

T. 4 | № 3-4 2021

СА

A Cancer Journal for Clinicians

Русское издание

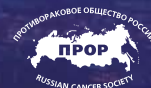


WILEY

18-19 ФЕВРАЛЯ 2022

ONLINE

Организаторы:



ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

«РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, СКРИНИНГ И ЛЕЧЕНИЕ»

Уважаемые коллеги!

18-19 февраля приглашаем Вас принять участие в научно-образовательном курсе «Рак молочной железы: эпидемиология, профилактика, скрининг и лечение» Центрально- и Восточно-Европейской Школы онкологии (ЦВЕШО)

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В РАМКАХ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ ШКОЛЫ

- Эпидемиология
- Профилактика
- Скрининг
- Геномные маркеры
- Хирургическое лечение
- Таргетная терапия
- Иммунотерапия
- Радиационная терапия

Регистрация на мероприятие ведется на сайте Противоракового общества России – reg.pror.ru/login
Для подключения к онлайн-трансляции необходимо зарегистрироваться на сайте общества или войти под своей учетной записью

Мероприятие подано на аккредитацию в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО

Аккредитуемые специальности: маммология, аллергология и иммунология, вирусология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная генетика, онкология, организация здравоохранения и общественное здоровье, радиология, радиотерапия, хирургия, эпидемиология.



По вопросам участия в мероприятии обращайтесь к сотрудникам Противоракового общества России
Тел.: +7 (499) 324-18-24, +7 (926) 181-67-03
E-mail: info@pror.ru

СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ И НОВОСТЯМИ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.PROR.RU



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 4 | № 3–4 2021

Издается Противораковым обществом России



EDITORIAL BOARD AND STAFF

EDITOR-IN-CHIEF

William G. Cance, MD

EDITOR

Ted Gansler, MD, MBA, MPH
American Cancer Society

ASSOCIATE EDITORS

Durado Brooks, MD, MPH
American Cancer Society

Keith A. Delman, MD, FACS
Winship Cancer Institute
of Emory University

Senior Director, Journals and Books Publishing

Esmeralda Galán Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Publisher

Shawn Morton
Wiley

Senior Production Editor

Rich Nagurka
Wiley

Director of Media Relations

David Sampson
American Cancer Society

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Walter J. Curran, Jr., MD
Winship Cancer Institute of Emory University

Gini Fleming, MD
University of Chicago Medicine

Susan Gapstur, MPH, PhD
American Cancer Society

Frederick L. Greene, MD
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD
Duke University School of Medicine

William K. Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

Nancy D. Perrier, MD, FACS
UT MD Anderson Cancer Center

William Phelps, PhD
American Cancer Society

Charles R. Thomas, Jr., MD
Oregon Health and Science University

Andrew J. Vickers, PhD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

EDITORIAL ADVISOR CHINESE EDITION

Zhiyuan Zheng, PhD
American Cancer Society

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Г. Заридзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.Ф. Мукерия

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Н.И. Короткова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.В. Артамонова

З.Г. Кадагидзе

Л.И. Короленкова

Н.Е. Кушлинский

Д.Р. Насхлеташвили

Е.А. Османов

Е.Б. Прохорчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.М. Беляев

Б.И. Долгушин

Е.Н. Имянитов

А.Д. Каприн

П.В. Кононец

В.Б. Матвеев

А.А. Мещеряков

В.Г. Поляков

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Предпечатная подготовка

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 4 | № 3–4 2021

- 3 Показатели скрининга рака вернулись к прежнему уровню после резкого падения, вызванного пандемией
Майк Филлон
- 6 Отказ от завтрака – неверное решение для онкологических больных
Майк Филлон
- 9 Интервальное голодание в профилактике и лечении рака
Кэтрин К. Клифтон, MD; Синтия Х. Ма, MD, PhD; Луиджи Фонтана, MD, PhD, FRACP;
Линдси Л. Петерсон, MD, MSCR
- 32 Последние достижения в лечении рака у детей
Эрин Батлер, MD; Кэтлин Людвиг, MD; Холли Л. Пасента, MD; Лора Дж. Клессе, MD, PhD;
Таня Уотт, MD; Теодор У. Лэтч, MD
- 51 Токсические эффекты лучевой терапии: этиология, лечение и профилактика
Кайл Ванг, MD; Джоэл Э. Теппер, MD
- 72 Антибиотикорезистентность у онкологических больных: новые вызовы и пути решения
Амила К. Нанаяккара, PhD; Хелен У. Буше, MD; Вэнс Дж. Фаулер-мл., MD, MHS3;
Аманда Джекес; Кевин Ауттерсон, JD, LL.M.; Дэвид Э. Гринберг, MD
- 90 Виртуальные занятия физкультурой могут помочь онкологическим больным
Майк Филлон
- 92 Трансплантаты фекальной микробиоты могут помочь преодолеть резистентность меланомы к иммунотерапии

Показатели скрининга рака вернулись к прежнему уровню после резкого падения, вызванного пандемией

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2021; 71(5):366–368 © 2020 American Cancer Society

Мы должны подчеркнуть, что нерегулярное прохождение скрининговых процедур может привести к упущенным возможностям диагностики рака на ранней, локализованной стадии. Регулярный скрининг важен, и, если кратковременная отсрочка еще допустима, длительная является неприемлемой.

