пациентов. Около 10% пациентов умирали от осложнений, связанных с лечением, а общая пятилетняя выживаемость не превышала 6% [7].

Эти неутешительные данные указывают на необходимость поиска новых путей лечения данной категории больных, и один из них — конформные методики лучевой терапии с эскалацией суммарной дозы для улучшения показателей локального контроля и общей выживаемости без снижения качества жизни пациентов.

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) в режиме гиподифракционирования является современным методом радиотерапии, при котором в область мишени подводятся высокие дозы ионизирующего излучения (более 3 Гр за фракцию) за небольшое количество фракций (от 2 до 5) [8]. Лечение и процесс подготовки к нему осуществляется с использованием специальных фиксирующих устройств (подголовники, маски из термопластичного материала, вакуумные матрасы), методик дозиметрического планирования высокой конформности (IMRT — модулированная по интенсивности лучевая терапия, VMAT — объемно-модулированная терапия арками), с контролем лечебного положения с помощью рентгеновской визуализации на современных линейных ускорителях, что позволяет обеспечить требуемую точность облучения.

К достоинствам СЛТ в режиме гиподифракционирования относятся более короткий в сравнении со стандартным фракционированием курс лечения, высокая биологически эффективная доза, меньшее количество фракций, что повышает эффективность лечения за счет снижения влияния феномена репопуляции опухоли и в ряде случаев позволяет получить удовлетворительные результаты при облучении радиорезистентных опухолей [9]. Это позволяет рассматривать стереотаксическое облучение как один из методов лечения больных с рецидивами рака головы и шеи.

## ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В ПЕРВИЧНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Применение высоких разовых доз изучалось с 1980-х годов. Так, в 1982 г. Weissberg et al. опубликованы результаты проспективного исследования, проведенного на базе Йельского университета, где лучевая терапия с использованием высоких разовых доз применялась с паллиативной целью в лечении злокачественных новообразований головы и шеи с 1973 г. Пациенты рандомизировались в две группы. Больные первой группы облучались в разовой дозе 2 Гр до суммарной дозы 60–70 Гр в течение 6–7 нед., второй группы — 4 Гр до суммарной дозы 44 Гр в течение 2–3-х недель. Лечение проводилось с использованием тормозного излучения с энергией фотонов 2–6 мВ. Большинство пациентов (94% и 88% в первой и второй группах соответственно) имели T4 стадию заболевания. Обе группы характеризовались сопоставимой переносимостью и эффективностью. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 10% в обеих группах [10].

В литературе описана методика «quad shot» (англ. — «четыре выстрела»), использовавшаяся с паллиативной целью у больных с местнораспространенным процессом в области головы и шеи. Применялся следующий режим фракционирования: 14 Гр за 4 фракции, 2 р./день с интервалом 6 часов. Далее этот режим повторяли с 4-недельными интервалами для дальнейших двух курсов [11]. При этом отмечалась минимальная токсичность и улучшение качества жизни. Объективный ответ на лучевую терапию составил 53%, а у 23% пациентов была достигнута стабилизация процесса. Медиана общей выживаемости составила 5,7 мес., медиана беспрогрессивной выживаемости — 3,1 мес.

О хорошей переносимости лучевой терапии в режиме гиподифракционирования свидетельствуют и результаты, опубликованные в 1990 г. Ang et al. В работе сообщалось о безопасности и эффективности использования разовой дозы от 5 Гр и выше у пациентов с меланомой головы и шеи. Разовая доза (6 Гр × 5 фракций) была выбрана на основе радиобиологических особенностей меланомы. У данных пациентов наблюдались высокие показатели локального контроля без какой-либо значимой поздней лучевой токсичности [12].

С развитием технических возможностей дистанционной лучевой терапии были предприняты попытки применения стереотаксического облучения в высокой разовой дозе в качестве локальной добавки (буста) у пациентов с назофарингеальным раком после курса лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования до суммарной дозы 66 Гр [13]. Через 4–6 нед. после завершения курса облучения в режиме обычного фракционирования проводилось однократное подведение дозы от 7 до 15 Гр на область носоглотки. По результатам исследования отмечены хорошие показатели локального контроля (100% трехлетний локальный контроль) на фоне удовлетворительной переносимости и приемлемой частоты развития поздних лучевых повреждений. В исследование было включено 45 больных, лучевая токсичность проявилась в виде неврита черепных нервов у 4-х пациентов, постлучевой ретинопатии — у 1 пациента и бессимптомного радионекроза в височной доле — у 3 пациентов.

Al-Mamgani et al. приводят результаты стереотаксического гиподифракционного облучения в качестве локальной добавки после курса дистанционной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования у пациентов

с плоскоклеточным раком ротоглотки и полости рта, которым традиционно применялся буст при помощи контактной или внутритканевой брахитерапии [14]. После достижения суммарной дозы в режиме стандартного фракционирования проводилось локальное облучение первичной опухоли в разовой дозе 5,5 Гр до суммарной дозы 16,5 Гр (за 3 фракции). Двухлетние показатели локального контроля, безрецидивной и общей выживаемости составили 86, 80 и 82% соответственно. Перерывов в лечении не зарегистрировано, ранней лучевой токсичности IV степени и выше не отмечено. Поздняя лучевая токсичность при двухлетнем периоде наблюдения развилась у 28% больных. Авторы сделали заключение о высокой эффективности и безопасности стереотаксического облучения в качестве локальной добавки в сравнении с брахитерапией.

Положительный опыт применения СЛТ при первичном лечении рака головы и шеи по критериям онкологической эффективности и безопасности положил начало исследованиям применения данного метода при повторном облучении пациентов с рецидивами злокачественных опухолей головы и шеи.

#### ПОВТОРНОЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Наиболее опасными осложнениями лучевой терапии являются необратимые повреждения центральной нервной системы. Сложность облучения области головы и шеи заключается в близком расположении от облучаемых

объемов таких критических структур, как ствол головного мозга, спинной мозг, зрительные нервы, улитка, слуховой нерв, повреждение которых приводит к фатальным последствиям либо значительно ухудшает качество жизни больных [15]. В настоящий момент четкие рекомендации по формированию радиотерапевтических объемов и предписание доз при повторной лучевой терапии отсутствуют, также окончательно не решен вопрос о толерантных дозах для нормальных тканей при повторном облучении [6].

Многие авторы указывают на значение средств медицинской визуализации в формировании радиотерапевтических объемов. Показана значительная роль позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ, ПЭТ-КТ) с глюкозой в определении границ рецидивной опухоли на фоне постлучевых изменений тканей [16]. Deantonio et al. в своем исследовании показали, что макроскопический объем опухоли (Gross Tumor Volume — GTV), сформированный по данным ПЭТ (GTV-PET), был меньше, чем GTV, сформированный по данным КТ (GTV-CT): 17,2 см<sup>3</sup> против 20,0 см<sup>3</sup>, что не было статистически достоверным ( $p=0,2$ ). Однако клинический объем мишени, сформированный на основании обоих методов визуализации, был достоверно больше, чем определенный только по данным компьютерной томографии, за счет более точного определения границ рецидивной опухоли на фоне постлучевых изменений окружающих тканей [17].

Выбор режима фракционирования и предписание суммарных доз зависят от толерантных доз для окружа-

**Таблица 1.** Формирование радиотерапевтических объемов при повторном стереотаксическом облучении рецидивов рака головы и шеи

Медицинский центр	Количество пациентов	СТV	РТV	Исключение РТV из критических структур	Отступ от критических структур (PRV)
OCC	80–100	нет	3 мм	нет	да
UHSCC	50	3 мм	2 мм	SC, BS, ON	да
MC	200	0–10 мм	2–3 мм	нет	да
TCI	30	нет	2,5–3 мм	BS, ON, SC, BP, глаз	да
UCSF	30	3 мм	2 мм	Сонная артерия, пищевод, гортань, головной мозг, BS, ON, OC	да
HFHS	60	2 мм	2 мм	Сонная артерия, BS, ON, OC	нет
COL	>200	3 мм	1 мм	SC	нет
GLCCC	>700	Анизотропный	Анизотропный	Структуры ЦНС	да
HU	200	1–3 мм	нет	Сонная артерия	нет
KU	50	нет	1–2 мм	ON	нет
SU	30	нет	1–2 мм	TL, ON, OC	да
MDACC	60	Анизотропный	2–3 мм	ON, OC, BS, SC	да
UPCI	400	нет	2–5 мм	BS, ON, OC, головной мозг, кожа	да
HKUCC	145	1 мм	2 мм	BS, SC, ON, OC, BP	да
MSKCC	50	нет	3 мм	BS, SC, ON, OC, головной мозг	нет

**Примечание.** Медицинские центры: The Sunnybrook Odette Cancer Centre of the University of Toronto (OCC; Toronto, ON, Canada), University Hospitals Seidman Cancer Centre (UHSCC; Cleveland, OH, USA), University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI; Pittsburgh, PA, USA), Taussig Cancer Institute – Cleveland Clinic (TCI; Cleveland, OH, USA), University of California, San Francisco (UCSF; San Francisco, CA, USA), Henry Ford Health System (HFHS; Detroit, MI, USA), Center Oscar Lambret (COL; Lille, France), Hacettepe University (HU; Ankara, Turkey), Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto, Japan, KU), Stanford University (SU; Stanford, CA, USA), University of Texas MD Anderson Cancer Centre (UT-MDACC; Houston, TX, USA), The University of Hong Kong (HKUCC; Hong Kong, China), Mayo Clinic (MC; Rochester, MN, USA), Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Centre (GLCCC; Washington, DC, USA), The Memorial Sloan – Kettering Cancer Centre (MSKCC; New York, NY, USA).

Критические структуры: SC – спинной мозг, BS – ствол мозга, OC – перекрест зрительных нервов, ON – зрительный нерв, BP – плечевое сплетение, TL – височная доля

**Таблица 2.** Предписанные дозы и режим фракционирования

Медицинский центр	Методика облучения	Суммарная доза/число фракций	Биологически эквивалентная доза BED10 (Гр <sub>10</sub> )	Предписание покрытия	Перерыв между фракциями, дней	Превышение предписанной дозы в PTV
OCC	IMRT, VMAT	40–50 Гр/5	72–100	PTV, V100=95%	2	107%<8%
UHSCC	VMAT, Cyber Knife	40 Гр/5	72	70–80% изодоза	0	нет
MC	IMRT, VMAT, Gamma Knife, тяжелые ионы	12–22 Гр/1 40–50 Гр/5	26,4–70,4 72–100	D95 98%	1	Допустимо любое превышение
TCI	IMRT, VMAT	40–45 Гр/5	72–85,5	80–90% изодоза	1–2	110%
UCSF	Cyber Knife	40 Гр/5	72	67–70% изодоза	1	140%
HFHS	IMRT, VMAT	30Гр/5	48	80–90% изодоза	1	110%
COL	Cyber Knife	36Гр/6	57,6	85% изодоза	1	нет
GLCCC	IMRT, VMAT, Cyber Knife, тяжелые ионы	21–22 Гр/1 24–25 Гр/2 24–27 Гр/3 24–30 Гр/4 35–50 Гр/5	65,1–70,4 52,8–56,3 43,2–51,3 38,4–52,5 59,5–100	PTV, V100 95%	1	120%
HU	IMRT, Cyber Knife	30–50 Гр/5	48–100	PTV V95 100%	1	нет
KU	Cyber Knife	30–36 Гр/5	48–57,6	D95%	0	135%
SU	Cyber Knife	35 Гр/5	59,5	PTV V95 100%	1	120%
MDACC	IMRT, VMAT, Gamma Knife	40–47,5 Гр/5	72–92,6	90–98% изодоза	1–2	нет
UPCI	IMRT, VMAT, Cyber Knife	40–50 Гр/5	72–100	80–90% изодоза	1	120%
HKUCC	IMRT, VMAT	25–30 Гр/5	37,5–48	PTV V95 100%	0	120%
MSKCC	IMRT, тяжелые ионы	24 Гр/1 24 или 27 Гр/3 25 или 30 Гр/5	81,6 43,2–51,3 37,5–48	PTV, V95 100%	1	110%

**Примечание.** Медицинские центры: *The Sunnybrook Odette Cancer Centre of the University of Toronto (OCC; Toronto, ON, Canada), University Hospitals Seidman Cancer Centre (UHSCC; Cleveland, OH, USA), University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI; Pittsburgh, PA, USA), Taussig Cancer Institute — Cleveland Clinic (TCI; Cleveland, OH, USA), University of California, San Francisco (UCSF; San Francisco, CA, USA), Henry Ford Health System (HFHS; Detroit, MI, USA), Center Oscar Lambret (COL; Lille, France), Hacettepe University (HU; Ankara, Turkey), Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto, Japan, KU), Stanford University (SU; Stanford, CA, USA), University of Texas MD Anderson Cancer Centre (UT-MDACC; Houston, TX, USA), The University of Hong Kong (HKUCC; Hong Kong, China), Mayo Clinic (MC; Rochester, MN, USA), Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Centre (GLCCC; Washington, DC, USA), The Memorial Sloan — Kettering Cancer Centre (MSKCC; New York, NY, USA).*

Методики облучения: *Cyber Knife — «Кибер-нож», Gamma Knife — «Гамма-нож», IMRT — радиационная терапия модулированной интенсивности, VMAT — объемно модулированное облучение (RapidArc)*

ющих нормальных тканей и основываются на знаниях о радиобиологии опухолей. При первичном и повторном облучении наиболее часто применяются разовые дозы 6–9 Гр, суммарные — 30–54 Гр, число фракций варьирует от 2 до 7 [15, 18].

В крупнейших онкологических клиниках США, Европы и Японии накоплен определенный опыт применения СЛТ в режиме гипофракционирования при повторном облучении области головы и шеи [19]. Международным консорциумом по стереотаксической лучевой терапии проведено обобщение опыта ведущих мировых онкологических клиник, результаты этого исследования опубликованы в 2017 г. Данные по формированию радиотерапевтических объемов в различных клиниках приведены в таблице 1. Следует отметить относительно небольшое количество наблюдений и существенные различия в подходах к формированию облучаемого объема среди центров, предоставивших данные. В большинстве случаев отступы для формирования клинического объема мишени (CTV)

и планируемого лечебного объема (PTV) небольшие, от 1 до 3 мм, что обусловлено высокой точностью подведения дозы на используемом оборудовании для реализации лучевой терапии. В некоторых клиниках приоритетно соблюдение толерантных доз для нормальных тканей, тогда как в других — покрытие мишени дозой.

В таблице 2 приведены данные вышеуказанных клиник по предписанию суммарной дозы, режиму фракционирования и техническим средствам реализации лучевой терапии. Наиболее распространенными являются курсы лучевой терапии, включающие от 5 до 6 сеансов облучения с подведением суммарной дозы 35–50 Гр, что биологически эквивалентно 48–100 Гр для коэффициента  $\alpha/\beta=10$  Гр. В ряде центров облучение проводилось ежедневно, в других — через день или через два дня. Необходимо отметить различия в подходе к градиентному планированию. В центрах, использовавших системы «Кибер-нож», было разрешено превышение предписанной дозы в мишени до 135%, тогда как в других клиниках, проводящих облучение на линейных

**Таблица 3.** Обобщенные дозные ограничения для нормальных тканей при повторном облучении

Орган риска	1 фракция	3 фракции	5 фракций
Спинальный мозг	$D_{max}$ 8–18 Гр $V_{10} < 0,25 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 22–23 Гр $V_{18} < 0,25 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 10–20 Гр
Головной мозг	$D_{max}$ 10 Гр	–	$D_{max}$ 10–25 Гр
Плечевое сплетение	$D_{max}$ 10–16 Гр $V_{14,4} < 3 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 23 Гр $V_{22,5} < 3 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 20–32 Гр $V_{14,4} < 3 \text{ см}^3$
Ствол мозга	$D_{max}$ 10–15 Гр $V_{10} < 1 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 23 Гр $V_{18} < 1 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 9–15 Гр
Сонные артерии	$D_{max}$ 10 Гр	–	$D_{max}$ 15–34 Гр <50% органа получает предписанную дозу
Улитка	$D_{max}$ 12 Гр	$D_{max}$ 24 Гр	$D_{max}$ 20–27,5 Гр
Евстахиева труба	–	–	$D_{max}$ 20–25 Гр
Околоушные слюнные железы	–	–	$D_{max}$ 20–25 Гр
Пищевод	$D_{max}$ 10 Гр	–	$D_{max}$ 20–25 Гр
Зрительные нервы	$D_{max}$ 8–10 Гр $V_8 < 2 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 19,5 Гр $V_{15} < 0,2 \text{ см}^3$	$D_{max}$ 10–12 Гр

Примечание.  $D_{max}$  — максимальная доза

**Таблица 4.** Частота развития поздних осложнений стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования при первичном и повторном облучении области головы и шеи

Вид осложнения	Частота при первичной СЛТ, %	Частота при повторной СЛТ, %
Кровотечение из сонной артерии	1–20	3–20
Хронические язвы	1–20	5–25
Геморрагический мукозит	3–20	1–20
Свищи	5–20	5–20
Остеорадионекроз	2–20	2–50
Некроз мягких тканей	2–2	2–30
Дисфагия	3–20%	1–50

ускорителях с многолепестковыми коллиматорами, предписывалось гомогенное покрытие лечебного объема с превышением дозы не более чем на 10–20%.

В таблице 3 приведены толерантные дозы для нормальных тканей при повторном облучении в режиме гипофракционирования, которыми руководствовались в клиниках, принявших участие в опросном исследовании. Эти дозы отражают обобщенные значения и не носят рекомендательного характера. Принятие решения остается за лечащим врачом в зависимости от конкретной клинической ситуации, дозы, полученной тем или иным органом при первичном облучении, а также периода времени, прошедшего между курсами лучевой терапии.

В таблице 4 приведены данные по частоте развития поздних лучевых осложнений, представленные клиниками, принявшими участие в обобщении опыта повторного стереотаксического облучения [20].

При повторном облучении даже при соблюдении рассмотренных выше предельно допустимых доз отмечается практически двукратное повышение частоты развития та-

ких осложнений, как остеорадионекроз, дисфагия, некроз мягких тканей. Следует отметить, что частота развития фатального кровотечения из сонной артерии, лучевых язв, геморрагического мукозита и формирования свищей существенно не отличается от таковой при первичном облучении. Авторы сходятся во мнении, что риск развития кровотечения из сонной артерии зависит не от объема опухоли, ответа на лечение и интервала времени между курсами облучения, а от степени охвата стенки сосуда опухолью. Выявлена корреляция между частотой развития кровотечений и охватом опухолью более 180° окружности сосудистой стенки. В таблице 4 приведено сравнение частоты поздних осложнений лучевой терапии в режиме гипофракционирования при первичном и повторном облучении области головы и шеи.

### СОЧЕТАНИЕ ПОВТОРНОГО СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ С СИСТЕМНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

Одним из способов преодоления радиорезистентности рецидивной опухоли является применение системного компонента одновременно с локальным облучением. Поскольку эффективные классические цитостатики, как правило, уже были применены при лечении первичной опухоли, методом выбора становится таргетная терапия. Одним из наиболее изученных таргетных препаратов, применяемых при плоскоклеточном раке головы и шеи, является цетуксимаб [20]. Особого внимания заслуживают рандомизированные исследования, проведенные коллективом Института рака Питтсбургского университета. В своем исследовании Heron et al. рандомизировали больных в группы СЛТ в режиме гипофракционирования ( $n=35$ ) и комбинации СЛТ с еженедельным введением цетуксимаба ( $n=35$ ). Полный ответ получен у 34,3% пациентов, которым была выполнена только СЛТ, и у 45,7% больных, которым проводилось комбинированное лечение с цетуксимабом. Однолетний и двухлетний локальный контроль составил 53,8% и 33,6% для пациентов только с СЛТ, и 78,6% и 49,2% соответственно для пациентов, подвергшихся комбинированному лечению ( $p=0,009$ ). Однолетняя и двухлетняя общая выживаемость составили 52,7% и 21,1% для пациентов, получавших только СЛТ, и 66% и 53,5% — для пациентов, получавших комбинированное лечение соответственно ( $p=0,31$ ) [21].

Результаты этой работы использовались в качестве обоснования для открытия второй фазы исследования повторного облучения рецидивных опухолей головы и шеи с помощью СЛТ конкурентно с цетуксимабом. В данном исследовании 50 пациентов получили цетуксимаб ( $400 \text{ мг/м}^2$  на 7-й день и  $240 \text{ мг/м}^2$  в дни с 1-го по 8-й) конкурентно с повторной СЛТ в суммарной дозе 40–44 Гр за 5 фракций. Медиана наблюдения составила 18 мес. Среди выживших к данному сроку наблюдения пациентов однолетняя выживаемость до локального прогрессирования составила 60%, локорегионарного — 37%, отдаленного — 71%. Годичная общая выживаемость для всех пациентов, включенных в исследование, составила 40%. Отмечена хорошая переносимость лечения с частотой развития поздних лучевых осложнений III степени и выше у 6% больных [22]. Авторы пришли к заключению о возможности безопасного и эффективного применения данного режима при паллиативном лечении у больных с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования как при самостоятельном применении, так и в комбинации с системными агентами, представляется эффективным и относительно безопасным способом лечения больных с рецидивами рака головы и шеи. Анализ накопленного к настоящему моменту опыта применения данного метода выявляет гетерогенность исследованных групп больных по подходам к формированию объемов облучения, а также предписанию разовых и суммарных доз, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований влияния данных параметров на эффективность лечения, частоту и характер наблюдаемых осложнений.

## Литература

1. Patel P. R., Salama J. K. Reirradiation for recurrent head and neck cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12. P.1177-1189.
2. McDonald M.W., Lawson J., Garg M.K. et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80. P.1292-1298.
3. Сокуренок В.П., Михайлов А.В., Воробьев Н.А. и др. Возможности повторной лучевой терапии больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи // *Лучевая диагностика и терапия.* 2017. Т.8. Вып. 1. С.82-87 [Sokurenko V.P., Mihaylov A. V., Vorobyov N. A. i dr. Vozmozhnosti povtornoy luchevoj terapii bolnyh s recidivom plaskokletochnogo raka golovy i shei // *Luhevaya diagnostika i terapiya.* 2017. T.8. Vyp. 1. S. 82-87 (in Russian)].
4. Goodwin W. J. Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? // *Laryngoscope.* 2000. Vol. 110. Suppl. 93. P.1-18.
5. Clavel M., Vermorken J.B., Cognetti F. et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous

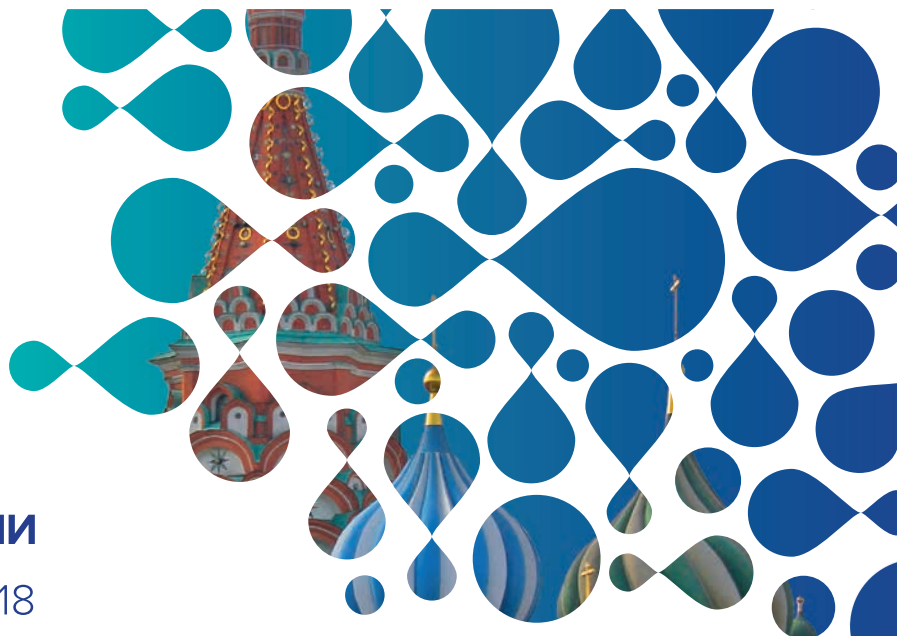
- cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group // *Ann. Oncol.* 1994/ Vol. 5. P.521-526.
6. Strojjan P., Corry J., Eisbruch A. et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate // *Head Neck.* 2015. Vol. 37. P.134-150.
7. Spencer S. A., Harris J., Wheeler R.H. et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51. P.1299-1304.
8. Le Q. T., Tate D., Koong A. et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. P.1046-1054.
9. Timmerman R.D., Herman J., Cho L.C. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P.2847-2854.
10. Weissberg J. B., Son Y. H., Percarpio B., Fischer J. J. Randomized trial of conventional versus high fractional dose radiation therapy in the treatment of advanced head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. P.179-185.
11. Corry J., Peters L. J., Costa I. D. et al. The 'QUAD SHOT'- a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer // *Radiother Oncol.* 2005. Vol. 77. P.137-142.
12. Ang K. K., Byers R. M., Peters L. J. et al. Regional radiotherapy as adjuvant treatment for head and neck malignant melanoma. Preliminary results // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990. Vol. 116. P.169-172.
13. Le Q. T., Tate D., Koong A. et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. P.1046-1054.
14. Al-Mangani A., Tans L., Teguh D.N., van Rooij P. et al. Stereotactic body radiotherapy: a promising treatment option for the boost of oropharyngeal cancers not suitable for brachytherapy: a single-institutional experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. P.1494-1500.
15. Roh K. W., Jang J. S., Kim M. S. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P.1348-1355.
16. Moule R. N., Kayani I., Moinuddin S. A. et al. The potential advantages of (18) FDG PET/CT-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer // *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 97. P.189-193.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Москва / 23-28 сентября / 2018



Организаторы



Технический организатор



По вопросам участия обращайтесь: Юлия Пешкова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146

[www.forum-forlife.ru](http://www.forum-forlife.ru)

# Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению

К.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. А.Г. Дзидзария, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Уротелиальный рак занимает одно из лидирующих мест по частоте встречаемости в большинстве развитых стран мира. Хотя в 50–75% случаев впервые выявленных заболеваний диагностируется немусечноинвазивная опухоль, в последующем у большинства пациентов развивается рецидив с переходом в мышечноинвазивную или метастатическую форму. Несмотря на недавние достижения в этой области, клинические исходы лечения остаются неудовлетворительными. В этой публикации обсуждаются основные варианты системной терапии, доступные для лечения пациентов с прогрессирующим заболеванием. Начало обзора посвящено традиционной химиотерапии — первой линии лечения многих пациентов. Далее основное внимание уделено эволюционирующему ландшафту иммунотерапии, в частности утвержденным ингибиторам контрольных точек, и проблемам, связанным с их использованием. Наконец, мы рассмотрим достижения в таргетных методах лечения, включая ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), а также конъюгаты моноклональных антител. Учитывая отсутствие прогностических данных на лечебный ответ, продолжаются исследования, направленные на разработку биомаркеров или молекулярных профилей, которые могли бы оптимизировать выбор лечения пациентов.

По мере разработки новых вариантов лечения текущие исследования будут предлагать оптимальные комбинации и схемы для включения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** метастатическая уротелиальная карцинома, системная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, биомаркеры.

**Для цитирования:** Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Системная терапия метастатического уротелиального рака: современные стандарты и рекомендации по лечению // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 28–35.

## ABSTRACT

**Systemic therapy of metastatic urothelial cancer: current standards and treatment guidelines**

R.A. Gafanov, A.G. Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets

The Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow

Urothelial carcinoma is one of the most common malignancies in the developed countries. Although 50–75% of new cases are diagnosed with non-muscle-invasive malignancy, most patients will develop a recurrent disease, with further development of muscle-invasive or metastatic form. For such patients clinical outcomes remain unsatisfactory, although recent therapeutic advances have brought new hope to the field. This publication will discuss the main systemic treatment options available for the treatment of patients with advanced disease. The review begins with traditional chemotherapy, which remains the first line option for many patients. The second section will focus on the evolving landscape of immunotherapy, in particular, on approved checkpoint inhibitors and the problems associated with the use of these agents. Finally, we address advances in targeted treatments, including angiogenesis and fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors as well as antibody-drug conjugates. Given the lack of predictive data for the treatment response, studies are continuing to develop biomarkers or molecular profiles that can optimize the choice of treatment for patients.

As the number of available treatment options continues to expand, ongoing trials to investigate the best sequence and combination strategies to incorporate these drugs into clinical practice will help delineate the future.

**Key words:** metastatic urothelial carcinoma, systemic therapy, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, biomarkers.

**For citation:** Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Systemic therapy of metastatic urothelial cancer: current standards and treatment guidelines // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 28–35.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2017 г. в Российской Федерации впервые было выявлено 16 633 случая рака мочевого пузыря — это 11-е место среди всех онкологических заболеваний [1]. В Соединенных Штатах Америки, где злокачественное заболевание мо-

чевого пузыря по частоте встречаемости занимает 6-е место, в 2017 г. было диагностировано 79 030 новых случаев [2]. Мужчины болеют в 4 раза чаще, чем женщины [3]. Хотя в 50–75% впервые выявленных заболеваний диагностируется немусечноинвазивный рак, в последующем у боль-

шинства пациентов развивается рецидив заболевания с переходом в мышечноинвазивную или метастатическую форму [4]. Несмотря на успехи в лечении уротелиальной карциномы, клинические исходы при метастатическом заболевании остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость составляет менее 15%, а для всех стадий — около 77% [5]. Кроме того, уротелиальный рак чаще встречается у пожилых пациентов, многие из которых имеют целый ряд сопутствующих заболеваний, в результате чего значительный процент вновь выявленных пациентов не могут перенести стандартные режимы химиотерапии. В этом обзоре мы представим стандартные схемы химиотерапии, а затем более новые целевые и иммунотерапевтические варианты для лечения рака мочевого пузыря.

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Несмотря на относительные успехи в лечении уротелиальной карциномы, клинические исходы у пациентов с метастатическим заболеванием остаются неудовлетворительными, показывая 5-летнюю выживаемость менее 15%. Таким образом, работа по поиску новых методов лечения не прекращается. Опишем кратко ситуацию в данной области:

- ♦ Первая линия химиотерапии на основе цисплатина остается стандартом лечения для пациентов с метастатическим заболеванием, не имеющих противопоказаний к цисплатину.

- ♦ Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) с мая 2016 г. одобрило 5 ингибиторов PD-1/PD-L1 для применения у пациентов с рецидивирующим заболеванием после первой линии химиотерапии, причем 2 препарата (атезолизумаб, пембролизумаб) одобрены в качестве первой линии для пациентов, не имеющих возможности получить химиотерапию цисплатином.

- ♦ В настоящее время проходят исследования целого ряда перспективных целевых методов лечения уротелиальной карциномы, включая антитела к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR-2), селективные ингибиторы FGFR и конъюгаты моноклональных антител, такие как энфортумаб ведотин, нацеленный на Нектин-4.

- ♦ По мере появления новых препаратов парадигма лечения будет меняться в соответствии с результатами многофазных исследований, которые утвердят оптимальные схемы лечения при различных стадиях заболевания.

### СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

В свое время появление химиотерапевтического агента цисплатина вызвало большие надежды для лечения уротелиального рака, подобно тому оптимизму, который мы сейчас наблюдаем по поводу ингибиторов иммунных контрольных точек. Однако, несмотря на первые обнадеживающие данные крупных рандомизированных исследований, доказано, что плато терапевтического ответа и выживаемости достигается с использованием комбинаций химиопрепаратов. Схема MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) продемонстрировала клиническую активность [6] и преимущество в выживаемости по сравнению с другими комбинированными методами лечения [7]. Несмотря на долгий, в несколько десятилетий, исследовательский поиск эффективных комбинаций хи-

миопрепаратов, ни одна из них не смогла превзойти MVAC по показателю выживаемости. Основным положительным результатом в химиотерапии стало снижение токсичности с введением в практику комбинации гемцитабина с цисплатином (GC) в качестве стандарта лечения: уменьшилась частота мукозита и нейтропенической лихорадки у пациентов с уротелиальным раком [8].

### УПЛОТНЕНИЕ ДОЗЫ (dd) ТЕРАПИИ

Разработка комбинаций, связанных с уплотнением дозы (dd) химиотерапии, привела к снижению токсичности и уменьшению сроков лечения по сравнению с традиционной комбинацией MVAC, но имела ограниченное влияние на клинические результаты. Sternberg et al. [9] сообщили о снижении частоты мукозита и нейтропенической лихорадки при применении dd-MVAC по сравнению с результатами MVAC при уротелиальном раке, что привело к использованию этой комбинации в качестве неоадьювантного лечения при уротелиальном раке. В нескольких других клинических исследованиях по изучению неоадьювантного режима были показаны аналогичные результаты при использовании dd-MVAC: сокращение времени до операции [10–12] и сопоставимые с MVAC показатели общей выживаемости (ОВ) [10]. Bellmunt et al. [13] сообщили об улучшении профиля токсичности при использовании комбинации 3-х препаратов: гемцитабина, паклитаксела и цисплатина в 3-недельном режиме по сравнению с 4-недельной схемой GC. После оценки экспериментальной GC, проводимой в 2-недельном режиме, исследование было досрочно завершено из-за увеличения частоты венозной тромбоэмболии [14]. В текущих исследованиях GC используется в качестве базисной комбинации с добавлением других новых агентов, включая ингибиторы иммунных контрольных точек и бевацизумаб. Исследования с другими лекарственными агентами не показывают каких-либо дополнительных преимуществ. В небольшом рандомизированном исследовании комбинации GC с цетуксимабом или без него при метастатическом уротелиальном раке было продемонстрировано усиление активности и повышение токсичности триплета с высокой частотой тромбоэмболии, что потребовало снижения дозы химиопрепаратов [15]. Еще одно исследование с участием пациентов с HER2-положительным уротелиальным раком показало, что добавление трастузумаба к комбинации гемцитабина, паклитаксела и карбоплатина не имеет клинической пользы ввиду более высоких показателей сердечной токсичности [16].

### КОМБИНАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ

Ранние попытки включить иммуномодулирующие агенты в системную химиотерапию минимально влияли на результаты лечения. Одно из первых исследований с использованием  $\alpha$ -интерферона с фторурацилом и цисплатином свидетельствовало об ответе на лечение, но было более токсичным, чем MVAC [17]. В одном из первых исследований химиопрепаратов с ингибитором иммунной контрольной точки Galsky et al. [18] изучали комбинацию GC с ипилимумабом. Добавление иммунопрепарата не показало увеличения показателей выживаемости по сравнению с историческим контролем, который был показан при использовании только химиотерапии. Несмотря на то что ипилимумаб влияет на иммунную систему, приводя к увеличению уровня циркулирующих CD4 и CD8 Т-клеток, скорость иммунопосредованной токсичности оказалась ниже, чем обычно наблюда-

лось при использовании этой дозы иммунопрепарата. Таким образом, оправдано было бы предположить, что химиотерапия приводит к снижению модуляции иммунного ответа. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования, в которых системная химиотерапия комбинируется с ингибиторами иммунных контрольных точек при местно-распространенном и метастатическом уротелиальном раке.

### ВЫБОР ХИМИОТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Использование химиотерапии на основе цисплатина ограничено токсичностью у пациентов с уротелиальным раком и сопутствующими заболеваниями, снижающими способность переносить агрессивную терапию. На самом деле, только меньшинство больных являются кандидатами на лечение в режиме химиотерапии на основе цисплатина [19]. Поэтому во многих случаях необходимо учитывать клинические факторы при выборе лечения. Неудовлетворительная функция почек часто встречается у пациентов с уротелиальной карциномой либо непосредственно от обструкции, либо от сопутствующего состояния. Экспертами был выработан консенсус по оптимальной скорости клубочковой фильтрации более 60 мл/мин для использования химиотерапии на основе цисплатина [20]. Кроме того, проведены клинические исследования на основе цисплатина при скорости клубочковой фильтрации менее 50 и 55 мл/мин [10, 21]. Таким пациентам обычно необходимо назначать гипергидратацию 3 литрами жидкости после введения цисплатина. Снижение слуха и периферическая нейропатия также ограничивают использование схем на основе цисплатина. Комбинация ифосфамида, доксорубина и гемцитабина не устранила повреждающих нервы эффектов и показала клиническую активность с более низкой частотой объективных ответов и выживаемости, чем показывает неоадъювантная MVAC [22].