Доктор Роберт Смит

В начале пандемии COVID-19 в целях минимизации распространения вируса в лечебных учреждениях и сосредоточения ресурсов на лечении инфицированных пациентов все несрочные медицинские процедуры, включая скрининговые онкологические тесты, были временно отодвинуты. В результате число выполненных скрининговых тестов, таких как колоноскопия и маммография, резко снизилось. Пока нам неизвестен истинный масштаб этого процесса; мы также не знаем, насколько он повлияет на соблюдение клинических рекомендаций по скринингу после окончания пандемии.

По данным нового исследования, опубликованного в *Journal of General Internal Medicine* (2021;36:1829–31. Doi: 10.1007/s11606-021-06660-5), число скрининговых тестов постепенно восстанавливается, приближаясь к допандемическому уровню. По мнению авторов исследования, эти результаты говорят о том, что системы здравоохранения оказались способны «перегруппировать ресурсы и пересмотреть протоколы за относительно короткое время».

«Насколько мне известно, наше исследование было первым, которое зафиксировало значительный рост числа скрининговых тестов на рак молочной железы и колоректальный рак», – говорит ведущий автор исследования Райан К. МакБейн, представитель корпорации RAND в Бостоне (штат Массачусетс). Доктор МакБейн считает это ключевым выводом, поскольку в начале пандемии существовало беспокойство по поводу резкого снижения числа скрининговых процедур. В цели исследования, однако, не входила оценка влияния перерывов в скрининговых тестах на онкологическую заболеваемость и смертность в долгосрочной перспективе.

Детали исследования

Исследователи проанализировали еженедельные данные о числе страховых возмещений за медицинские услуги по всем 50 штатам за период с 15 января по 31 июля 2020 г., используя базу данных компании Castlight Health. «Мы собрали информацию о страховых выплатах частными компаниями на всей территории США за 6,5 мес., – говорит доктор МакБейн. – Это позволило нам изучить данный интервал в 2020 г. непосредственно перед пандемией (январь – февраль), сразу после ее начала (март – апрель) и на протяжении конца весны и лета (май – июль)».

Выборка исследования включала лиц от 46 до 64 лет. Исследователи подсчитали число лиц, прошедших онкологический скрининг, приходящееся на 10 тыс. американцев, застрахованных частными компаниями. Пациенты были сгруппированы по половой принадлежности и раз-

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Анализ страховых возмещений, выплаченных частными страховыми компаниями до и во время пандемии COVID-19, показал, что после резкого спада частоты проведения маммографии и колоноскопии, эти 2 скрининговых теста практически вернулись к допандемическим показателям в течение нескольких месяцев.
- Хотя кратковременная отсрочка скринингового теста из-за пандемии допустима, длительная отсрочка неприемлема.

делены на 2 возрастные группы: 46–59 лет и 60–64 года. Используя данные переписи населения США и USAFacts (некоммерческая организация и сайт), они также связали страховые выплаты с демографическими характеристиками на уровне округов, чтобы определить еженедельное число случаев коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) на 10 тыс. человек. Исследователи оценили изменения в показателях скрининга после 13 марта 2020 г. (официальной даты введения режима чрезвычайной ситуации в стране) по сравнению с предшествующими неделями.

Результаты исследования

До 13 марта 2020 г. средний еженедельный показатель маммографических скрининговых исследований составлял среди женщин 87,8 на 10 тыс. обладательниц частной медицинской страховки. В апреле это число сократилось на 96% – до 6,9 на 10 тыс. застрахованных. К кон-

цу июля, однако, этот показатель вырос до 88,2 процедур на 10 тыс. женщин, имеющих страховку.

Число колоноскопий на 10 тыс. застрахованных лиц сократилось за тот же период на 95 %: с 15,1 в марте до 0,9 в апреле. К концу июля этот показатель составил 12,6 на 10 тыс. застрахованных.