### ВЫБОР ХИМИОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИИ

Изменения в пути репарации ДНК влияют на развитие уротелиального рака [23]. Один из вариантов, а именно ERCC2/XPB мутация, была связана как с чувствительностью, так и с резистентностью к цисплатину при плоскоклеточных опухолях головы и шеи [24] и немелкоклеточном раке легкого [25] соответственно. Совсем недавно Van Allen EM et al. [26] сообщили о повышенной чувствительности к цисплатину при ERCC2 мутациях уротелиального рака. Для мутации пути HER2 также была характерна повышенная чувствительность к цисплатину. Groenendijk et al. [27] обнаружили, что мутация ERBB2 присутствовала у 9 из 38 пациентов с полным ответом и ни у одного из 33 пациентов при неоадъювантной химиотерапии на основе цисплатина. Также в публикации было сообщено о мутациях ERCC2 у 6 из 38 пациентов с полным ответом и у 2-х из 33 пациентов, которые не отвечали на лечение, хотя это соотношение не было статистически значимым [27]. Для определения роли ERBB2 и ERCC2 в прогнозировании реакции на химиотерапию на основе цисплатина необходим более широкий набор данных.

### ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Концепция использования иммунотерапевтических препаратов при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря не является новой. Эти препараты использу-

ются с 1960-х годов, когда иммуноопосредованные терапевтические эффекты (некоторые сохраняются в течение длительного времени) были впервые продемонстрированы при внутрипузырном введении бациллы Calmette — Guérin (БЦЖ) при немышечноинвазивном раке мочевого пузыря [28]. В 1990 г. FDA одобрило БЦЖ для лечения карциномы *in situ* мочевого пузыря и профилактики рецидивов опухоли после трансуретральной резекции. Это породило взрыв интереса к применению новых иммунных методов лечения различных злокачественных новообразований. Рак мочевого пузыря представляет собой гетерогенную опухоль с большой частотой соматических мутаций [29] наравне с другими злокачественными новообразованиями, такими как меланома и немелкоклеточный рак легкого. Этот гипермутационный фенотип приводит к увеличению нагрузки на неоантиген, что, согласно гипотезе, соответствует чувствительности опухоли к блокаде иммунных контрольных точек, которая может быть использована рядом терапевтических агентов [30]. Хотя существует целый ряд белков в контрольных точках, PD-1 и его лиганд-аналог PD-L1 являются наиболее распространенными мишенями для одобренных в настоящее время препаратов. Данная стратегия произвела революцию в лечении пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком, и в мае 2016 г. FDA утвердило 5 лекарственных агентов для применения у пациентов с противопоказаниями к цисплатину, и пациентов ранее получавших химиотерапию на основе платины.

### ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ: РАННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТЫ

Химиотерапия на основе платины по-прежнему является стандартом для тех пациентов, которые могут перенести данный вид лечения. При этом у большинства больных со временем развивается прогрессия заболевания. В настоящее время, помимо химиотерапии, доступны эффективные терапевтические варианты, в т. ч. 5 ингибиторов контрольных точек: атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб [31].

#### 1. АТЕЗОЛИЗУМАБ

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1, которое приводит к ингибированию взаимодействия PD-1 и B7.1 [32]. Эффективность препарата продемонстрирована в открытом исследовании II фазы IMvigor 210 [33]. По результатам этого исследования в мае 2016 г. атезолизумаб был ускоренно одобрен FDA. В исследование включались пациенты с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе платины или в течение 12 мес. после завершения неоадъювантной или адъювантной терапии. Частота объективного ответа (ЧОО) по критериям RECIST была первичной конечной точкой исследования. Статус PD-L1 проспективно проанализирован с помощью набора Ventana SP142 фирмы Roche с использованием 5% в качестве отсечки для высокой экспрессии методом иммуногистохимического окрашивания. Атезолизумаб вводили внутривенно инфузионно 1200 мг/сут в течение 3-недельного цикла. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения в 14,4 мес. ЧОО составила 14,8%, в т. ч. 17 (5,5%) пациентов показали полный ответ.



Наибольшая ЧОО отмечена в группе высокой экспрессии PD-L1 (26%), включая 12 случаев полного ответа у пациентов с более чем 5% экспрессией PD-L1, хотя ответы, включая полный, наблюдались даже в подгруппе с отсутствием экспрессии PD-L1. Кроме того, большинство с объективным ответом на лечение показали его долгосрочность. Таких пациентов было 38 (84%) из 45 при медиане наблюдения 12 мес. Побочные эффекты включали усталость, тошноту, лихорадку, снижение аппетита и эффекты, связанные с иммунной системой. Для 6,5% пациентов потребовалось введение кортикостероидов, а у 2,3% использовалась заместительная терапия гормонами щитовидной железы [34]. Рандомизированное исследование III фазы IMvigor 211 [35] было предназначено для подтверждения результатов предыдущего исследования II фазы с использованием атезолизумаба для терапии второй линии. Первичной конечной точкой исследования была определена ОВ. Пациенты были рандомизированы в группы атезолизумаба и химиотерапии на выбор исследователя (паклитаксел, доцетаксел или винфлуин). Подтвержденные объективные ответы были одинаковыми в группах химиотерапии и атезолизумаба. В этом исследовании, к сожалению, не удалось достичь первичной конечной точки — увеличения ОВ при терапии атезолизумабом в сравнении с химиотерапией. В группе атезолизумаба наблюдалось более длительное время объективного ответа. Хотя ответы на лечение атезолизумабом были аналогичны ответам, полученными в исследовании II фазы, результаты в группе химиотерапии были лучше, чем в ранее проведенных исследованиях, что могло повлиять на то, что исследование IMvigor 211 не достигло первичной конечной точки.

## 2. ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Пембролизумаб представляет собой гуманизованное антитело, нацеленное на PD-1, которое приводит к блокаде лигандов PD-L1 и PD-L2. В рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-045 [36] сравнивали пембролизумаб, назначаемый в дозе 200 мг каждые 3 нед. с химиотерапией по выбору исследователя (паклитаксел, доцетаксел или винфлуин) у пациентов с ранее леченым метастатическим уротелиальным раком. Безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ были первичными конечными точками исследования. ОВ статистически значимо была выше в группе иммунотерапии (10,3 мес.) по сравнению с 7,4 мес. в группе химиотерапии. БРВ была одинаковой в обеих группах, ЧОО — выше в группе иммунотерапии (21% против 11%), в т. ч. у 19 (7%) пациентов получен полный ответ. Продолжительность ответа не менее 12 мес. была выше в группе пембролизумаба по сравнению с химиотерапией (68% против 35%). Анти-PD-1 терапия лучше переносилась, чем химиотерапия, при этом сообщалось о меньшем количестве побочных эффектов (69,1% против 90%) и меньшей частоте прекращения лечения из-за неблагоприятных событий (5,6% с пембролизумабом против 11% с химиотерапией) [36]. Профиль побочных эффектов пембролизумаба был схож с таковым в исследованиях при других злокачественных новообразованиях. Результаты KEYNOTE-045 предоставили первые высокоуровневые данные для ингибиторов иммунных контрольных точек при распространенном уротелиальном раке, подтвердив увеличение общей выживаемости почти на 3 мес. по сравнению с химиотерапией при лучшей переносимости.

## 3. НИВОЛУМАБ

Ниволумаб — полностью человеческое IgG4-антитело, нацеленное на PD-1. Преимущество ниволумаба при распространенном уротелиальном раке было продемонстрировано в двух исследованиях, в которых пациенты ранее получали химиотерапию на основе платины. Результаты исследований CheckMate 032 [37] и CheckMate 275 [38] удовлетворили FDA, и в феврале 2017 г. оно одобрило данный лекарственный агент. В открытом исследовании I/II фазы CheckMate 032 [37] пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. В качестве первичной конечной точки была принята ЧОО. При среднем периоде наблюдения 15,2 мес. ЧОО составила 24,4%, при этом у 5 (6%) пациентов достигнут полный ответ. Ответы на терапию наблюдались независимо от уровня экспрессии PD-L1. Наиболее частыми нежелательными явлениями были изменения со стороны кожных покровов (42%) и желудочно-кишечного тракта (10%), было зарегистрировано 2 смерти из-за тромбоцитопении и пневмонита [37]. Исследование CheckMate 275 [38], наиболее многочисленное из исследований II фазы, оценивало ниволумаб у пациентов с местно-распространенным, неоперабельным или метастатическим заболеванием после лечения химиотерапией на основе платины. ЧОО была первичной конечной точкой исследования. У 19,6% пациентов зарегистрирован объективный ответ при медиане наблюдения 7,0 мес. Ответы на лечение наблюдались независимо от уровня экспрессии PD-L1. Анализ подгрупп проводился с использованием анализатора Dako с отсечением в 1% и 5%. Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 8,7 мес., а ОВ для уровней PD-L1 ниже и выше 1% составила 6,0 и 11,3 мес. соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея и усталость, токсичность III–IV степени отмечалась у 17,8% пациентов.

## 4. ДУРВАЛУМАБ

Гуманизованное PD-L1 антитело дурвалумаб продемонстрировало эффективность в исследовании I/II фазы [39] у 191 пациента, которые ранее получали химиотерапию на основе платины. Препарат вводился внутривенно каждые 2 нед. в дозе 10 мг/кг. ЧОО была отмечена у 17,8% пациентов, у 3,7% — полный ответ. Объективный ответ был выше при высокой по сравнению с низкой или отрицательной экспрессией PD-L1 (27,6% против 5,1%). Медиана ОВ составила 18,2 мес. (показатели ОВ считались незрелыми на момент среза данных), а 55% пациентов были живы в течение года. Нежелательные явления III–V степени, связанные с иммунной системой, отмечены в 2,1% случаев, включая 2 смерти от иммуноопосредованного пневмонита и гепатита [39]. В мае 2017 г. дурвалумаб ускоренно одобрен FDA для применения во второй линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. В настоящее время исследование III фазы DANUBE оценивает дурвалумаб независимо от ранее использованных препаратов платины либо в качестве одного агента, либо в сочетании с тремелимумабом (анти-CTLA-4) по сравнению со стандартной терапией на основе платины.

## 5. АВЕЛУМАБ

Авелумаб — антитело PD-L1 — получило условное одобрение FDA в мае 2017 г. для лечения пациентов в прогрессирующим заболеванием после химиотерапии на основе платины. Авелумаб был одобрен по результатам однокруп-

пового исследования Ib фазы JAVELIN, в которое включались пациенты с платинорефрактерным метастатическим уротелиальным раком [40]. Лечение проводилось в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед., при этом безопасность и переносимость были первичными конечными точками. Ко вторичным конечным точкам относились БРВ, ОБ, ЧОО по критериям RECIST 1.1 и связь экспрессии PD-L1 с ответом на лечение. При медиане наблюдения 16,5 мес. ЧОО составила 18,2%, в т. ч. полный ответ у 5 (11,4%) из 44 пациентов, у 15 пациентов отмечена стабилизация заболевания. Более высокие показатели объективного ответа наблюдались в PD-L1-положительных опухолях (53,8% против 4,2%), причем в большинстве случаев отмечены долгосрочные результаты лечения [41]. Нежелательные явления, связанные с авелумабом, были аналогичны тем, которые наблюдались при применении других иммунотерапевтических агентов, включая усталость (31,8%), тошноту (11,4%), реакцию на инфузию (20%) и иммуноопосредованную токсичность (20,5%, чаще всего гипотиреоз). На основании этого исследования, а также учитывая исторический контроль, FDA одобрило авелумаб для применения во второй линии терапии для пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря, ранее получавших химиотерапию с использованием препаратов платины.

#### ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ К ЦИСПЛАТИНУ

Из одобренных иммунотерапевтических агентов только атезолизумаб и пембролизумаб утверждены в качестве первой линии терапии при противопоказаниях к химиотерапии цисплатином. В исследовании IMvigor 210 в I когорте пациенты при метастатическом уротелиальном раке получали атезолизумаб в первой линии терапии [42]. В этой группе было зарегистрировано 119 больных, не имеющих возможности получить цисплатин, чаще всего из-за почечной дисфункции или неудовлетворительного общего функционального статуса (ECOG 2 или выше). ЧОО для этой когорты составила 23%. Медиана общей выживаемости достигла 15,9 мес., а 21% пациентов продолжали лечение более года. В I когорте в отличие от II когорты показатель ЧОО не зависел от уровня экспрессии PD-L1 (28% при экспрессии PD-L1 >5% и 21% при экспрессии PD-L1 <5%). Медиана общей выживаемости также не зависела от статуса PD-L1 (12,3 мес. против 19,1 мес. при экспрессии >5% и <5% соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении атезолизумабом были усталость, диарея и зуд. В апреле 2017 г. атезолизумаб получил одобрение FDA для использования в первой линии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, имеющих противопоказания к применению цисплатина на основе долгосрочных ответов, наблюдаемых в IMvigor 210. В исследовании II фазы KEYNOTE-052 [43] включались пациенты с прогрессирующим метастатическим уротелиальным раком с противопоказаниями к цисплатину, чаще всего из-за нарушения функции почек или низкого уровня функционального статуса. Медиана возраста пациентов составила 74 года, треть были старше 80 лет. Лечение пембролизумабом проводилось 1 р./нед. сроком до 2-х лет, а ЧОО была первичной конечной точкой исследования. При промежуточном срезе данных после 9,5 мес. лечения ЧОО наблюдалась у 29%, в т. ч. у 7% был зарегистрирован полный ответ. Объективные ответы на лечение можно было

наблюдать вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, хотя подгруппа с высоким PD-L1 ( $\geq 10\%$ ) продемонстрировала большую частоту ответов. Приблизительно 11% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов. Учитывая клинически значимые долгосрочные ответы, продемонстрированные в KEYNOTE-052, в мае 2017 г. FDA ускоренно одобрило пембролизумаб для использования пациентами, имеющими противопоказания к цисплатину.

#### ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИМУНОТЕРАПИИ

Хотя использование анти-PD-1/PD-L1 препаратов дало обнадеживающие результаты, многие ограничения и проблемы сохраняются до сих пор. Эффект иммунотерапии характерен только для небольшой группы пациентов, которые отвечают на лекарственное воздействие, а средний уровень ответов составляет около 20%. Могут ли быть улучшены эти результаты? На этот вопрос ответ будет получен после завершения ряда клинических исследований, сочетающих иммунотерапию с лучевой терапией, химиотерапией, вакцинами и другими иммунотерапевтическими агентами. Очень важно определить, какие пациенты могут дать долгосрочный ответ на лечение.

В настоящее время различные тесты для определения экспрессии PD-L1 являются наиболее доступными. PD-L1 представляет собой несовершенный биомаркер, не имеющий общепринятого стандарта для определения пороговых значений экспрессии. Кроме того, PD-L1 не является универсальным предиктором для оценки возможной эффективности лечения. В некоторых исследованиях, в частности в IMvigor 211 [35], было продемонстрировано отсутствие прогностической способности PD-L1, т. к. неожиданно были улучшены ответы на лечение вне зависимости от биомаркеров как в группе химиотерапии, так и в группе атезолизумаба, что может частично объяснить некоторые отрицательные результаты в исследовании. Важно отметить, что экспрессия PD-L1 различна в первичной опухоли и метастазах, а поскольку большинство тестируемых образцов были взяты из заархивированных тканей, они могли не отражать динамических изменений, которые могли бы развиваться в результате всех ранее проведенных методов лечения.

Профилирование экспрессии генов используется для классификации молекулярных подтипов уротелиального рака, которые различаются по прогнозу и лежат в основе биологии опухоли. Ранние работы по подтипированию показали, что основной подтип, который связан с плохим прогнозом [44, 45], благоприятен для выживаемости при лечении режимами химиотерапии на основе цисплатина [46]. Подтипы р53-like/люминальный2/люминально-инфильтративный связаны с резистентностью к химиотерапии [46]. Используя интегрированную классификацию подтипов РНК, A. G. Robertson et al. [47] предложили 5 различных подтипов (люминальный, люминально-папиллярный, люминально-инфильтративный, базальный/сквамозный и нейронный) рака мочевого пузыря. Люминальный подтип, который составлял 35% образцов в этом исследовании, демонстрировал меньшую вероятность ответа на неоадьювантную химиотерапию на основе предварительных данных Seiler et al. [48]. Люминально-инфильтративный подтип также может иметь более низкие ответы на неоадьювантную химиотерапию, при этом экспрессирует иммунные маркеры CD270 (PD-L1) и CTLA4 [47], которые могут предсказывать хороший ответ на ингибирование иммун-

ных контрольных точек. При клинических исследованиях с использованием иммунотерапии более высокие ответы наблюдались при люминальном подтипе 2 с атезолизумабом [49] и базальном подтипе 1 с ниволумабом [50], причем оба исследования продемонстрировали более низкие ответы в опухолях с люминальным подтипом 1. Для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования. Мутационная нагрузка опухоли также рассматривалась как потенциальный биомаркер с корреляцией между высоким уровнем мутационного бремени и частотой ответа в подгрупповом анализе исследования IMvigor 210 [42]. Хотя такие анализы секвенирования с трудом могут быть стандартизированы, а относительное мутационное бремя может со временем меняться, вызывая изменения в иммунной системе. Мультипараметрическое профилирование экспрессии иммунных генов с использованием технологии NanoString является еще одним способом оценки маркеров при злокачественных новообразованиях [51–53]. Данная методика имеет преимущество, т. к. профилирование РНК из нескольких подтипов клеток позволяет оценить воспалительный статус в микроокружении опухоли.

Для подгруппы пациентов, которые отвечают на терапию, оптимальная продолжительность лечения остается неизвестной. Исходя из опыта клинических исследований, текущий стандарт ведения заболевания заключается в том, чтобы продолжать лечение неограниченно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В настоящее время проводятся исследования для определения важности продолжения лечения. Также необходимо учитывать, что у пациентов, показавших ответ на лечение и прекративших лечение из-за токсичности, в последующем прогрессирование заболевания не отмечалось. В некоторых случаях пациентам с полным, частичным ответом или стабилизацией разумно будет продолжить лечение в течение 1 года — 2-х лет. Повторное лечение также является областью неопределенности. Это касается и полного ответа на лечение, т. к. неизвестно, есть ли целесообразность повторной иммунотерапии в таких случаях. Курс химиотерапии или лучевой терапии может изменить микроокружение опухоли и, возможно, позволит лучше реагировать на повторное лечение, хотя это не доказано.

По мере роста опыта работы с иммунотерапевтическими агентами оптимальная последовательность методов лечения пересматривается. Имея несколько доступных лекарственных агентов, мы не получили ответа, является ли один лучше другого по эффективности или токсичности, т. к. нет существенных различий между анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратами. Текущими показаниями для блокады PD-1/PD-L1 являются метастатическая болезнь, прогрессирующая при цисплатинсодержащих режимах химиотерапии или у пациентов, слишком ослабленных или непригодных для химиотерапии на основе цисплатина. Однако есть пациенты, у которых применение химиотерапии может быть предпочтительнее иммунотерапии, а появление биомаркеров может помочь в определении оптимального выбора между ними. Учитывая продемонстрированную выгоду в поздних стадиях заболевания, раннее использование анти-PD-1/PD-L1 в периперационном периоде и при неммышечноинвазивном заболевании также оценивается в крупных исследованиях. Неясно, изменит ли ранняя терапия этими агентами последующие ответы при рецидивах заболевания. Наконец, стоимость любого терапевтического вмешательства необходимо учитывать при лечении

пациентов, большинство из которых не получают эффекта от лечения. Необходим поиск новых, более эффективных прогностических маркеров для определения целевых популяций пациентов, которые позволят обеспечить точный выбор лекарственных агентов.

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ

Хотя для лечения уротелиального рака имеются иммуноонкологические агенты и цитотоксическая терапия, нам еще многое предстоит изучить и добавить для улучшения результатов лечения. Большое значение имеет комбинация препаратов и последовательность терапии. Однако открытие следующей волны таргетной терапии также может иметь большое значение, поскольку ясно, что впечатляющие, казалось бы, успехи до сих пор не приводят к полному излечению пациентов с метастатическим заболеванием. Далее мы рассмотрим несколько стратегий таргетной терапии в клинических исследованиях при уротелиальной карциноме, которые считаются особенно перспективными.

### АНГИОГЕНЕЗ

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его многочисленные рецепторы были подтвержденными мишенями терапии для увеличения выживаемости при большинстве злокачественных опухолей. Для уротелиальной карциномы высокий уровень VEGF коррелирует с худшими результатами выживаемости [54], а ингибирование этого пути приводит к снижению пролиферации и инвазии опухоли [55]. К сожалению, попытки использовать ингибиторы тирозинкиназы семейства VEGF не показали убедительного успеха с сунитинибом [56–59], pazopanibом [60], vandetanibом [62–63] и cabozantinibом [64].

Бевацизумаб — моноклональное антитело против VEGF — продолжает изучаться. В открытое исследование II фазы было включено 64 пациента, которые получали химиотаргетную терапию (гемцитабин, цисплатин и бевацизумаб 15 мг/кг каждые 21 день). Была показана впечатляющая 72% ЧОО, первичная конечная точка, БПВ, была улучшена на 50%, но наблюдение, продолжающееся 8,2 мес., не было достаточным для достижения этой цели. Медиана общей выживаемости составила 19,1 мес., но такой результат трудно интерпретировать, учитывая нерандомизированный характер исследования [65]. Кроме того, у 21% пациентов отмечались тромбоэмболические осложнения. В другом открытом исследовании II фазы Balaz et al. [66] в популяции не переносящих цисплатин комбинировали бевацизумаб с гемцитабином и карбоплатином. Это исследование привело к тому, что ЧОО составила 49%, медиана БРВ — 6,5 мес., медиана ОВ — 13,9 мес. У 20% пациентов были венозные тромбоэмболические нежелательные явления. Тем не менее ответы на вопросы о соотношении риска и пользы бевацизумаба будут даны в рандомизированном исследовании III фазы, где завершился набор и ожидаются первые результаты (NCT00942331).

Совсем недавно рамуцирумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает рецептор 2 типа VEGF, показал пользу в рандомизированных исследованиях II и III фазы. В исследовании II фазы [67] 140 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали препараты платины, были равномерно распределены в 3 группы: доцетаксел против доце-

таксела с рамуцирумабом против доцетаксела с икрукумабом (моноклональное антитело, нацеленное на рецептор VEGF1). Первичная конечная точка, БПВ, была статистически значимо лучше в группе доцетаксела и рамуцирумаба (медиана 5,4 мес.), чем в группе доцетаксела (медиана 2,8 мес.). Икрукумаб не продемонстрировал преимуществ, медиана БПВ составила 1,6 мес. Вторичная конечная точка, ОВ, существенно не отличалась между группами. В исследовании III фазы [68] было рандомизировано 530 пациентов с неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, прогрессирующим во время или после предшествующей химиотерапии на основе платины. В первой группе пациенты получали доцетаксел с рамуцирумабом 10 мг/кг, во второй — один доцетаксел. Первичной конечной точкой в исследовании была также БПВ. Этот показатель статистически значимо был лучше в группе доцетаксела с рамуцирумабом по сравнению с группой доцетаксела, 4,07 мес. против 2,76 мес. ( $p=0,0118$ ) соответственно. Данные по общей выживаемости пока не опубликованы, а дискуссии с регулирующими органами о возможном одобрении комбинации продолжаются.

### РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ

Семейство рецепторов фактора роста фибробластов, которые представляют собой протеиновые тирозинкиназы, состоит из 4-х членов (от FGFR1 до FGFR4). После связывания со своими естественными лигандами, членами семейства FGF, в FGFR происходит димеризация и аутофосфорилирование тирозинового остатка в активационной петле киназного домена, после чего они становятся полностью активированными [69]. Передача сигналов по нисходящему пути приводит к функциональной роли в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, опухолевого генеза, ангиогенеза и миграции. Биология и клиническая применимость FGFR3 описаны наиболее подробно. Активирующие точечные мутации FGFR3 являются общими (86%) в опухолях мочевого пузыря на ранних стадиях заболевания [70]. Тем не менее только в 12% случаев при мышечноинвазивном раке мочевого пузыря выявляется мутация FGFR3 [71]. Мутации FGFR3 встречаются также при уротелиальных опухолях верхних мочевых путей, особенно в мочеточнике [72]. При мышечноинвазивном раке мочевого пузыря наличие мутации FGFR3 связано с более высокой частотой делеции CDKN2A, и вместе они могут быть независимыми предикторами прогрессирования заболевания [73]. Онкогенные гибридные белки FGFR3 более распространены в высокодифференцированных инвазивных опухолях [74]. Лекарственное ингибирование FGFR3 приводит к цитостатическим эффектам с остановкой в G1 или G0 клеточного цикла [75].

Менее изученный FGFR1 характеризуется повышенной экспрессией на уровне РНК и широкой распространенностью на уровне белка [76]. Высокая экспрессия FGFR1 характерна для клеточных линий рака мочевого пузыря с мезенхимальным фенотипом, что указывает на ее роль в инвазии опухоли и распространении метастазов [77]. Напротив, FGFR3 (высокоэкспрессирующие) и FGFR1 (низкоэкспрессирующие клетки) имеют эпителиальный фенотип [78]. Таким образом, мышечноинвазивный рак мочевого пузыря может быть более FGFR1-зависимым, с лучшим эффектом при эпителиально-мезенхимальном переходе и метастатическом фенотипе, а не при пролиферации клеток.

Первоначальные усилия по ингибированию FGFR в клинических исследованиях были связаны с мультикиназными ингибиторами. Довитиниб был изучен во II фазе исследования у пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком мочевого пузыря, которые получали химиотерапию на основе платины. В исследовании не было получено ответов в популяции с мутацией FGFR3, тогда как только один ответ был замечен в фенотипе дикого типа [79]. Таким образом, исследование было досрочно завершено из-за отсутствия эффекта. Аналогичным образом исследование II фазы [80] в популяции пациентов с БЦЖ-резистентным раком с мутацией или гиперэкспрессией FGFR3 было также закрыто досрочно в связи с ограниченной активностью и значительной токсичностью. Еще один агент (Дебио 1347), относящийся к ингибиторам FGFR3, несущий генетические изменения FGFR1–3, обеспечил долговременный ответ у пациентов [81].

Селективные ингибиторы FGFR могут вызывать выраженный ответ опухоли с меньшей неспецифической токсичностью, связанной с киназными эффектами. Однако FGFR-селективные агенты характеризуются различным профилем токсичности, включая гиперфосфатемию, кальцификацию тканей и изменения в ногтях и волосах на коже [82]. Ранние результаты применения эрдафитиниба (JNJ-42756493, ингибитор FGFR1–4) показали долгосрочные ответы у 3-х пациентов с уротелиальной карциномой, у одного — с FGFR3 транслокацией и у других — с FGFR2 усечением. Применение этого агента позволило обеспечить непрерывное дозирование с повышением титрования на основе уровня фосфора. В исследовании I фазы препарата BGJ398 у 3-х из 8 пациентов был отмечен объективный ответ, у 3-х — стабилизация (все — с мутацией FGFR3) [83]. AZD4547 продемонстрировал долговременный ответ у 2-х из 3-х пациентов, первые 2 характеризовались высокой экспрессией FGFR1 и FGFR3 и у третьего была дополнительная мутация в лигандсвязывающем домене FGFR3 [84]. В исследовании I фазы при применении Дебио 1347 получено 5 ответов в группе из 56 пациентов, один из ответивших на лечение имел уротелиальную карциному с FGFR3-слиянием [85].

### КОНЬЮГАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

В данной группе агентов, воздействующих на опухолевый рост, выделены методы и препараты, обладающие высокой специфичностью в отношении конкретных антигенов опухолевых клеток. Конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело, воздействующее на высокоэкспрессирующие мишени опухолевой клетки, с расщепляющими протеазами-линкерами с цитотоксическим агентом. Химиотерапевтический агент высвобождается только внутри клетки, экспрессирующей белковые мишени, после интернализации конъюгата антитело-лекарственное средство и лизосомального расщепления. Brentuximab vedotin и trastuzumab emtansin являются примерами таких агентов, которые уже были одобрены для лечения некоторых форм лимфом и рака молочной железы. При уротелиальном раке несколько агентов показали хорошую эффективность с использованием антитела, связанного с разрушающим микротрубочки агентом (монометил ауристатин E).

ASG-15ME, нацеленный на SLITRK6, — трансмембранный нейронный рецептор типа I. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия SLITRK6 определяется в 90% уротелиальных карцином [86]. В исследовании

I фазы [87] пациентам с метастатической уротелиальной карциномой была определена максимально переносимая доза исследуемого препарата (ASG-15ME) 1 мг/кг. Токсичность терапии была предсказуемой, причем обратимые нежелательные явления со стороны органов зрения встречались у 29,4% пациентов. Среди 51 пациента при различных дозах препарата у одного отмечался полный объективный ответ, у 17 — частичный, а ЧОО составила 37,5%. Однако в некоторых подгруппах были показаны впечатляющие результаты: ЧОО достигала 50% при максимальной переносимой дозе, 53% в комбинации с ингибиторами контрольных точек и 46% у пациентов с метастазами в печени.

Другим конъюгатом моноклональных антител, продемонстрировавшим многообещающие результаты в исследовании I фазы, является энфортумаб ведотин. Препарат воздействует на кинин-4 — высокоэкспрессирующий белок при многих злокачественных новообразованиях, в т. ч. при уротелиальной карциноме [88]. Из 68 пациентов с ранее леченым метастатическим уротелиальным раком энфортумаб ведотин хорошо переносился, а уровень гиперфосфатемии III степени и выше был отмечен в 9% случаев. В исследовании показана выраженная противоопухолевая активность с ЧОО 40% для всего диапазона дозы (3 случая — с полным ответом). С перспективой получить одобрение FDA на применение препарата при метастатическом заболевании идет исследование II фазы (NCT03219333). Кроме того, недавно инициирован первый этап исследования (NCT03299545) сочетания энфортумаба ведотина с атезолизумабом или пембролизумабом.

## Выводы

В последние годы начали развиваться новые стратегии лечения метастатического уротелиального рака, включающие традиционную химиотерапию, иммунотерапию и таргетное воздействие. С учетом множества недавно одобренных лекарственных агентов парадигма лечения продолжает меняться, при этом проводимые исследования направлены на то, чтобы наилучшим образом включить эти препараты в текущую хорошо налаженную систему терапии или в новые комбинации с другими методами лечения при разных стадиях заболевания. Учитывая отсутствие прогностических данных на лечебный ответ, продолжают исследования, направленные на разработку биомаркеров или молекулярных профилей, которые могут оптимизировать выбор лечения пациентов.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 236 с. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2017 godu / pod red. Kaprina A. D., Starinskogo V. V., Petrovoj G. V., M.: MNI OI im. P. A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018. 236 s. (in Russian)].
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin.* 2017. Vol. 67. P.7–30.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines In Oncology: Bladder Cancer, Version 5 [Electronic resource] // URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx). Accessed February 19, 2018.
4. Park J. C., Citrin D. E., Agarwal P. K. et al. Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer // *Curr Probl Cancer.* 2014. 38. P.80–108.
5. American Cancer Society. Survival Rates for Bladder Cancer [Electronic resource] // URL: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed February 19, 2018.
6. Sternberg C. N., Yagoda A., Scher H. I. et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium // *J Urol.* 1985. Vol. 133. P.403–407.

7. Logothetis C. J., Dexeus F. H., Finn L. et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors // *J Clin Oncol.* 1990. Vol. 8. P.1050–1055.
8. Von der Maase H., Hansen S. W., Roberts J. T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // *J Clin Oncol.* 2000. Vol. 18. P.3068–3077.
9. Sternberg C. N., de Mulder P. H., Schornagel J. H. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924 // *J Clin Oncol.* 2001. Vol. 19. P.2638–2646.
10. McConkey D. J., Choi W., Shen Y. et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer // *Eur Urol.* 2016. Vol. 69. P.855–862.
11. Plimack E. R., Hoffman-Censits J. H., Viterbo R. et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. P.1895–1901.
12. Choueiri T. K., Jacobus S., Bellmunt J. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. P.1889–1894.
13. Bellmunt J., von der Maase H., Mead G. M. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987 // *J Clin Oncol.* 2012. Vol. 30. P.1107–1113.
14. Plimack E. R., Hoffman-Censits J. H., Kutikov A. et al. Neoadjuvant dose-dense gemcitabine and cisplatin (DDGC) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Final results of a multicenter phase II study // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. 15s. (suppl; abstr 4513). doi:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.4513
15. Hussain M., Daignault S., Agarwal N. et al. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer.* 2014. Vol. 120. P.2684–2693.
16. Hussain M., Petrylak D., Dunn R. et al. Trastuzumab (T), paclitaxel (P), carboplatin (C) and gemcitabine (G) in advanced HER2-positive urothelial carcinoma: results of a multi-center phase II NCI trial // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23 (16\_suppl). 379s. doi: 10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.4507
17. Siefker-Radtke A. O., Millikan R. E., Tu S.- M. et al. Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer // *J Clin Oncol.* 2002. Vol. 20. P.1361–1367.
18. Galsky M. D., Hahn N. M., Albany C. et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34 (2 suppl). P.357–357.
19. Sonpavde G., Galsky M. D., Latini D. et al. Cisplatin-ineligible and chemotherapy-ineligible patients should be the focus of new drug development in patients with advanced bladder cancer // *Clin Genitourin Cancer.* 2014. Vol. 12. P.71–73.
20. Galsky M. D., Hahn N. M., Rosenberg J. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer «unfit» for cisplatin-based chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29. P.2432–2438.
21. Bellmunt J., Guillem V., Paz-Ares L. et al. Spanish Oncology Genitourinary Group. Phase I–II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium // *J Clin Oncol.* 2000. Vol. 18. P.3247–3255.
22. Siefker-Radtke A., Dinney C., Shen Y. et al. A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide, in locally advanced urothelial cancer // *Cancer.* 2013. Vol. 119. P.540–547.
23. Chen M., Kamat A. M., Huang M. et al. High-order interactions among genetic polymorphisms in nucleotide excision repair pathway genes and smoking in modulating bladder cancer risk // *Carcinogenesis.* 2007. Vol. 28. P.2160–2165.
24. Quintela-Fandino M., Hitt R., Medina P. P. et al. DNA-repair gene polymorphisms predict favorable clinical outcome among patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cisplatin-based induction chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. P.4333–4339.
25. Gurubhagavatula S., Liu G., Park S. et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22. P.2594–2601.
26. Van Allen E. M., Mouw K. W., Kim P. et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. P.1140–1153.
27. Groenendijk F. H., de Jong J., Fransen van de Putte E. et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy // *Eur Urol.* 2016. Vol. 69. P.384–388.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Современные подходы к гормональной терапии рака предстательной железы

К.м.н. Н.В. Воробьев<sup>1</sup>, И.А. Тараки<sup>1</sup>, А.Г. Мурадян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Как правило, диагноз рака предстательной железы (РПЖ) выставляется на основании повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА), данных пальцевого ректального исследования и биопсии предстательной железы с оценкой площади поражения в положительных биоптатах и дифференцировки опухоли (оценка по шкале Глисона).

РПЖ во многих странах занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости, что диктует необходимость исследования новых и оптимизации уже принятых подходов к лечению. Андрогенная депривация в настоящее время является стандартом лечения и имеет большое значение ввиду чувствительности клеток РПЖ к андрогенам. Примерно 50% пациентов с РПЖ получают гормональную терапию (ГТ) на определенных этапах лечения. Несмотря на несколько десятилетий клинического применения, по-прежнему существует много разногласий относительно андрогенной депривации (хирургическая или медикаментозная), времени начала ГТ (немедленное или отсроченное), точки приложения ГТ (в режиме максимальной андрогенной блокады или монорежима), а также продолжительности и схемы назначения ГТ (постоянная или интермиттирующая). В данном обзоре рассматриваются разные подходы к лечению РПЖ в зависимости от его формы и имеющихся сопутствующих заболеваний и осложнений, приводится описание научных исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, гормональная терапия, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона.

**Для цитирования:** Воробьев Н.В., Тараки И.А., Мурадян А.Г. Современные подходы к гормональной терапии рака предстательной железы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 36–40.