Исследователи обнаружили самое резкое снижение в округах с высоким доходом, по сравнению с менее богатыми округами (это отчасти объясняется тем, что до пандемии эти округа имели более высокий показатель проведенных колоноскопий). Они не выявили каких-либо заметных демографических различий в отношении маммографии.

Интерпретация результатов исследования

Доктор МакБейн полагает, что это исследование важно по 2 причинам: «Во-первых, оно позволяет численно оценить величину и длительность спада показателей скрининга 2 основных видов рака, что дает возможность организаторам здравоохранения увидеть полную картину проблемы».

Во-вторых, исследование установило, что системы здравоохранения быстро и соответствующим образом отреагировали на происходящие изменения: «Это подчеркивает успешность и устойчивость систем здравоохранения на всей территории страны, которые смогли адаптировать протоколы и перестроиться, чтобы продолжить предоставление населению важных скрининговых процедур, направленных на профилактику рака, ведущей причины заболеваемости и смертности в США».

Доктор МакБейн считает это основным выводом своего исследования: «Ценные уроки, которые мы можем извлечь из этой пандемии, заключаются в приобретении системой здравоохранения

опыта адаптации к нестандартным ситуациям в будущем, чтобы обеспечить пациентов, имеющих высокий риск развития рака, всеми надлежащими исследованиями и процедурами в необходимом объеме».

Роберт Смит, старший вице-президент Американского противоракового общества, ответственный за программу скрининга, говорит, что важной частью исследования явился широкий охват населения, поскольку в нем использовалась информация о страховых возмещениях из базы данных, в которую были включены почти 7 млн взрослых американцев, имеющих частную медицинскую страховку, из всех 50 штатов.

Он также предупреждает: «Сейчас в нашем распоряжении еще в течение года или более не будет данных федеральных популяционных обзоров, включающих вопросы о скрининге на рак молочной железы или колоректальный рак, а значит, это очень своевременное использование масштабных данных для того, чтобы ответить на вопросы, на которые легче было бы ответить в странах с едиными национальными системами здравоохранения и централизованным сбором данных». Доктор Смит отмечает: «Собранные данные касаются только лиц с частной медицинской страховкой и не дают представления о снижении числа скрининговых тестов среди лиц старше 65 лет, застрахованных по программе Medicare, среди которых онкологическая заболеваемость достаточно высока. Восстановились ли в этой группе показатели скрининга так же быстро, как среди более молодых людей? Чтобы ответить на этот вопрос, нам придется подождать новых данных. Также нам придется ждать данных о том, пользовались ли лица, имеющие частную страховку или полис Medicare, возможностью прохождения скрининга на колоректальный рак на дому».

Тем не менее, по мнению доктора Смита, данные о страховых возмещениях позволяют оценить эффект временной при-

остановки работы скрининговых служб в период пандемии, а также снижения и восстановления показателей скрининга как в целом, так и с учетом таких параметров, как расовая/этническая принадлежность, доход, проживание в сельской местности и др.: «Таким образом, мы можем определить влияние этих факторов на показатели скрининга в начале пандемии, когда больничные системы предпринимали шаги, чтобы перепрофилировать больницы под лечение растущего числа пациентов с COVID-19 и минимизировать риск заражения, приостановив регулярные скрининговые процедуры, и впоследствии, когда скрининг возобновился. Раньше высказывались только предположения о том, как скоро показатели скрининга вернутся на прежний уровень. Авторы исследования показали, что это уже произошло».

Доктор Смит отмечает: «Эти данные подтверждают более ранние сообщения о том, что показатели скрининга стремительно рухнули – именно рухнули, когда скрининговые службы приостановили работу. Однако можно было бы ожидать, что текущие цифры будут выше с учетом ликвидации отставания от графика. В некоторых категориальных квартилях эти показатели действительно выше, хотя и незначительно, но в некоторых ниже. Это означает, что медицинские учреждения работают в прежнем объеме, однако пропустившие скрининг пациенты перенесли его на другое время, многие не сделали этого, а некоторые из тех, кто должен пройти плановую процедуру, могут не решиться отказаться от социального дистанцирования».

«Мы слышали, что многие лечебные учреждения делают все возможное, чтобы убедить пациентов, что они приняли необходимые меры для обеспечения безопасности, и что прохождение скрининга не повысит риск заражения вирусом, – говорит доктор Смит. – Важно, чтобы сами пациенты были уверены, что учреждение, которому они доверяли раньше, по-прежнему безопасно».

«Даже во время всплесков заболеваемости коронавирусом, которые случались с прошлого лета, мы слышали, что системы здравоохранения не приостанавливали скрининг, и это является хорошей новостью, – добавляет доктор Смит. – В свое время мы сделали ошибку, когда объявили, что скрининг на рак является несрочной, необязательной медицинской услугой».

По словам доктора Смита, нам не избежать пандемий в будущем, и возможны

ситуации, когда возникнет необходимость вновь приостановить скрининг. «Взрослые пациенты должны знать, что скрининг является важной медицинской процедурой и что, во-первых, есть возможность пройти скрининг на колоректальный рак, не выходя из дома во время карантина, а во-вторых, что, когда скрининг возобновится, у них будет возможность пройти плановую процедуру в возможно более короткие сроки. Мы должны подчеркнуть, что нерегулярное прохождение скрининговых процедур может

привести к упущенным возможностям диагностики рака на ранней, локализованной стадии. Регулярный скрининг важен, и если кратковременная отсрочка еще допустима, то длительная неприемлема», – убежден доктор Смит.

doi: 10.3322 / caac. 21625

Отказ от завтрака – неверное решение для онкологических больных

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2021;71(5):363–365 © 2020 American Cancer Society

Уже давно известно, что завтрак положительным образом влияет на общее состояния здоровья. Согласно данным недавно опубликованной статьи в журнале *Cancer Causes & Control* (2021;32:505–513. doi:10.1007/s10552-21-01401-9), завтрак также может играть важную роль в профилактике рака.

«Наше исследование было первым в США, в котором подобная связь изучалась у взрослых людей», – говорит ведущий автор исследования доктор Дьюк Аппиа, PhD, MPH, ассистент профессора Отдела общественного здоровья Центра наук о здоровье Техасского технологического университета в Лаббоке (штат Техас).

Доктор Аппиа отмечает, что многочисленные исследования подтверждают связь отказа от завтрака с кардиометаболическим синдромом: «Несмотря на потенциальную роль пищевых привычек в развитии рака, исследования связи между моделями пищевого поведения, в частности привычкой не завтракать, и смертностью от рака ограничены».

Детали исследования

Исследователи использовали данные Национального опроса здоровья и питания населения (National Health and Nutrition Survey, NHANES), общенациональной программы, включающей опросы и медицинские осмотры, проводимые Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention). В своем анализе они сфокусировали внимание на лицах от 40 лет и старше, которые в 1988–1994 гг. принимали участие в опросе (NHANES III). Исследователи выбрали этот временной промежуток, поскольку именно тогда в интервью был включен вопрос о завтраке, что позволило обеспечить длительный период наблюдения для изучения причин смертности от рака.

В опросах NHANES III использовались анкеты, которые включали следующую информацию: возраст, пол, расовая/этническая принадлежность, образование, семейное положение, доход семьи, статус курения и уровень физической активности. Участники классифицировались по принадлежности к следующим этни-

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В проведенном исследовании участники, которые часто пропускали завтрак, имели более высокий риск смерти от рака и смерти от любых причин, чем те, кто регулярно завтракал.
- Утренний прием здоровой пищи помогает следовать рекомендациям Американского противоракового общества по питанию и физической активности с целью профилактики рака.
- Поскольку регулярный завтрак связан с другими здоровыми привычками, требуется больше исследований для оценки причинно-следственной связи между завтраком и смертностью от рака.

ческим группам: белые нелатиноамериканцы, темнокожие нелатиноамериканцы, американцы мексиканского происхождения и др. Социальноэкономический статус участников определялся по уровню образования и соотношению дохода семьи и уровня бедности согласно стандартам, установленным Бюро переписи населения США. Отношение менее 1,3 указывало на низкий доход.

Уровень физической активности был разделен на 3 категории, сидячий образ жизни соответствовал низшей из них. Отмечались показатели артериального давления, а также прием антигипертензивных препаратов; у участников брали образцы крови натощак. Если в анамнезе имелся диагноз «диабет», указывались назначенные антидиабетические препараты. У всех измерялся рост, вес, окружность талии и вычислялся индекс массы тела. Мужчины с окружностью талии более 102 см и женщины с окруж-



Фото предоставлено: Getty Images/iStockphoto

ностью талии более 88 см считались имеющими центральное/абдоминальное ожирение.

После исключения по ряду причин некоторых участников, данные которых, по мнению доктора Аппиа и его коллег, могли исказить результаты, они сосредоточили внимание на 7007 участниках (первоначально группа включала 9737 человек). Средний возраст обследуемых равнялся 55,4 года. Более половины (54,4 %) составили женщины и 79 % – белые нелатиноамериканского происхождения.

Информация о пищевых привычках, в частности ответ на вопрос «Как часто вы завтракаете?», записывалась со слов участников в процессе опроса.

По частоте приема завтрака пациенты были разделены на 3 группы:

- 1) каждый день (61 % участников),
- 2) только несколько раз в неделю (23 % участников),
- 3) редко или никогда (16 % участников).