## ABSTRACT

### Current approaches to hormone therapy of prostate cancer

N.V. Vorobyov<sup>1</sup>, I.A. Taraki<sup>1</sup>, A.G. Muradyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen — a branch of “National Medical Research Center of Radiology”

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow

As a rule, prostate cancer is diagnosed basing on the increased value of prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE), and prostate biopsy with an assessment of the lesion area in positive biopsies and tumor differentiation (Gleason scale). Prostate cancer (PCa) in many countries ranks second in the structure of oncological morbidity, that confirms the need to study new and optimize the already existing approaches to treatment. Androgen deprivation is currently the standard of treatment and is very important because of the sensitivity of prostate cancer cells to androgens. Approximately 50% of patients with prostate cancer receive hormone therapy at certain stages of treatment. Despite several decades of clinical application, there are still many disputes over the approaches to androgen deprivation (surgical or medicinal), the time of initiating the hormone therapy (immediate or delayed), the point of application of hormone therapy (hormone therapy in maximum androgen blockade or mono mode), as well as the duration and scheme of hormonal therapy (constant or intermittent therapy). In this review, different approaches to the treatment of prostate cancer are considered depending on the form of the disease and the concomitant diseases, conditions and complications; a description of scientific research in this field is provided.

**Key words:** prostate cancer, hormonal therapy, gonadotrophin-releasing hormone analogues.

**For citation:** Vorobyov N.V., Taraki I.A., Muradyan A.G. Current approaches to hormone therapy of prostate cancer // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 36–40.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологических заболеваний мужского населения Российской Федерации. В 2016 г. выявлено 38 371 новый случай этого заболевания и 12 523 случая

смерти от него [1]. По данным ВОЗ, в 2012 г. в мире выявлено 1 094 916 случаев РПЖ и 307 481 случай смерти [2]. Как правило, диагноз РПЖ выставляется на основании повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА), данных пальцевого ректального исследо-

вания и биопсии предстательной железы с оценкой площади поражения в положительных биоптатах и дифференцировки опухоли (оценка по шкале Глисона).

История появления и развития гормональной терапии (ГТ) РПЖ начинается в 1941 г., когда Чарльз Хаггинс (Charles Huggins) со своими учениками Кларенсом В. Ходжесом (Clarence V. Hodges) и Уильямом Уоллесом Скоттом (William Wallace Scott) выявили связь между андрогенами и клетками РПЖ. Далее, в 1971 г. Эндрю Шалли (Andrew V. Schally) выделил, определил структуру и синтез гонадотропин-рилизинг-гормона, за что в 1977 г. вместе с Рожем Гийменом (Roger Guillemin) получил Нобелевскую премию [3].

Согласно данным M. V. Meng et al., примерно 50% пациентов с РПЖ получают ГТ на определенных этапах лечения [4]. Однако, несмотря на несколько десятилетий клинического применения, по-прежнему существуют разногласия относительно андрогенной депривации (хирургическая или медикаментозная), времени начала ГТ (немедленное или отсроченное), точки приложения ГТ (в режиме максимальной андрогенной блокады или монорежима), а также продолжительности и схемы назначения ГТ (постоянная или интермиттирующая).

### Гормональная терапия локализованного и местно-распространенного РПЖ

ГТ локализованного РПЖ может быть предложена пациентам, которые отказываются от проведения хирургического лечения или лучевой терапии (ЛТ). По данным исследования Yu-Ning Wong et al., более высокая общая выживаемость наблюдается у пациентов в возрасте 65–80 лет, не получавших ГТ. В исследование было включено 16 535 пациентов с локализованным РПЖ высокой и умеренной степени дифференцировки. Критериями включения были: общая выживаемость >12 мес., отсутствие ЛТ или хирургического лечения в течение 6 мес. с момента постановки диагноза [5].

Аналогичные результаты получены в другом исследовании, включавшем 19 271 пациента в возрасте 66 лет и старше. При этом выявлено, что назначение ГТ по сравнению с наблюдением ухудшает показатель 10-летней выживаемости (80,1% против 82,6%). Однако при анализе

выживаемости с учетом дифференцировки опухоли преимущество могут иметь пациенты с низкодифференцированными РПЖ (59,8% против 54,3%) [6].

В 2004 г., M.P. Wirth et al. изучали эффективность 150 мг бикалутамида у пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ с категорией N0. В общей сложности 8113 пациентов были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала бикалутамид в дозе 150 мг/сут (n=4052), 2-я группа — плацебо (n=4061) в дополнение к стандартной радикальной простатэктомии (РПЭ), ЛТ или активное наблюдение. При медиане наблюдения 5,4 года бикалутамид улучшил выживаемость без прогрессирования (ВБП), но не повлиял на общую выживаемость. При анализе подгрупп установлено, что общая выживаемость пациентов улучшилась в группе больных с местно-распространенным РПЖ и, наоборот, уменьшилась в группе пациентов с локализованным опухолевым процессом [7].

В настоящее время нет данных, показывающих преимущество ГТ у пациентов с РПЖ группы высокого риска. В исследовании EORTC 30891, включавшем 939 пациентов с РПЖ, разделенных на 2 группы в зависимости от немедленного или отсроченного начала ГТ, было показано преимущество ГТ у пациентов со стартовым уровнем ПСА >50 нг/мл и/или временем удвоения ПСА <12 мес. [8].

В скандинавском многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании SPCG-7/SFUO-3 (875 пациентов) и исследовании PR/PR07 (1205 пациентов) продемонстрировано улучшение общей выживаемости пациентов с местно-распространенным РПЖ при сочетании ГТ с ЛТ [9, 10].

У пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет ни РПЭ, ни ГТ не являются соответствующими вариантами лечения. Роль комбинированной терапии, включающей дистанционную ЛТ в сочетании с ГТ, до конца не определена в настоящее время, однако при индексе Глисона >8 баллов, при наличии местно-распространенной опухоли (>T<sub>3</sub>) и уровне ПСА >20 нг/мл использование дистанционной ЛТ и ГТ рекомендуется. Если ЛТ не может быть проведена, возможно назначение ГТ в режиме монотерапии [11]. На рисунке 1 приводится алгоритм лечения локализованного РПЖ [12].

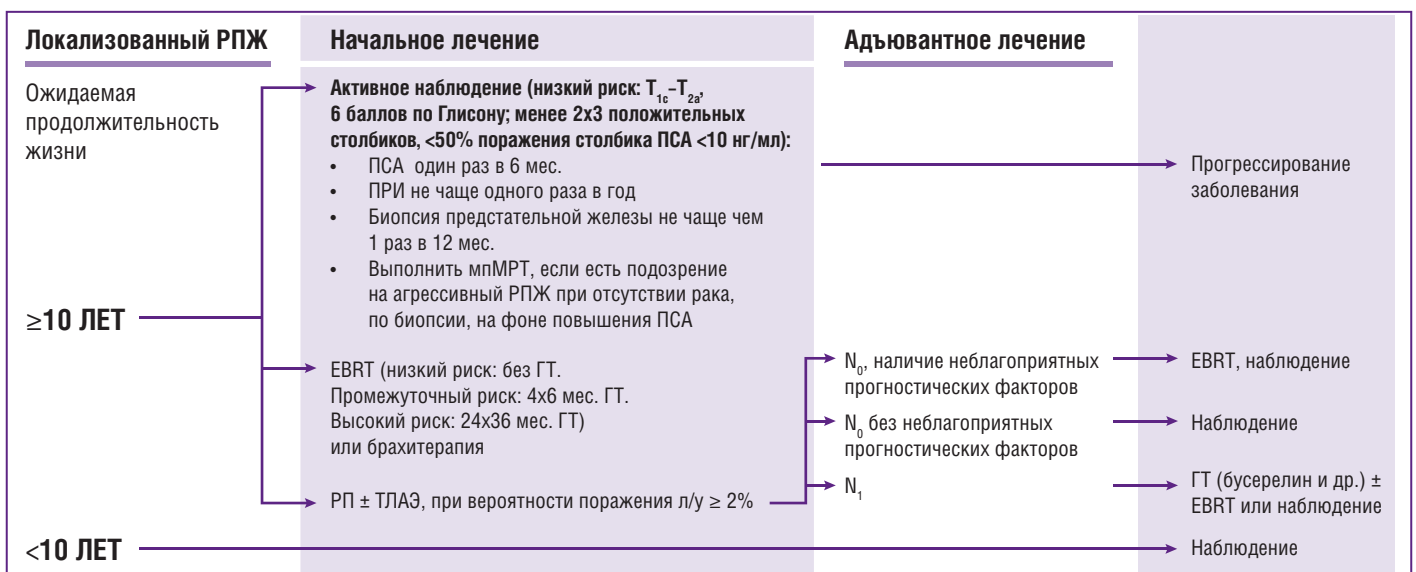


Рис. 1. Алгоритм лечения локализованного РПЖ [35]

### Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии или лучевой терапии

У 20–40% пациентов после выполнения РПЭ и у 30–50% после ЛТ наблюдается биохимический рецидив в течение 10 лет [13–15]. Под биохимическим рецидивом после РПЭ подразумевается два последовательных повышения уровня ПСА >0,2 нг/мл, после ЛТ — повышение ПСА на 2 нг/мл от уровня надира [16, 17].

Наличие высокого стартового уровня ПСА, местно-распространенной опухоли, положительного края резекции (R1) и индекс Глисона  $\geq 8$  баллов повышают вероятность 10-летнего биохимического рецидива после РПЭ до 75% [18–20].

При развитии биохимического рецидива после РПЭ и уровне ПСА <1 нг/мл лучевая диагностика нецелесообразна ввиду низкой чувствительности; при уровне ПСА >1 нг/мл рекомендуется проведение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с <sup>11</sup>C-холином или с простат-специфическим мембранным антигеном. Данные показатели ПСА определены Европейской ассоциацией урологов (EAU) в 2017 г., однако с накоплением достаточного опыта в диагностике эти значения могут быть пересмотрены в ближайшее время. При повышении уровня ПСА после предшествующей ЛТ и планировании сальважной терапии рекомендуется выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии для выявления суспенциозных областей и проведения таргетной биопсии, а также ПЭТ/КТ для оценки лимфатических узлов и исключения отдаленных метастазов. Выполнять КТ-сканирование костей, органов грудной и брюшной полостей рекомендуется при уровне ПСА >10 нг/мл или времени удвоения ПСА <6 мес. и скорости прироста ПСА >0,5 нг/мл/мес. [21].

При обнаружении биохимического рецидива после РПЭ или ЛТ возможны определенные терапевтические подходы (табл. 1).

В настоящее время имеются противоречивые данные об эффективности ГТ у пациентов после предшествующего лечения первичной опухоли. В группе пожилых пациентов с наличием сопутствующих заболеваний побочные эффекты ГТ, такие как сердечно-сосудистые и тромбозэмболические осложнения, острая почечная недостаточность, наоборот, могут снизить продолжительность жизни [22–24].

Раннее назначение ГТ должно рассматриваться в применении к пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания: время удвоения ПСА <6–12 мес., индекс Глисона >7 баллов и высокая оценка ожидаемой продолжительности жизни. В остальных случаях необходимо взвешивать ожидаемую пользу и возможные риски терапии [21]. На ри-

**Таблица 1.** Тактика при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии или лучевой терапии

Терапевтическая тактика	После РПЭ	После ЛТ
ЛТ как минимум ложа предстательной железы	+	
Спасательная РПЭ		+
Ультразвуковая абляция (HIFU-терапия)		+
Криотерапия		+
Брахитерапия		+
ГТ	+	+
ГТ в интермиттирующем режиме	+	+
Наблюдение	+	+

**Примечание.** ГТ — гормональная терапия; ЛТ — лучевая терапия; РПЭ — радикальная простатэктомия; HIFU-терапия — лечение высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком

сунке 2 приводится алгоритм лечения биохимического рецидива после РПЭ [12].

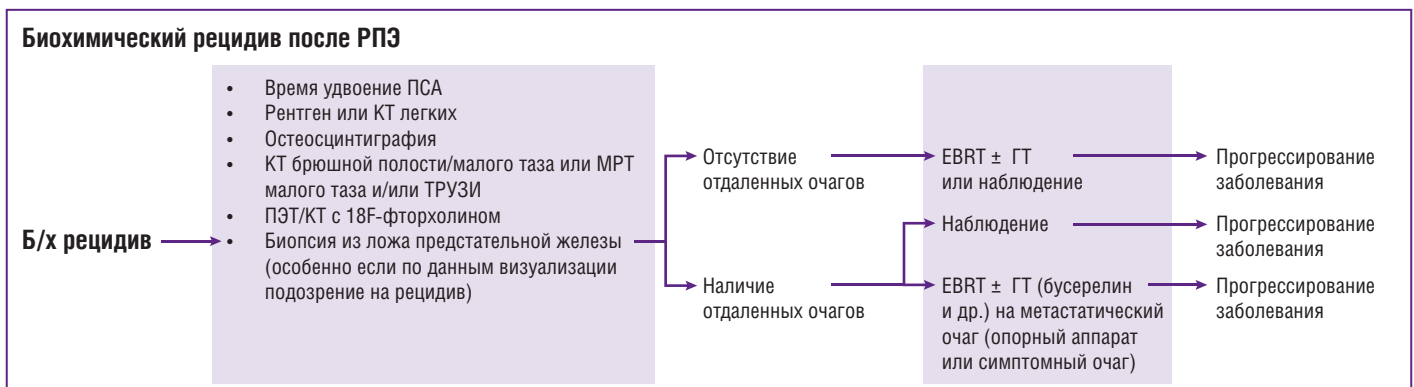
### Гормональная терапия при вторичном поражении лимфатических узлов

Для больных с местно-распространенным заболеванием предстательной железы результаты исследований по поводу немедленной или отсроченной ГТ дискутабельны. Решение для бессимптомного пациента с местно-распространенным РПЖ должно быть принято индивидуально по каждому пациенту после оценки рисков и преимуществ. Нежелательные явления при ГТ (сердечно-сосудистые заболевания, резистентность к инсулину, риск костных переломов) также должны быть приняты во внимание.

Пациенты с малым объемом поражения лимфатических узлов (<2) имеют достаточно хороший прогноз выживаемости даже без проведения незамедлительной ГТ.

Группа авторов во главе с Seiler опубликовали результаты хирургического лечения (РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией) у больных с категорией pN+. Более чем половина больных (57%) имели лишь один метастаз в лимфатическом узле, и 10-летняя опухольево-специфическая выживаемость составила 75% без проведения ГТ.

К неблагоприятным факторам прогноза относят наличие более одного метастаза в области таза, выход за пределы капсулы лимфатического узла, плотность поражения лимфатических узлов более 20%, инвазию семенных пузырьков, индекс Глисона 8–10 баллов, ПСА >50 нг/мл, время удвоения ПСА <12 мес. Эти прогностические факторы должны учитываться при назначении ГТ.



**Рис. 2.** Алгоритм лечения биохимического рецидива после РПЭ [35]



### ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РПЖ

Медиана выживаемости у больных с впервые выявленным метастатическим РПЖ составляет 42 мес. [25], однако популяция «M<sub>1</sub>» очень гетерогенна. Для оценки общей выживаемости были предложены прогностические факторы, включая число и локализацию костных метастазов, висцеральные очаги, сумму баллов по Глисон, оценку статуса по Карновскому, инициальный (стартовый) ПСА [26], уровень щелочной фосфатазы.

В клинических исследованиях наиболее частыми прогностическими факторами являются число и локализация костных метастазов, наличие висцеральных метастазов [27].

Гормональная терапия — интегральный компонент при начале системной терапии гормон-наивного метастатического РПЖ.

ГТ первоначально использовалась в монорежиме для лечения метастатического РПЖ [28, 29]. Новые препараты с иным механизмом действия позволили применять новые комбинации с ГТ: ГТ + абиратерон и ГТ + доцетаксел.

На момент написания статьи в мировой литературе отсутствуют данные, сравнивающие эффективность ГТ и химиотерапии препаратом доцетаксел с ГТ и абиратероном в рамках одного исследования. Оба препарата показали схожие данные по улучшению общей выживаемости.

Выбор препарата должен быть сделан после обсуждения с пациентом потенциальных нежелательных действий абиратерона (гипокалиемия, артериальная гипертензия, отеки, гепатотоксичность) и доцетаксела (угнетение красного костного мозга, фебрильные инфекции, нейропатия), стоимости лечения и доступности препарата в реальной клинической практике. На рисунке 3 приводится алгоритм лечения при метастатическом РПЖ [12].

### ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ + АБИРАТЕРОН

Снижение эффективности ГТ может быть вызвано внутриклеточной конверсией предшественников стероидных гормонов в клетках РПЖ. Рациональность добавления абиратерона объясняется возможностью блокирования вышеуказанной конверсии.

Два крупных рандомизированных исследования продемонстрировали эффективность комбинации ГТ + абиратерон у больных гормон-наивным РПЖ.

### ИССЛЕДОВАНИЕ LATITUDE

Исследование LATITUDE включало 1199 мужчин с впервые выявленным гормон-наивным метастатическим РПЖ. Пациенты были рандомизированы в зависимости от проводимого лечения на 2 группы: ГТ + АБИ + преднизон (исследуемая) и ГТ + плацебо (контрольная). Пациенты относились к группе высокого риска и имели как минимум 2 из 3-х критериев: индекс Глисона 8 баллов и более, хотя бы 3 костных образования или наличие измеряемых висцеральных очагов.

Общая выживаемость была значительно выше в исследуемой группе (недостигнутая медиана выживаемости против 34,7 мес., отношение рисков (ОР) 0,62, 95% ДИ: 0,51–0,76). Радиологическая ВБП была значительно выше при добавлении абиратерона (медиана 33,0 мес. против 14,8 мес., ОР 0,47, 95% ДИ: 0,39–0,55). Схожие преимущества в выживаемости наблюдались при анализе вторичных целей исследования: время до прогрессии боли, время до биохимического (ПСА) прогрессирования, время до развития симптомных скелетных событий, время до химиотерапии и время до последовательной терапии РПЖ. Было зарегистрировано большее число нежелательных явлений III степени тяжести или выше: артериальная гипертензия (22% против 10%) и гипокалиемия (10% против 4%).