Доктор Аппиа и его коллеги также отмечали, что именно каждый участник употреблял в пищу в день, предшествующий опросу, а затем использовали эту информацию для создания индекса здорового питания в соответствии с рекомендациями Министерства сельского хозяйства США. Питание оценивалось по 100-балльной шкале, где показатель «100» соответствовал наиболее здоровому рациону. Также рассчитывалось общее количество потребляемых калорий участниками.

Случаи смерти, которые произошли от начала исследования до 31 декабря 2015 г., были установлены на основе вероятностного совпадения личных данных участников с данными Национального индекса смертности (National Death Index) Центров по контролю и профилактике заболеваний. Для установления причин смерти использовалась Международная классификация болезней 10-го пересмотра (International Classification

of Diseases, Tenth Revision). Для целей исследования интересующие причины смерти были классифицированы как «смерть от любых причин» и «смерть от рака».

Результаты исследования

Доктор Аппиа и его коллеги установили, что по сравнению с группой участников, которые завтракали ежедневно, участники, которые завтракали редко, были моложе, в основном это были темнокожие нелатиноамериканцы, курильщики, люди с ожирением, физически неактивные и с более высоким уровнем содержания холестерина в крови.

Общее потребление калорий было сходным в группах участников, завтракавших ежедневно и завтракавших редко, однако во 2-й группе источником калорий чаще были вредные жиры и реже – белки и углеводы. Участники, которые завтракали редко, также имели более низкие показатели качества рациона питания.

По данным исследования, за период наблюдения (медиана 22,2 года) умерли 3573 участника, при этом в 795 случаях причиной смерти был рак. Мультивариантный анализ с учетом социально-демографических факторов, курения, физической активности, индекса массы тела, гипертензии, диабета, уровня холестерина, общего количества потребляемых калорий и качества рациона питания, показал, что участники, которые завтракали редко, имели более высокий риск смерти как от рака (отношение рисков (ОР) 1,52; доверительный интервал (ДИ) 1,06–2,18), так и от любых причин (ОР 1,69; ДИ 1,42–2,02), по сравнению с теми, кто завтракал ежедневно.

Интерпретация результатов исследования

Доктор Аппиа полагает, что выводы, к которым пришла его исследовательская группа, будут иметь важное значение для клинической практики и общественного здоровья в целом: «За последние 50 лет

доля американцев, которые игнорируют завтрак, значительно выросла во всех возрастных группах, и почти четверть взрослых жителей США сообщают, что они регулярно пропускают завтрак. Изменение модели пищевого поведения у взрослых людей, которые отказываются от завтрака, представляет собой еще один низкочастотный способ профилактики рака и повышения качества жизни американцев».

Доктор Аппиа отмечает, что в некоторых исследованиях сообщается, что кратковременное воздержание от пищи увеличивает эффективность и переносимость противоопухолевой терапии и что кратковременный отказ от завтрака часто предусмотрен различными режимами с периодическим голоданием, следовательно, «понимание того, как различные диеты и пищевые привычки, предусматривающие отказ от завтрака, влияют на исход онкологических заболеваний, поможет выбрать именно те режимы, которые будут способствовать профилактике рака».

Марджи МакКаллоу, одна из ведущих научных исследователей и руководителей эпидемиологических исследований Американского противоракового общества, отмечает возросший интерес к возможной роли времени приема пищи (включая отказ от завтрака) в процессах метаболизма, набора веса и состояния здоровья в целом. По ее мнению, «сегодня большинство исследований ограничены экспериментами на животных; отчасти это объясняется трудностью оценки пищевых привычек в крупных проспективных эпидемиологических исследованиях».

По словам доктора МакКаллоу, необходимо больше исследований, прежде чем мы сможем утверждать, что регулярный завтрак снижает риск смерти от рака и других причин. «Например, люди, которые пропускают завтрак, могут быть склонны к другим нездоровым привычкам. Хотя исследователи сделали правки на важные аспекты образа жизни, которые могут быть связаны с отказом

от завтрака, какие-то другие неучтенные факторы, возможно, также играют свою роль. Чтобы лучше понять эту связь, необходимо больше исследований. В то же время здоровый завтрак помогает удовлетворять пищевые потребности и поддерживать вес. Поскольку это было первое исследование такого рода, его результаты нуждаются в воспроизведении».

«Еще нет окончательного мнения по поводу влияния времени и частоты принятия

пищи, а также периодического голодания на развитие заболеваний, в частности рака, – говорит доктор МакКаллоу. – Пока мы не найдем ответа на этот вопрос, люди без онкологических заболеваний и онкологические больные должны настолько это возможно придерживаться рекомендаций, данных в Клиническом руководстве по питанию и физической активности для профилактики рака Американского противоракового общества. Это руководство рекомендует включать

в рацион разнообразные овощи и фрукты, цельные злаки и ограничивать потребление красного и переработанного мяса, а также сладких напитков и полуфабрикатов. Здоровый завтрак как раз и поможет следовать этим рекомендациям».

doi: 10.3322/caac.21691

Интервальное голодание в профилактике и лечении рака

Кэтрин К. Клифтон, MD¹; Синтия Х. Ма, MD, PhD¹; Луиджи Фонтана, MD, PhD, FRACP^{2, 3, 4};
Линдси Л. Петерсон, MD, MSCR¹

¹Отделение химиотерапии, Медицинская школа Университета Вашингтона

в Сент-Луисе, Сент-Луис, Миссури;

²Центр Чарльза Перкинса, факультет медицины и здоровья Сиднейского университета, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия;

³Отделение эндокринологии, Королевская больница им. принца Альфреда, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия;

⁴Отделение клинических и экспериментальных наук, Университет Брешии, Брешиа, Италия

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2021;71(6):527-546.

© 2020 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21694.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. Длительная рестрикция калорий (РК) продемонстрировала выраженный противоопухолевый эффект в доклинических и клинических исследованиях, однако подобному режиму не всегда удается следовать. В качестве альтернативы РК было предложено интервальное голодание (ИГ), интерес к которому растет как в медицинском сообществе, так и в обществе в целом, поскольку исследования (в основном эксперименты на животных) продемонстрировали обнадеживающие результаты. По данным опроса, проведенного Фондом Международного совета по информации о продуктах питания (International Food Information Council Foundation), за последний год ИГ стало самой популярной диетой, и онкологические больные все чаще обращаются к врачам с вопросами о его пользе в профилактике и лечении рака. Однако, как видно из этого обзора, результаты исследований ИГ на грызунах являются противоречивыми и свидетельствуют о том, что при определенных онкологических заболеваниях ИГ может нанести вред. Влияние ИГ на заболеваемость раком у людей, а также на прогноз заболевания пока неясно из-за недостаточного количества высококачественных рандомизированных клинических исследований. Предварительные исследования подтверждают, что длительное голодание является безопасным для некоторых онкологических больных и может снизить токсические эффекты химиотерапии, а также рост опухоли. Однако, поскольку требуется больше исследований для выяснения потенциальных рисков и пользы голодания для онкологических больных, авторы не рекомендуют пациентам, проходящим активную противоопухолевую терапию, использовать ИГ, если это не является компонентом клинических исследований. ИГ может рассматриваться у взрослых людей в качестве меры для снижения веса с целью профилактики рака, однако неизвестно, может ли ИГ само по себе повлиять на метаболические и молекулярные процессы канцерогенеза. CA Cancer J Clin 2021;71(6):527-546. © 2021 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

Ключевые слова: рестрикция калорий, голодание, ожирение, новообразования

Введение

Несмотря на значительные достижения в области онкологии, рак остается второй ведущей причиной заболеваемости и смертности в США,¹ и, по оценкам, только в 2021 г. его жертвами стали 608 570 американцев.² Следует ожидать, что

по мере старения населения онкологическая заболеваемость будет расти. Сейчас риск развития рака в течение жизни составляет 40,14 % для мужчин и 38,70 % для женщин,³ и число жителей США, перенесших онкологические заболевания, по прогнозам, к 2030 г. достигнет 22 млн человек.⁴ Более того, даже при значительном улучшении общей 5-летней выживаемости повреждения на клеточном и органном уровне после химио- и лучевой терапии часто приводят к снижению качества жизни пациентов, перенесших рак, вызывая такие остаточные физические симптомы, как нейропатия, утомляемость, когнитивные проблемы и боль.⁵ Эти физические и психосоциальные симптомы могут сохраняться дольше 5 лет,⁶ и бывшие пациенты часто сообщают о проблемах даже спустя 10 лет после окончания лечения.⁷ Кроме того, примерно у 8 % развивается вторичный рак, и у половины из этих больных высока вероятность смерти от вторичного рака.^{8,9}

К счастью, изучение монозиготных близнецов свидетельствует о том, что наследственные факторы вносят незначительный вклад в риск развития большинства опухолей и что гораздо более важную роль играют внешние факторы.¹⁰ В частности, по оценкам, около 42 % всех случаев рака и 45 % всех онкологических смертей обусловлены модифицируемыми факторами риска, которые включают курение, отсутствие физической активности, ожирение и такие факторы питания, как употребление большого количества полуфабрикатов, красного и переработанного мяса, недостаточное употребление растительной пищи, богатой пищевыми волокнами, антиоксидантами, витаминами и другими биоактивными веществами.¹¹ Например, избыточная масса тела и ожирение ассоциируются с повышенным риском развития по крайней мере 13 типов рака,¹² а избыток жировой ткани на момент постановки онкологического диагноза в большинстве случаев ухудшает прогноз.¹³ Таким образом, существует возможность для профилактики рака и улучшения клинических исходов за счет здорового образа жизни.