### ИССЛЕДОВАНИЕ STAMPEDE

1917 мужчин рандомизированы на 2 группы: ГТ + АБИ + преднизон (исследуемая) и ГТ в монорежиме (контрольная). Популяция пациентов была гетерогенна и включала следующие категории:

- впервые выявленное заболевание (94,9%). Сюда входила группа высокого риска (стадия T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M) с ПСА ≥40 нг/мл или суммой баллов по Глисон 8–10 (26,6%), больные с пораженными лимфатическими узлами (N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 19,2%) и метастатическим заболеванием (M<sub>1</sub> 49,1%);
- пациенты с рецидивом после лечения (РПЭ/ЛТ): с биохимическим рецидивом (1,9%) или метастатическим заболеванием (3,2%).

Главная цель исследования — общая выживаемость и ВБП. Анализ данных проводился при медиане наблюдения 14 мес. Общая выживаемость была значительно выше при применении комбинации препарата абиратерон (3-летняя выживаемость в исследуемой группе 83%, в контрольной — 76%; ОР 0,63, 95% ДИ: 0,52–0,76). Результаты были схожи как для метастатического, так и для локализованного местно-распространенного РПЖ.

ВБП была значительно выше в исследуемой группе (3-летняя ВБП составила 75% против 45% в контрольной; ОР 0,29, 95% ДИ: 0,25–0,34). Результаты были сопоставимы как для метастатического, так и для локализованного местно-распространенного РПЖ.

### ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ + ДОЦЕТАКСЕЛ

Результаты трех рандомизированных клинических исследований доказали эффективность (улучшение показателей общей выживаемости и ВБП) комбинации ГТ + доцетаксел у больных метастатическим гормон-наивным РПЖ. Однако улучшение выживаемости сопряжено с токсическими явлениями лекарственной терапии. Комбинация ГТ + доцетаксел по сравнению с ГТ в монорежиме вызывает больше нежелательных явлений, по данным всех трех

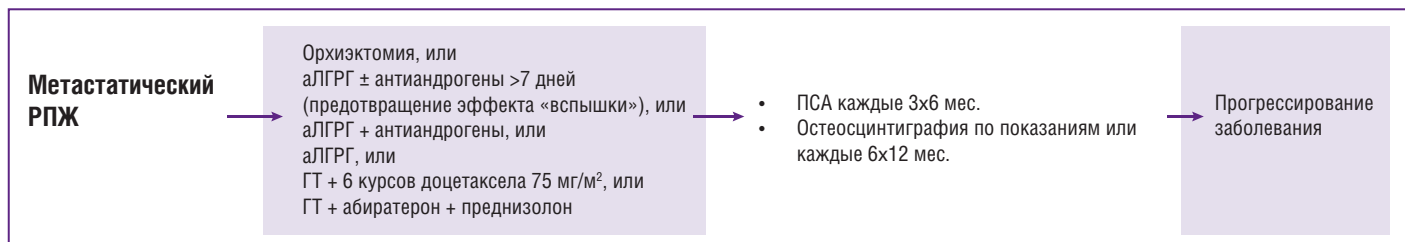


Рис. 3. Алгоритм лечения при метастатическом РПЖ [35]

исследований [27, 30, 31]. В исследовании STAMPEDE частота встречаемости нежелательных явлений III–V степени тяжести в исследуемой группе (доцетаксел) составила 52% против 32% в контрольной.

Частота встречаемости лейкопении, по данным всех трех исследований, составила 6–15%. В исследовании STAMPEDE было зарегистрировано 8 смертей, вероятно, ассоциированных с применением препарата доцетаксел, включая 5 смертей от нейтропенического сепсиса и 3 смерти от пневмонии. В исследовании GETUGAFU 15 было зарегистрировано 2 смерти от нейтропении.

## ПРОВЕДЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Комбинация ЛТ и ГТ аЛГРГ (бусерелином и др.) доказала свое преимущество по сравнению с ЛТ в монорежиме в ряде исследований [32–34]. Эти исследования включали больных РПЖ высокого риска, преимущественно местно-распространенным ( $T_3$ – $T_4$ ,  $N_{0-x}$ ), с учетом широкого спектра остальных параметров (ПСА, индекс Глисона). Результаты исследования EORTC 22863 позволили сделать проведение ЛТ + ГТ при местно-распространенном РПЖ стандартом лечения.

Анализ исследования RTOG 9408 и других ретроспективных работ продемонстрировал отсутствие выигрыша в выживаемости при добавлении ГТ аЛГРГ к ЛТ у больных РПЖ низкого риска.

Работа Ciezki et al. доказала, что добавление в течение 6 мес. ГТ к IMRT (лучевой терапии с модулированной интенсивностью) позволяет улучшить показатели выживаемости в группе промежуточного риска РПЖ [35].

Высокий риск прогрессирования заболевания вне облучаемой зоны требует комбинированного подхода: IMRT с эскалацией СОД (суммарной очаговой дозы, возможно с включением путей регионарного лимфоотока) с добавлением долгосрочной ГТ. При расчете длительности ГТ важно оценивать такие факторы, как общее состояние больного, сопутствующие заболевания, неблагоприятные прогностические факторы. Стоит помнить, что EBRT и краткосрочная ЛТ не улучшили общую выживаемость в группе больных РПЖ высокого риска в Бостонском исследовании RTOG 94–13 и 86–10. В настоящий момент пациентам из этих исследований рекомендована длительная ГТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение гормональной терапии при локализованном РПЖ не увеличивает выживаемость, напротив, может снизить ее ввиду нежелательных явлений.

Гормональная терапия является стандартом лечения при биохимическом рецидиве. Однако оптимальное время начала терапии остается открытым вопросом. Более молодым больным с риском раннего метастазирования (8–10 баллов по Глисона, время удвоения ПСА <10–12 мес.) целесообразно раннее назначение ГТ. У больных с более благоприятным течением заболевания возможно отсроченное лечение при условии информированного согласия больного и периодических контрольных обследований.

При категории pN+ пациенту целесообразно предложить гормональную терапию аЛГРГ. Больным с поражением менее 2-х лимфатических узлов, отсутствием выхода за пределы капсулы лимфатического узла и ПСА <0,1 нг/мл

возможно проведение плановых контрольных обследований с назначением ГТ при необходимости.

Большим местно-распространенным или метастатическим РПЖ наиболее эффективно назначение гормональной терапии в комбинации с такими препаратами, как абиратерон, доцетаксел. Отсутствуют данные, сравнивающие эффективность ГТ и химиотерапии препаратом доцетаксел с ГТ и абиратероном в рамках одного исследования. Оба препарата показали схожие данные по улучшению общей выживаемости.

Выбор препарата должен быть сделан после обсуждения с пациентом потенциальных нежелательных действий препарата.

## Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018. 250 s. (in Russian)].
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136 № 5. P. E359–E386.
- Bolla M., Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach // Cham, Switzerland: Springer International Publishing. 2017. 422 p.
- Meng M.V., Grossfeld G.D., Sadetsky N. et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer // Urology. 2002. Vol. 60. № 3. Suppl 1. P.7–11.
- Wong Y.-N., Freedland S.J., Egleston B. et al. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer // Eur. Urol. NIH Public Access. 2009. Vol. 56. № 4. P.609–616.
- Lu-Yao G., Albertsen P.C., Stamford J.L. et al. Survival Following Primary Androgen Deprivation Therapy Among Men With Localized Prostate Cancer // JAMA. 2008. Vol. 300. № 2. P.173.
- Wirth M.P., See W.A., McLeod D.G. et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 5. Pt 1. P.1865–1870.
- Studer U.E., Collette L., Whelan P. et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891) // Eur. Urol. 2008. Vol. 53. № 5. P.941–949.
- Widmark A., Klepp O., Solberg A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9660. P.301–308.
- Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R. et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 19. P.2143–2150.
- Aoun F., Bourgi A., Ayoub E. et al. Androgen deprivation therapy in the treatment of locally advanced, nonmetastatic prostate cancer: practical experience and a review of the clinical trial evidence // Ther. Adv. Urol. SAGE Publications, 2017. Vol. 9. № 3–4. P.73–80.
- Lee R.T. Prostate Cancer // Integr. Med. 2018. P.790–799.
- Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 3. P.910–914.
- Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy // JAMA. 2005. Vol. 294. № 4. P.433.
- Kupelian P.A., Mahadevan A., Reddy C.A. et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer // Urology. 2006. Vol. 68. № 3. P.593–598.
- Ameling C.L., Bergstralh E.J., Blute M.L. et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? // J. Urol. 2001. Vol. 165. № 4. P.1146–1151.
- Roach M., Hanks G., Thames Jr. H. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference // Int. J. Radiat. Oncol. 2006. Vol. 65. № 4. P.965–974.
- Briganti A. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer // Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig. 2015. Vol. 33. № 4. P.163.e7–163.e13.
- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer // Eur. Urol. 2014. Vol. 65. № 2. P.467–479.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Радиохирургическое лечение рецидива злокачественной глиомы конвекситальной локализации с применением методики инфляции кожи в проекции новообразования (клинический случай)

К.м.н. А.С. Токарев, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова, К.В. Грецких

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», Москва

## РЕЗЮМЕ

Нейроэпителиальные опухоли самые часто встречающиеся первичные опухоли головного мозга. Несмотря на усилия нейрохирургов, нейроонкологов, радиологов, результаты лечения злокачественных глиом (ЗГ) следует признать по-прежнему плохими, а смертность при данной нозологии остается самой высокой среди онкологических больных.

Локализация нейроэпителиальных опухолей может ограничивать применение стереотаксической радиохирургии (СРХ) как метода однократного высокодозного облучения при рецидиве опухоли.

Последние 20 лет ведется интенсивная разработка альтернативных методов лечения рецидивирующих ЗГ, но значительного прогресса в лечении не достигнуто.

В статье представлен клинический случай лечения глиом методом СРХ. Устранение возможности повреждения кожи без увеличения длительности/стоимости лечения при сохранении радикальной циторедукции опухоли стало задачей нашей работы. Новый метод лечения позволяет сохранить высокую эффективность за счет обеспечения высокой предписанной дозы для патологического очага, а также высокий уровень безопасности за счет снижения дозовой нагрузки на кожу головы в проекции опухоли. Приведен клинический пример использования коллоидного раствора гидроксиэтилового крахмала, чем достигается его длительное (в течение 6–8 часов) «экспандерное» действие. Этого времени достаточно для планирования и проведения СРХ-лечения (с помощью установки «Гамма-нож»), а сходная с гликогеном биохимическая структура обеспечивает минимальный риск анафилактических реакций.

**Ключевые слова:** радиохирургия, гамма-нож, лучевая токсичность, глиома, инфляция.

**Для цитирования:** Токарев А.С., Рак В.А., Евдокимова О.Л., Грецких К.В. Радиохирургическое лечение рецидива злокачественной глиомы конвекситальной локализации с применением методики инфляции кожи в проекции новообразования (клинический случай) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 41–45.

## ABSTRACT

**Radiosurgical treatment method of convexital high grade glioma recurrence using the technique of skin inflation**

A.S. Tokarev, V.A. Rak, O.L. Evdokimova, K.V. Gretsikh

*Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Care, Moscow*

Neuroepithelial tumors are the most common primary brain tumors. Despite the efforts of neurosurgeons, neuro-oncologists, radiologists, the results of treating the patients with malignant gliomas (MG) are still poor, and mortality in this nosology remains the highest among cancer patients.

In the case of tumor recurrence, the localization of neuroepithelial tumors can limit the use of stereotactic radiosurgery (SRS) as a method of single high-dose irradiation.

Over the past 20 years, intensive development of alternative methods for the treatment of recurrent gliomas is underway, but significant progress in treatment is still not achieved.

The article presents a clinical case of SRS treatment of gliomas. Elimination of the possibility of scalp damage without increasing the duration / cost of treatment while maintaining radical tumor cytoreduction has become the task of this work. The new method of surgery allows maintaining a high efficacy by providing a high-dose prescription for the pathological focus, as well as a superior level of safety by reducing the dose to the scalp in the projection of the tumor.

A clinical example of the use of a colloidal solution of hydroxyethyl starch is given, than its prolonged (6–8 hours) «expander» effect is achieved. This period is enough for the planning and performing the SRS treatment (gamma-knife), and a biochemical structure similar to glycogen provides a minimal risk of anaphylactic reactions.

**Key words:** radiosurgery, gamma knife, radiation toxicity, glioma, inflation.

**For citation:** Tokarev A.S., Rak V.A., Evdokimova O.L., Gretsikh K.V. Radiosurgical treatment method of convexital high grade glioma recurrence using the technique of skin inflation // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 41–45.

## ВВЕДЕНИЕ

Нейроэпителиальные опухоли астроцитарного и олигодендроглиального рядов (далее — глиомы) — самые часто встречающиеся первичные опухоли головного мозга (6 случаев на 100 тыс. населения) [1–5], при этом доля злокачественных глиом (ЗГ) среди них составляет около 20% [2]. Несмотря на усилия нейрохирургов, нейроонкологов и радиологов, результаты лечения по-прежнему приходится признавать плохими, а смертность при данной нозологии остается самой высокой среди онкологических больных [6]. Особенно удручающе выглядит кривая выживаемости в группе больных с ЗГ, составляя, согласно недавним исследованиям, 18 мес. у мужчин и 15 мес. у женщин, а 5-летняя выживаемость встречается лишь в 5% наблюдений [2]. Применяемый в настоящее время мультимодальный стандарт лечения ЗГ включает в себя максимально безопасную хирургическую резекцию опухоли с последующими адъювантной химиотерапией, радиотерапией и стереотаксической радиохирургией (СРХ) в случае рецидива опухоли [7, 8]. Высокая эффективность и органосохраняющая направленность воздействия СРХ ведет к возрастанию ее роли в лечении ЗГ головного мозга. СРХ показана в случаях ограниченного очага рецидивирования ЗГ [9].

При локализации патологического очага в функционально значимых и радиочувствительных зонах предпочтительным является применение стереотаксического однократного высокодозного облучения опухоли с помощью установки «Гамма-нож» как СРХ-метода, способного максимально сохранять здоровые ткани.

Одним из ограничений для подведения эффективной дозы при облучении ЗГ является конвексимальная локализация новообразования по причине высокой радиочувствительности кожи. По данным мировой литературы, допустимая, т. е. позволяющая избежать радиационно-индуцированного повреждения, доза для кожи составляет 8 Гр [10]. В соответствии с современными протоколами лечения диапазон эффективной краевой дозы при лечении рецидивов глиом высокой степени злокачественности составляет 18–26 Гр. Таким образом, в случае конвексимального расположения ЗГ достижение эффективного однократного лечения без лучевого повреждения кожи практически невозможно.

Нашей клиникой разрабатываются актуальные методы СРХ-лечения опухолей головного мозга конвексимальной локализации на аппарате «Гамма-нож», безвредные для кожных структур. Как результат мы предлагаем новый метод лечения при сохранении эффективности (за счет сохранения высокой предписанной дозы для патологического очага), радикальной циторедукции опухоли (без увеличения длительности/стоимости лечения), безопасности (за счет снижения дозовой нагрузки на кожу головы в проекции опухоли).

Нами использована инфляция кожи в проекции конвексимально расположенной опухоли с помощью биодеградируемого наполнителя, позволяющего спланировать СРХ-операцию с учетом смещения кожи. В качестве такого наполнителя мы применили подкожное введение коллоидного раствора гидроксипропилового крахмала.

## Клинический пример

*Анамнез заболевания и данные дополнительных методов исследования.* Пациентка М., 50 лет, поступила в от-

деление нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с рецидивом глиобластомы левой височной доли, индекс Карновского 80%, Recursive Partitioning Analysis 5. Из анамнеза известно, что 22.03.2016 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского была выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа в левой височной области, микрохирургическое удаление опухоли левой височной доли. Гистологически — глиобластома. В послеоперационном периоде проведено комбинированное лечение: 3 курса препарата темозоломид в дозе 110 мг/м<sup>2</sup>, курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) из 28 фракций по 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 56 Гр. Спустя 1 год после ДЛТ выявлен очаг продолженного роста, который 16.08.2017 микрохирургически удален с использованием метаболической нейронавигации.

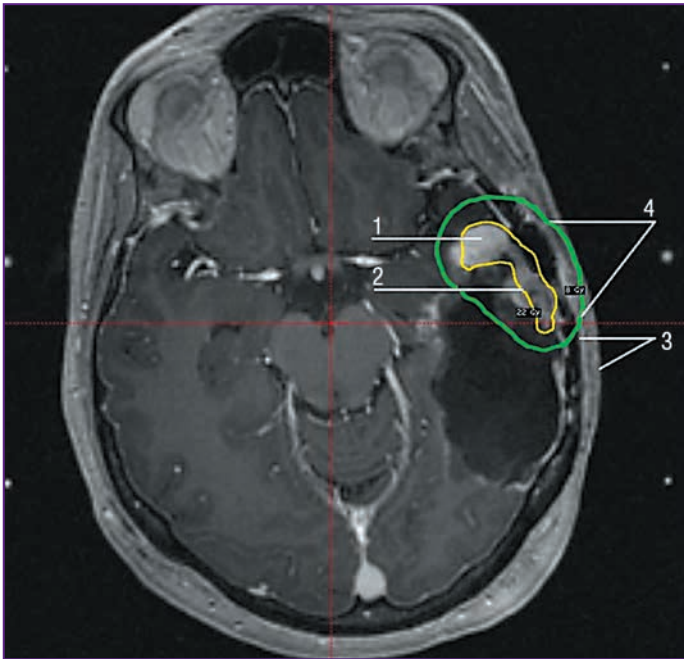
Через 4 мес. после повторной операции при МРТ головного мозга по периферии послеоперационной кисты (по переднему и наружному краю) выявлены очаги патологического повышения скорости тканевого церебрального кровотока в режиме бесконтрастной перфузии до 2-х раз в сравнении с интактной тканью (до 140 мл/мин). Очаги характеризовались неоднородным сигналом на нативных T1-взвешенных изображениях (T1 ВИ), с наличием гиперинтенсивных включений, при внутривенном контрастном усилении они активно неоднородно накапливали контрастный препарат. По данным МР-спектроскопии, в очаге определялось выраженное повышение метаболита Cho (Choline 3.2 — холин) с соотношением Cho/N<sub>AA</sub> (метаболит N<sub>AA</sub> — N<sub>AA</sub> 2.0 — N-ацетиласпартат) до 6,0 (в норме — до 0,6).