Рестрикция калорий (РК) без недоедания на сегодня остается наиболее эффективным вмешательством, способным предотвратить рак у грызунов и обезьян, а у людей оно способствует развитию антиканцерогенной адаптации, например, снижению выработки факторов роста, воспалительных цитокинов и анаболических гормонов, а также

уменьшению оксидативного стресса и повреждения ДНК, вызываемого свободными радикалами.¹⁴ Несмотря на обширную литературу, посвященную механизмам действия и роли РК, ее клиническое применение остается ограниченным из-за трудностей, связанных с ее длительным поддержанием. Интервальное голодание (ИГ) (intermittent fasting) становится все более популярной альтернативой ежедневному ограничению калорий и является наиболее часто упоминаемой в 2020 г. диетой среди американцев в возрасте от 18 до 80 лет, согласно обзору Международного совета по информации о продуктах питания (International Food Information Council).¹⁵ ИГ применяется в различных формах, включая голодание в течение 24 ч через день, в течение 2 дней (не подряд) в неделю или в виде ограничения промежутка времени для приема пищи (time-restricted feeding) (табл. 1). В этом обзоре мы анализируем данные по различным формам голодания у грызунов и человека, уделяя особое внимание механизмам биологической адаптации, которые могут снизить заболеваемость раком и улучшить клинические исходы. Мы также освещаем новые научные тенденции, касающиеся роли пролонгированного голодания и диет, имитирующих голодание (fasting-mimicking diet), в качестве потенциального вспомогательного метода для пациентов, проходящих химиотерапию.

Лишний вес, ожирение, риск развития рака и прогноз заболевания

Когортные исследования установили выраженную связь между избыточной массой тела и многими типами злокачественных опухолей, включая постменопаузальный рак молочной железы (РМЖ), рак эндометрия, яичников, печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, кардиального отдела, щитовидной железы, желудка, аденокарциному пищевода, колоректальный рак, почечноклеточный рак, менингиому и множественную миелому.¹² Накопленные данные также свидетельствуют о том, что ожирение ассоциируется с риском прогрессирования и смертностью; особенно это касается РМЖ, рака предстательной железы и толстой кишки.^{13, 16–20} Более того, пациенты, прошедшие лечение от рака, имеют повышенный риск ожирения,²¹ скорее всего из-за комбинации ряда факторов, включая использование химиотерапии, стероидов и гормональной терапии, которые могут ускорить набор веса.²² Хотя

Таблица 1. Ключевые определения

Интервальное голодание (ИГ) Эпизодические периоды употребления небольшого или нулевого числа калорий
Ограничение времени для употребления пищи (ОВП) Вид интервального голодания, разрешающий употребление пищи только в определенное «временное» окно, обычно длительностью от 4 до 12 ч ежедневно
Пролонгированное голодание Периодическое голодание длительностью более 24 ч
Диета, имитирующая голодание (ДИГ) Общий термин для низкокалорийной диеты, бедной белками и углеводами, но с высоким содержанием ненасыщенных жиров, обеспечивающих от 10 до 50 % калорийности обычного произвольного рациона

парадокс ожирения относится к исследованиям, продемонстрировавшим, что ожирение ассоциируется с улучшением показателей общей выживаемости, этот парадокс, вероятно, является следствием методологических недостатков этих исследований, например, использования индекса массы тела (ИМТ) в качестве показателя ожирения, что искажает результаты и меняет местами причину и следствие.^{23–26} Однако есть публикации, в которых приводят биологические объяснения улучшения выживаемости среди тучных пациентов с почечноклеточным раком.^{13, 27, 28} В этих исследованиях авторы установили, что пациенты с почечноклеточным раком и ожирением имели более длительную общую выживаемость, чем пациенты с нормальным весом. Одна из гипотез, основанная на различиях в транскриптомных сигнатурах первичной опухоли и окружающей опухоль жировой ткани, состоит в том, что усиленный ангиогенез в опухоли и усиленное воспаление в окружающей почку белой жировой ткани тучных пациентов дают преимущество в выживаемости. Еще одно исследование установило, что околопочечная жировая ткань содержит большое количество активированных иммунных клеток.²⁸