По данным контрольной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) головного мозга с <sup>11</sup>C-метионином от октября 2017 г. определялся гипометаболический очаг в левой височной доле (послеоперационная киста) с участками повышенного накопления радиофармпрепарата (продолженный рост опухоли). Очагам повышенного накопления радиофармпрепарата на ПЭТ-КТ данных полностью соответствовали очаги гиперперфузии в левой височной доле, определяемые при МРТ головного мозга.

Учитывая неэффективность предшествующего комбинированного лечения и ограниченность очага рецидива, принято решение провести СРХ с краевой предписанной дозой 22 Гр и предписанной изодозой 50%.

Наложена стереотаксическая рама, проведено МРТ головного мозга в режиме стереотаксической навигации, данные экспортированы в формате DICOM в программу планирования Leksell Gamma Plan 10.1. (рис. 1–3). Суммарный объем очагов составил 14 см<sup>3</sup>. На рис. 1 представлены распределения доз в облучаемой опухоли и прилегающих областях. Выявлено перекрытие прилегающего участка кожи головы изодозой 8 Гр. После определения координат точки введения раствора гидроксипропилового крахмала нанесена метка на кожу головы пациента и произведена инфляция кожи с подкожным введением 15 мл гидроксипропилового крахмала (рис. 4 и 5), при этом достигнуто увеличение расстояния между поверхностью кожи и подлежащей костью на 10 мм («экспандерный» эффект).

Повторно выполнена МРТ головного мозга, проведена коррекция плана радиохирургического лечения с учетом новых топометрических данных черепа и МРТ (рис. 6). Анализ кривых изодоз показал, что за счет инфляции, изодоза 8 Гр более не соприкасается с поверхностью кожи, прилегающей к опухоли, это позволило провести однофракционное дистанционное стереотаксически ориентированное



**Рис. 1.** Пациентка М., 50 лет. МРТ головного мозга в аксиальной проекции с контрастным усилением в режиме T1 ВИ; планирование СРХ в системе Leksell Gamma Plan 10.1.

1 – очаг продолженного роста глиобластомы левой височной доли; 2 – линия предписанной изодозы 22 Гр; 3 – подкожная жировая клетчатка и кожа головы; 4 – линия изодозы 8 Гр на участке, перекрывающем прилегающую к опухоли кожу головы

облучение на аппарате Elekta Leksell Gamma Knife Perfexion («Гамма-нож»).

Сразу после операции с целью профилактики острых лучевых реакций внутривенно болюсно введено 8 мг дексаметазона. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. При контрольном осмотре через 1 мес. острых лучевых повреждений кожи не выявлено.

**Обсуждение**

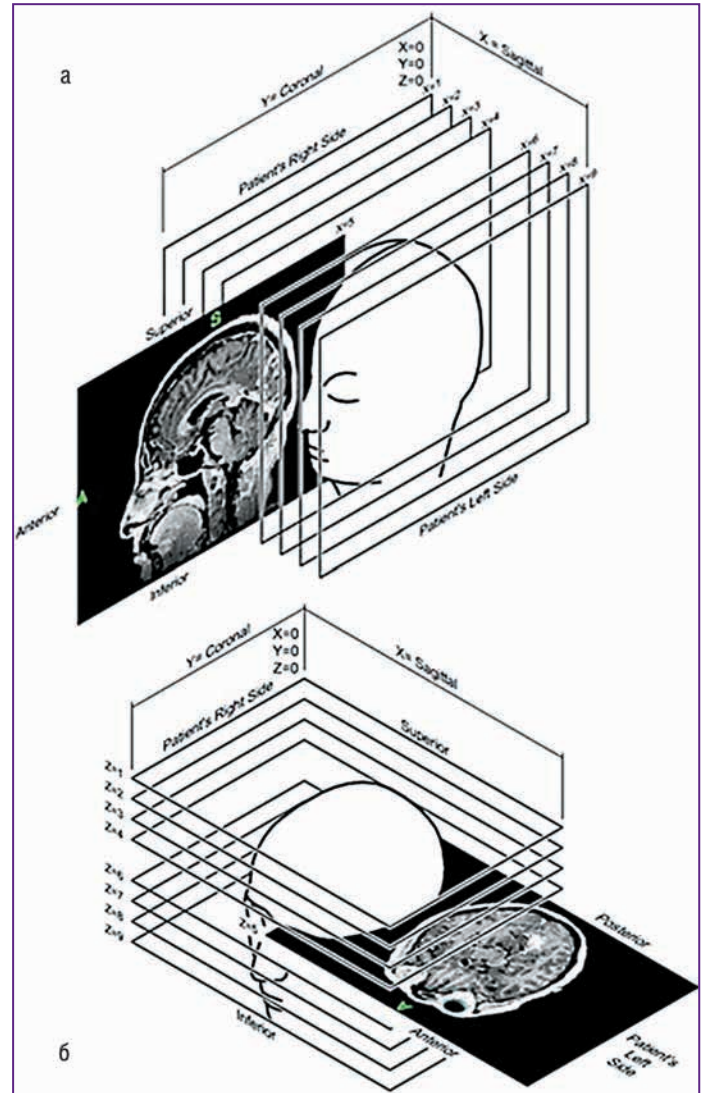
Мультимодальный подход к лечению ЗГ включает применение хирургии/биопсии, химиотерапии и ДЛТ в различных комбинациях, в зависимости от локализации и распространенности процесса, а также соматического статуса пациента.

Несмотря на выраженный ответ на лечение (до 80%) при стандартном подходе [10], частота рецидивов остается высокой, а медиана выживаемости колеблется в пределах 12–18 мес. [4].

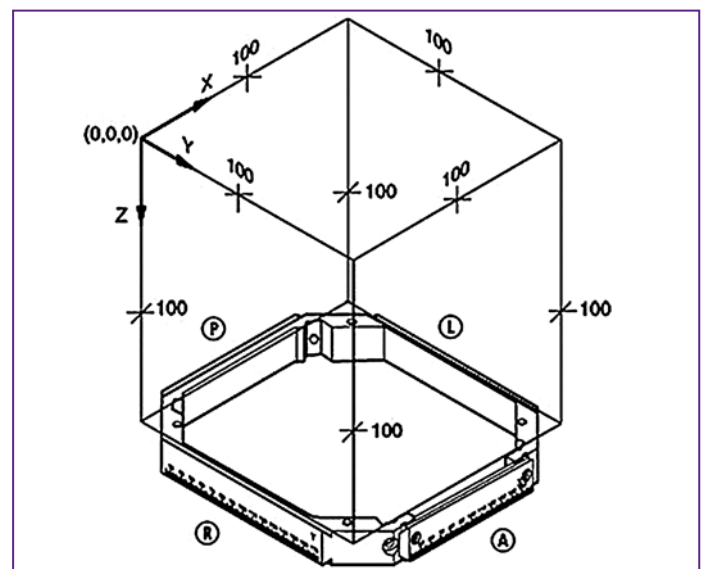
Увеличение продолжительности жизни удается получить при комбинированной высокодозной химиотерапии совместно с лучевой терапией [3, 7], что, однако, неизбежно сопряжено с выраженными токсическими осложнениями и значительным снижением качества жизни [8, 9].

Последние 20 лет ведется интенсивная разработка альтернативных методов лечения рецидивирующих ЗГ, это: интраоперационная фотодинамическая терапия [11], интраоперационная лучевая терапия [12, 13], брахитерпия [14], внешнее электромагнитное модулирование [15–17], онколитическая вирусная терапия [18]. Но несмотря на появление новых методов, значительного прогресса в лечении ЗГ по-прежнему не достигнуто.

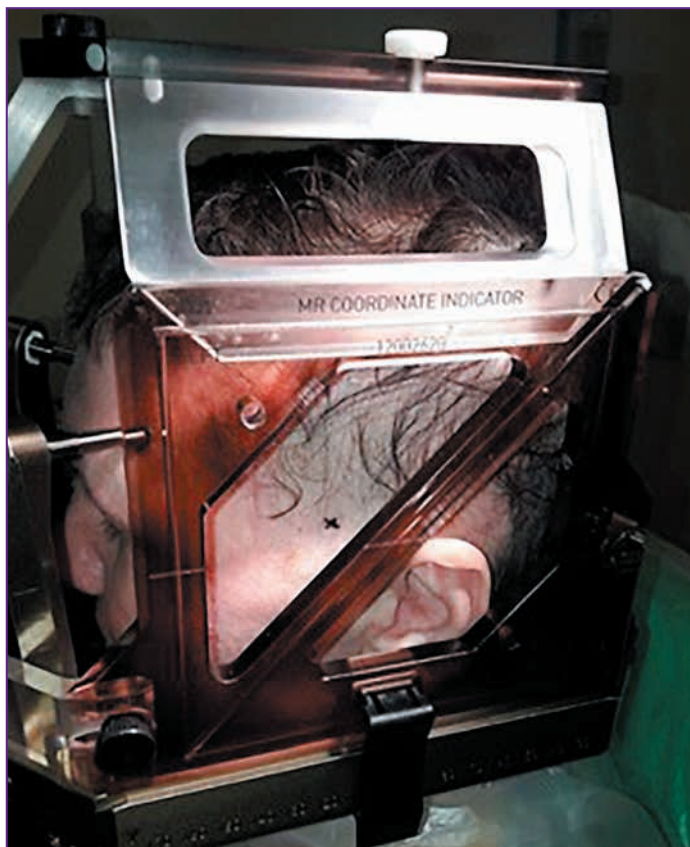
Одним из перспективных методов является СРХ, которая при верно выбранном подходе и тщательном отборе больных может, помимо хорошей переносимости, дать удов-



**Рис. 2.** Схема соответствия изображений сагиттальной плоскости МРТ (а) и плоскости YZ (б) стереотаксического пространства Leksell



**Рис. 3.** Изображение стереотаксической рамы с указанием начала координат Leksell Coordinate System, расположенного за пределами координирующей рамы в точке (0,0,0), где X, Y и Z равны нулю, и направление осей X, Y и Z



**Рис. 4.** Положение стереотаксической рамы и МР-локализера относительно головы пациента. На коже пациента отмечена точка (X) для введения раствора гидроксиэтилового крахмала



**Рис. 5.** Процесс инфляции кожи

летворительную частоту локального контроля (до 79%), увеличение общей выживаемости и времени до ухудшения неврологической симптоматики [6]. СРХ особенно эффективна при показателях индекса Карновского от 80% и выше, при небольших локальных и дистантных рецидивах (диаметром до 30 мм), а также в период после ДЛТ.

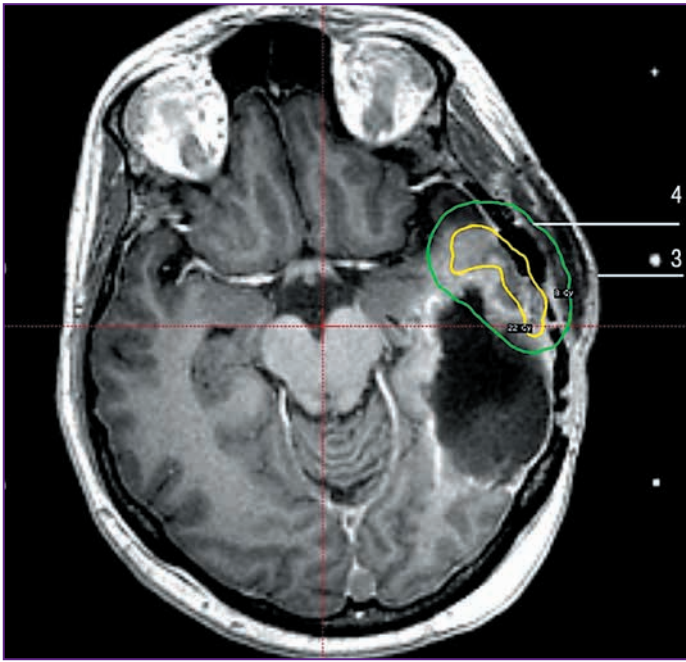
Однако, несмотря на некоторый прогресс в развитии СРХ, отбор больных по-прежнему остается индивидуальным, не сформулированы четкие показания к этому виду лечения, а молекулярное и гистологическое разнообразие злокачественных опухолей, наряду с широкой палитрой применяемых методов лечения ЗГ, ощутимо усложняет и затрудняет анализ эффективности комбинированного лечения. Эффективность же СРХ в лечении впервые выявленной ЗГ и вовсе остается неясной, особо требуя дальнейших исследований.

Тем не менее, несмотря на все ныне существующие комбинации методик контроля роста ЗГ, СРХ можно рекомендовать при рецидивировании удаленной опухоли. Кроме того, СРХ можно повторять многократно (за счет отсутствия выраженных токсических эффектов) до слишком большого размера очага рецидива, когда радиохirurgическое лечение уже становится невозможным. СРХ может стать методом выбора также при рецидивах рядом с элоквентными зонами, когда повторная резекция опухоли невозможна, а сроки проведения ДЛТ не позволяют провести ее повторный курс, т. к. большинство рецидивов ЗГ проявляет себя уже в первые 4 мес. после удаления опухоли. Но в данном случае обязательным, по нашему мнению, является применение методов картирования элоквентных зон на этапе планирования СРХ, например функциональной МРТ или транскраниальной магнитной стимуляции [19, 20]. При СРХ фокальных конвекситальных рецидивов требуется обеспечить надежную защиту структур кожи от воздействия ионизирующей радиации (ИР). Даже несмотря на высокий градиент дозы при СРХ, на расстоянии менее 1 см от края опухоли радиочувствительные ткани, а именно кожные покровы, иногда получают дозу достаточную для лучевого повреждения.

Кожа относится к органам, имеющим средние показатели чувствительности к ИР. Самыми чувствительными к ИР являются клетки базального слоя кожи, волосяных луковиц, сальных и потовых желез.

Основной эффект повреждающего действия ИР заключается в нарушении трофики, что замедляет или останавливает физиологическую регенерацию элементов кожи. На клеточном уровне это выглядит как расстройство митотических процессов (многоядерность клеток, кариопикноз или гидратация ядер, что особенно опасно в клеточной фазе G2M, когда клетка чрезвычайно чувствительна к воздействию ИР). Морфологически процесс сопровождается атрофией или деструкцией волосяных фолликулов, дистрофией или атрофией сальных желез, дистрофией эпидермиса (гиперкератоз или истончение, поражение ногтей), нарушением микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах, нарушением коагуляционных свойств крови [21].

Клинически принято выделять ранние и поздние лучевые кожные повреждения. К ранним относятся лучевые ожоги, к поздним — хронический лучевой дерматит (эритема, отек дермы и интерстициальный отек, алопеция), лучевой фиброз (плотная отечная инфильтрация кожи), поздняя лучевая язва. По некоторым данным, в отдаленном перио-



**Рис. 6.** МРТ головного мозга в аксиальной проекции с контрастным усилением в режиме T1 ВИ. Данные МРТ и топометрии головы пациентки М., 50 лет, после инфляции кожи совмещены с планом радиохирургического лечения.

3 – кожа головы; 4 – линия изодозы 8 Гр

де после воздействия ИР возможно развитие саркомы мягких тканей, однако ее связь с ИР имеет низкий уровень достоверности, в качестве причины ее появления также не исключается наследственная или приобретенная предрасположенность организма к онкогенезу [22].

Все вышеизложенное потребовало разработки методик по защите кожи от повреждающего действия ИР.

При СРХ-лечении на аппарате «Гамма-нож» распределение доз делает бессмысленным применение внешних защитных экранов, а снижение предписанной дозы с блокировкой «кожно-ориентированных» пучков излучения и использование методов гипофракционирования приводит к снижению эффекта самого лечения или увеличивает его продолжительность.

В настоящий момент доступно большое разнообразие тканевых экспандеров из эластичных полимерных материалов для клинического применения, способных достаточно растянуть кожу на целевом участке [8, 9]. Однако применение для СРХ такого аппарата, как «Гамма-нож», делает нецелесообразным использование инвазивной техники размещения экранов длительного применения в связи с возможностью однократного облучения патологического очага высокой дозой ИР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате нашей работы мы добились устранения самой возможности повреждения кожи без увеличения длительности/стоимости лечения и при сохранении радикальной циторедукции опухоли. Для решения этой задачи подходит малоинвазивная техника инфляции кожи в проекции конвексительно расположенной опухоли с применением биodeградируемого наполнителя. В качестве такового может быть употреблен любой коллоидный инфузионный раствор со средней или высокой молекуляр-

ной массой. В рамках данной работы приведен клинический пример успешного использования коллоидного раствора гидроксиэтилового крахмала с молекулярной массой 130 000 Да, чем достигается его длительное (в течение 6–8 часов) «экспандерное» действие. Этого времени достаточно для планирования и проведения СРХ-лечения, а сходная с гликогеном биохимическая структура обеспечивает минимальный риск анафилактических реакций.

Малоинвазивная инфляция кожи в проекции конвексительно расположенной ЗГ перед проведением однофракционного дистанционного стереотаксически ориентированного облучения может стать методикой, позволяющей, при сохранении сроков и качества СРХ, обеспечить профилактику воздействия ИР на кожу головы пациента.

## Литература

1. Tumors of the Central Nervous System / ed. by Hayat M.A. New York: Springer. 2011. 456 p.
2. Primary central nervous system tumors: pathogenesis and therapy / ed. by Norden A.D., Reardon D.A., Wen P.Y. Humana Press. 2011. 568p. doi: 10.1007/978-1-60761-166-0
3. Wang Y., Li S., Chen L. et al. Glioblastoma with an oligodendroglioma component: distinct clinical behavior, genetic alterations, and outcome // *Neuro Oncol.* 2012. Vol. 14(4). P.518–525. doi:10.1093/neuonc/nor232
4. Goda J.S., Lewis S., Agarwal A. et al. Impact of oligodendroglial component in glioblastoma (GBM-O): Is the outcome favourable than glioblastoma // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015. Vol. 135. P.46–53. doi:10.1016/j.clineuro. 2015.05.005
5. Павлова Г.В., Баклаушев В.П., Иванова М.А. и др. Современные молекулярные подходы к диагностике и лечению низкодифференцированных глиом // *Журнал Вопросы нейрохирургии.* 2014. №6. С.85–100 [Pavlova G.V., Baklaushev V.P., Ivanova M.A. i dr. Sovremennye molekulyarnye podhody k diagnostike i lecheniju nizkodifferencirovannyh gliom // *Zhurnal Voprosy neirohirurgii.* 2014. №6. С.85–100 (in Russian)].
6. Нейрорадиохирургия на гамма-ноже / под ред. А.В. Голованова, В.В. Костюченко. М.: Из-во Т.А. Алексеева. 2018. 960 с. [Nejroradiohirurgija na gamma-nozhe / pod red. A.V. Golovanova, V.V. Kostjuchenko. M.: Izd-vo T.A. Alekseeva. 2018. 960 s. (in Russian)].
7. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Стандарты, рекомендации и опции в лечении опухолей головного мозга у взрослых [Электронный ресурс] / под ред. О.В. Абсальмова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов и др. М.: Ассоциация нейрохирургов России. 2013. URL: <http://ruans.org/files/pdf/guidelines/tumors.pdf> (дата обращения: 30.08.2018) [Klinicheskie rekomendacii po lecheniju pervichnyh opuholej central'noj nervnoj sistemy. Standarty, rekomendacii i opcii v lechenii opuholej golovnogogo mozga u vzroslyh [Elektronnyj resurs] / pod red. O.V. Absaljamova, O.Ju. Anikeeva, A.V. Golanov i dr. M.: Associacija neirohirurgov Rossii. 2013. URL: <http://ruans.org/files/pdf/guidelines/tumors.pdf> (data obrashhenija: 30.08.2018) (in Russian)].
8. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10(5). P.459–466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
9. Malmstrom A., Gronberg B.H., Marosi C. et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13(9). P.916–926. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6
10. Bradford C.D., Morabito B., Shearer D.R. et al. Radiation-induced epilation due to couch transit dose for the Leksell Gamma Knife model C // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002. Vol. 54(4). P.1134–1139. PMID:12419440.
11. Куржупов М.И., Лошаков В.А., Филоненко Е.В. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга // *Журнал Вопросы нейрохирургии.* 2012. Т.76. №2. С.50–57 [Kurzhupov M.I., Loshakov V.A., Filonenko E.V., i dr. Intraoperacionnaja fljuorescentnaja diagnostika i fotodinamicheskaja terapija u bol'nyh s metastaticheskim porazheniem golovnogogo mozga // *Zhurnal Voprosy neirohirurgii.* 2012. Т.76. №2. С.50–57 (in Russian)].
12. Giordano F.A., Brehmer S., Abo-Madyan Y. et al. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme — a Phase I/II dose escalation study // *BMC Cancer.* 2014. Vol.14. P.992. doi: 10.1186/1471-2407-14-992.
13. Leksell Gamma Knife Society. Treatment Statistics Report 1968–2017 [Электронный ресурс] // 2017. URL:[https://www.lgksociety.com/fileadmin/groups/1/ Documents/Treatment\\_Statistics/2017/1968-2017\\_Indications\\_Treated\\_Report.pdf](https://www.lgksociety.com/fileadmin/groups/1/ Documents/Treatment_Statistics/2017/1968-2017_Indications_Treated_Report.pdf) (дата обращения: 30.08.2018).
14. Ruge M.L., Simon T., Suchorska B. et al. Stereotactic Brachytherapy With Iodine-125 Seeds for the Treatment of Inoperable Low-Grade Gliomas in Children: Long-Term Outcome // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29(31). P.4151–4159. doi:10.1200/JCO.2011.37.3381

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Использование игровой терапии для обеспечения комфортного психоэмоционального состояния детей в процессе лучевого лечения

К.п.н. М.А. Захарова<sup>1,2</sup>, С.А. Фетисов<sup>1</sup>, Ю.В. Гуцало<sup>1</sup>, Н.И. Мартынова<sup>1</sup>, М.А. Черкашин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Увеличение распространенности онкозаболеваний среди пациентов детского возраста заставляет искать и использовать более точные и современные высокотехнологичные способы их лечения. Все чаще применяются современные прецизионные методы лучевой терапии — стереотаксическая радиохирurgia (SRS) и стереотаксическая радиотерапия (SRT). Одной из отличительных особенностей стереотаксических видов радиолечения является необходимость фиксации головы пациента на длительное время. Именно эта особенность проведения процедуры лечения вызывает ряд психологических сложностей ее реализации, связанных в первую очередь с повышением и без того высокого у большинства пациентов уровня ситуативной тревоги. Ввиду появления дополнительной нагрузки на организм и осложнений, связанных с влиянием анестезии на головной мозг пациентов детского возраста, необходимо соответствующее психологическое сопровождение детей, которое позволит обойтись без анестезиологического пособия в процессе прохождения лучевой терапии. Игровая терапия (психотерапия) — это метод психотерапевтического взаимодействия в игре с использованием игры. В данной статье представлен вариант игровой терапии «Полет в космос» при проведении стереотаксической лучевой терапии пациентке с онкологическими заболеваниями. Описывается клинический случай с применением игровой терапии.

**Ключевые слова:** игровая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, дети с онкологическими заболеваниями.

**Для цитирования:** Захарова М.Л., Фетисов С.А., Гуцало Ю.В. и др. Использование игровой терапии для обеспечения комфортного психоэмоционального состояния детей в процессе лучевого лечения // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 6. С. 46–48.

## ABSTRACT

The use of play therapy for providing a comfortable psycho-emotional state of children during radiation therapy

M.L. Zakharova<sup>1,2</sup>, S.A. Fetisov<sup>1</sup>, J.V. Gutsalo<sup>1</sup>, N.I. Martynova<sup>1</sup>, M.A. Cherkashin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute named after Berezin Sergey (MIBS), St. Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

The increase in the prevalence of cancer diseases among children forces us to seek and use more precise and advanced high-tech methods for their treatment. Increasingly, modern precision radiotherapy methods are used — stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic radiotherapy (SRT). One of the distinguishing features of stereotactic radiotherapy is the need to fix the patient's head for a long time. It is this feature of the treatment that causes a number of psychological difficulties in its implementation, primarily related to an increase in the already high level of situational anxiety in most patients. Due to the appearance of an additional burden on the body and the complications associated with the effect of anesthesia on the brain of children, options for appropriate psychological support for children are necessary and relevant, which will make it possible to exclude the use of anesthesia in the process of radiotherapy. Play therapy (psychotherapy) is a method of psychotherapeutic interaction during the game and using the game. This article presents a version of the use of the play therapy «Space Flight» in the course of stereotactic radiation therapy of patients with oncological diseases. A clinical case with the use of this therapy is described.

**Key words:** play therapy, stereotactic radiotherapy, children with oncological diseases.

**For citation:** Zakharova M.L., Fetisov S.A., Gutsalo J.V. et al. The use of play therapy for providing a comfortable psycho-emotional state of children during radiation therapy // RMJ. Medical Review. 2018. № 6. P. 46–48.

## ВВЕДЕНИЕ

Увеличение распространенности онкозаболеваний среди пациентов детского возраста заставляет искать и использовать все более точные и современные высокотехнологичные способы их лечения. Учитывая преимущества высокотехнологичных методов лучевой терапии в лечении новообразований, особенно эффективность и безопасность, их развитие становится одним из приоритетных направлений современной медицинской науки.

Новообразования центральной нервной системы стоят на 2-м месте среди всех онкологических заболеваний дет-

ского возраста [1–9]. Лучевая терапия является важным компонентом комплексного и комбинированного лечения объемных образований головного мозга у детей. Радиотерапия (классическая лучевая терапия) изначально применялась в качестве дополнения к хирургическому лечению для обработки прилегающей к опухоли области с целью удаления оставшихся злокачественных клеток. Но в тех случаях, когда хирургическое вмешательство не показано по причине локализации патологии, возраста пациента или его самочувствия, лучевая терапия становится основным методом лечения.



## ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Все чаще применяются современные прецизионные методы лучевой терапии — стереотаксическая радиохирургия (SRS) и стереотаксическая радиотерапия (SRT) [7]. Одной из отличительных особенностей стереотаксических видов радиолечения является необходимость фиксации головы пациента на длительное время с помощью специальных стереотаксических фиксирующих устройств — стереотаксической рамки или стереотаксической маски. Во время всей процедуры лечения ими обеспечивается неподвижность облучаемого органа, в данном случае головы пациента, обеспечивает наибольшую точность лучевого воздействия. Однако именно это обстоятельство вызывает ряд психологических сложностей у пациентов детского возраста: повышает у большинства пациентов и без того высокий уровень ситуативной тревоги, вызывает страх неподвижности и невозможности произвольных движений, страх замкнутого пространства, отсутствия свободы, реальное переживание или ожидание боли от воздействия фиксирующей конструкции.

Обычная для детского возраста неспособность контролировать эмоциональное и физическое состояние обусловило довольно распространенное применение анестезиологического сопровождения в лечебной педиатрической практике.

Однако ввиду дополнительной нагрузки на организм и осложнений, связанных с влиянием анестезии на головной мозг, интеллектуальное и эмоциональное состояние и дальнейшее развитие ребенка, необходимы методы психологического сопровождения детей, которые позволят обойтись без анестезиологического пособия при лучевой терапии.

Кроме того, ввиду многоэтапности и длительности стереотаксического облучения пациенты детского возраста нуждаются в психологической поддержке для мотивации и контроля эмоционального состояния. Учитывая нередко возникающие побочные эффекты (утомление, тошнота, головокружение), вызывающие общую усталость, астенизацию и снижение мотивации к продолжению лечения, учитывая также необходимость выполнения других медицинских манипуляций (инъекции, забор крови, прием лекарственных препаратов), которые оказывают влияние как на физическое, так и на психоэмоциональное состояние пациента, необходимость психологического сопровождения становится еще более очевидной.

## ИГРОВАЯ ТЕРАПИЯ

Игра — это не только основной вид деятельности детей, безопасный и эффективный способ развития способностей, формирования навыков в предметно-манипулятивной сфере и сфере общения, но и метод коррекции психоэмоциональных состояний, разрешения разнообразных психологических проблем, совладания с психотравмирующим опытом и негативными эмоциональными переживаниями [2, 8].

Игровая терапия (психотерапия) — это метод психотерапевтического взаимодействия в игре и с использованием игры [4, 5]. Игровая терапия позволяет не только выявить и проанализировать эмоциональные и поведенческие проблемы, которые по разным причинам не может осознать или высказать человек, но и создает благоприятную и безопасную среду для реагирования на беспокоящие эмоциональные переживания. Отсутствие у детей вербальных или понятийных навыков не позволяет в необходимой мере эффективно применять психотерапию по отношению к ним, в отличие от взрослых. Поэтому доступным и эффективным методом влияния на эмоциональное состояние в целях успешного проведения лечебных процедур становится игра [4].

Впервые игротерапию начали использовать в психоанализе. З. Фрейд, описывая детские игры, утверждал, что ребенок превращает в активную игру свои прошлые пассивные переживания. Детский психоаналитик М. Кляйн начала использовать в психоанализе детей игрушки. Это был первый подобный опыт в истории психологии. Позже игротерапию стали широко использовать и в других психологических подходах [1, 3].

На данный момент игротерапию подразделяют на виды:

- по условиям проведения: директивная (направленная: ребенку предлагаются готовые условия и правила игры, а взрослый является ведущим) и недирективная (спонтанный процесс со стороны ребенка, когда взрослому отводится минимальная роль в игре);
- по цели: терапию отреагирования, построения отношений, поведенческую и пр.;
- по количеству участников: индивидуальную и групповую.

Лечебными факторами, используемыми в игровой терапии, являются эмоциональная поддержка, создание эффективной мотивации, положительное подкрепление, отвлечение, убеждение, обучение новым способам поведения, имитационное поведение, помогающее в игровой форме переключиться от реальных или воображаемых страхов к интересующей деятельности [4].

В связи с вышесказанным, учитывая специфические особенности лечения и возрастные особенности детей дошкольного возраста, авторы настоящей работы, сотрудники ООО «ЛДЦ МИБС» (МИБС), разработали и апробировали игру «Полет в космос».

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Апробация проходила в процессе лечения пациентки М., девочки 5 лет.

*Диагноз:* герминативно-клеточная опухоль (опухоль желточного мешка в сочетании с тератомой) III желудочка, состояние после частичного удаления опухоли. Состояние после трех циклов полихимиотерапии по схеме PEI (по протоколу SIOP-GCT-2008). Полный регресс опухоли. *Осложнения:* гипопитуитаризм, медикаментозный синдром Иценко — Кушинга. *Гистологическое исследование:* смешанная герминогенная опухоль (опухоль желточного мешка в сочетании с тератомой), Ki-67 50%.

Девочка больна с февраля 2016 г., когда впервые появились жалобы на головные боли, тошноту, рвоту. Было выполнено дообследование, в результате которого выявлено новообразование передних отделов III желудочка, размерами 30×40 мм. 9 марта 2016 г. выполнено частичное удаление опухоли. При гистологическом исследовании операционного материала установлена смешанная герминогенная опухоль. С апреля по июль 2016 г. проведено 3 цикла полихимиотерапии по схеме PEI по протоколу SIOP-GCT-2008. Лечение осложнилось панцитопенией, инфекционно-токсическим шоком, электролитными нарушениями, судорожной активностью. 7 октября 2016 г. выполнено удаление хронической субдуральной гематомы. В декабре 2016 г. рекомендовано проведение курса локальной дистанционной лучевой терапии на область ложа опухоли. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и всех отделов спинного мозга от 23 января 2017 г. признаков продолженного роста опухоли не выявлено, признаки метастазирования опухоли не определялись. Имели место признаки ненапряженной внутренней гидроцефалии. В период с января по март 2017 г.



Рис. 1. Удостоверение космонавта



Рис. 2. Альбом с наклейками

на аппарате TrueBeam успешно проведен курс из 30 сеансов 3D-конформной дистанционной лучевой терапии на ложе опухоли III желудочка с разовой облучающей дозой 1,8 Гр № 30, суммарной облучающей дозой 54 Гр.

Весь период лучевой терапии проходил с психологическим сопровождением пациентки. До начала лечения был установлен контакт с пациенткой, по данным наблюдения, беседы и психодиагностического исследования девочки, а также клинико-психологического интервью с мамой пациентки было определено ее психоэмоциональное состояние. Все 30 сеансов облучения проходили в режиме игровой терапии «Полет в космос» при психодиагностической оценке актуального психоэмоционального состояния пациентки перед каждой процедурой с помощью проективных методик: цветового теста М. Люшера и теста на эмоциональное состояние.

Лечебный процесс был представлен ребенку как серия самостоятельных космических путешествий. Перед каждым «полетом» «космонавт» проходил «подготовку» (психологическую с целью эмоциональной поддержки, коррекции психоэмоционального состояния и формирования эффективной мотивации и физиологическую) и вместе с психологом проходил на «космодром» (в помещении линейного ускорителя TrueBeam). При входе на «космодром» необходимо было предъявить «удостоверение космонавта» (специально разработанное сотрудниками МИБС, рис. 1) сотруднику, управляющему полетом. После размещения «космонавта» в «космическом корабле» (на роботизированном координатном столе) «космонавт» или его помощники одевали «космический шлем» (стереотаксическую маску, стилизованную под скафандр) и «космонавт отправлялся в космическое путешествие» (проходил сеанс лучевой терапии). На время проведения сеанса лучевой терапии в помещении линейного ускорителя отключалось основное освещение и включался проектор «Звездное небо». Он был установлен таким образом, чтобы пациентка в течение всего сеанса лечения могла наблюдать за создаваемой им картинкой, независимо от положения роботизированного координатного стола. Ориентируясь на психоэмоциональное состояние пациентки и задачи игровой терапии, некоторые сеансы проводили под музыкальное сопровождение с использованием мелодий для релаксации. В течение «космического полета» «космонавт» поддерживал «связь с Землей». По системе громкой связи «космический корабль стартовал» и «космонавту» давались разнообразные исследовательские задания, а также его информировали о приближении завершения «полета» и начале «стыковки с Землей». После завершения каждого сеанса лучевой тера-

пии «космонавт» давал интервью о совершенном «полете», в рамках которого происходила диагностика психоэмоционального состояния и формировалась мотивация на следующий «полет». В качестве положительного подкрепления за «успешно проведенный полет» «космонавт» получал тубик «космического питания» и коллекционные наклейки с любимыми персонажами мультфильмов в специальный альбом, разработанный сотрудниками МИБС, который полностью можно заполнить, только совершив все 30 «полетов» (рис. 2). По окончании всего цикла «полетов» «космонавт» получил диплом об успешном совершении «30 полетов на космодроме МИБС».

По данным наблюдения и беседы с пациенткой, а также клинико-психологического интервью с мамой пациентки до начала лечения были выявлены следующие особенности ребенка: высокая межличностная чувствительность, высокий уровень психоэмоционального напряжения, высокая реактивность, возбудимость, повышенная тревожность, страх перед медицинскими процедурами, повышенная тактильная чувствительность, заниженная самооценка. Несмотря на тяжесть психоэмоционального состояния, активно включившись в игровую ситуацию и игровую терапию, девочка успешно прошла все 30 сеансов лучевого лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание комфортной для пациента среды (особенно в детской онкологии) является очень важным компонентом лечения. Как правило, лучевая терапия выполняется не первым этапом лечебной программы, когда ребенок уже имеет сложный опыт взаимодействия с медицинским персоналом после выполнения хирургического вмешательства и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Создание индивидуальной психологической атмосферы, превращение сложной и длительной (в среднем 6 нед.) радиотерапии в игру позволяет завоевать доверие ребенка и избежать многократной медикаментозной седации или многокомпонентной анестезии. Несомненно, игровая терапия требует большой вовлеченности и психолога, и лечащих врачей, и физиков, и операторов линейного ускорителя, увеличивая затраты времени на каждый сеанс облучения, однако плюсы такого подхода, на наш взгляд, очевидны. Основываясь на описанном положительном опыте, мы рекомендуем максимально широко внедрять в клиническую практику различные техники игровой терапии.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т.ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т.ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

*Заключение и/или выводы* работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

**Статью из журнала следует оформлять по образцу:**

Фамилия, инициалы автора. Название статьи//Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title//Journal Title. 2007. Vol. 5 (7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т.п., то они следуют после года издания. В конце описания — диапазон страниц.

**Вид документа** (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т.п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

**Электронные публикации**, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

**Например:**

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates// Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

**Например:**

Белocus Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс]//Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: [http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5\\_3\\_1.htm](http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm) (дата обращения: 15.12.2007).

**Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

**Рисунки** должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла \*.tif, \*.jpg, \*.png, \*.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

**Диаграммы и графики** должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопроводить краткой подрисунковой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!