Механизмы, за счет которых избыток жировой ткани может оказывать влияние на риск развития рака и прогноз заболевания, являются комплексными и не до конца понятными. Хроническое воспаление, инсулинорезистентность и нарушение метаболизма половых гормонов, по-видимому, являются ключевыми факторами.²⁹ Набор веса приводит к гипертрофии жировой ткани и иммунной инфильтрации, повышенной выработке и снижению клиренсу свободных жирных кислот,³⁰ а также к изменениям в провоспалительных цитокинах и адипокиновом сигналинге, что вызывает системную инсулинорезистентность.³¹ Было предложено несколько механизмов, объясняющих связь между нарушением регуляции инсулина и раком. Например, компенсаторная гиперинсулинемия стимулирует клеточную пролиферацию и защищает мутантные клетки от апоптоза благодаря активации сигнального пути PI3K/AKT и, таким образом, ассоциируется с повышенным риском рецидива опухоли и смерти.^{33–35} Инсулинорезистентность также повышает уровни биодоступных половых гормонов и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) за счет снижения выработки печенью SHBG (глобулина, связывающего половые гормоны),^{36, 37} IGF-связывающего белка 1 (IGFBP-1) и IGFBP-2.³⁸ Помимо этого избыток жировой ткани способствует повышению уровней циркулирующих эстрогенов за счет усиленной экспрессии ароматазы.³⁹ Изменение концентраций в плазме эстрогенов и андроген-связанных гормонов и IGF-1 ассоциируется с риском развития РМЖ, рака эндометрия, предстательной железы и толстой кишки.^{40–43} В доклинических моделях повышенные уровни эстрогена, тестостерона и IGF-1 стимулируют онкогенез, вызывая генетическую нестабильность, повреждение ДНК свободными радикалами и нарушение ответной репарации ДНК.^{44, 45} Кроме того, системное воспаление не только способствует развитию рака,⁴⁶

но и ограничивает противоопухолевый ответ за счет нарушения регуляции естественных киллеров (natural killer cells, НК-клетки, естественных киллеров и стромальных лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль).^{47, 48}

У пациентов, страдающих ожирением, не только менее благоприятный прогноз онкологического заболевания, но и повышенный риск развития диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней печени и почек, а также других патологий, связанных с ожирением.^{49–51} Следовательно, для улучшения онкологической помощи необходимы не только новые методы терапии, но и разъяснение и донесение до пациента роли питания, физической активности и контроля веса в профилактике и лечении рака.

Питание и прогноз онкологических заболеваний: рандомизированные клинические исследования

Вопрос о том, может ли потеря веса без значительных изменений рациона питания быть причиной снижения риска развития рака и улучшения прогноза заболевания, продолжает оставаться важным, но пока не получившим однозначного ответа. Большая часть данных, касающихся рациона питания и онкологической выживаемости, получена в исследованиях РМЖ, хотя есть также данные по колоректальному и другим типам рака. Исследование модификации рациона питания, проведенное в рамках Инициативы по охране женского здоровья (Women's Health Initiative Dietary Modification Trial), рандомизировало 48 835 женщин в постменопаузе в 2 группы: контрольную (обычный американский рацион) и экспериментальную, получавшую диету с низким содержанием жиров, богатую фруктами и овощами. В экспериментальной группе была зафиксирована небольшая, но стабильная потеря веса (3 %).⁵² Хотя в этой группе не было отмечено снижения риска развития РМЖ или колоректального рака, последующий анализ установил, что смертность от РМЖ была значительно ниже среди женщин, у которых РМЖ был диагностирован после рандомизации в экспериментальную группу, по сравнению с участницами контрольной группы (отношение рисков (ОР) 0,78; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,94; $P=0,01$); результаты не изменились и после корректировки с учетом потери веса.⁵² Аналогичные данные получены в Исследовании питания женщин (Women's Intervention Nutrition Study) с участием пациенток, прошедших лечение от РМЖ на ранних стадиях: диета с низким содержанием жиров привела к небольшой, но значимой потере веса (2,7 кг) и увеличению безрецидивной выживаемости на 24 %.^{53, 54} В то же время в Исследовании здорового питания и образа жизни женщин (Women's Healthy Eating and Living) низкокалорийная диета с высоким содержанием овощей и низким содержанием жиров не привела к каким-либо различиям в весе или клинических исходах у пациенток с РМЖ на ранних стадиях.⁵⁵ Данные этих крупных рандомизированных исследований послужили основанием для формирования гипотезы о том, что для улучшения исходов РМЖ необходим отрицательный энергетический баланс.

Продолжающееся Исследование по снижению веса при раке молочной железы (Breast Cancer Weight Loss Study, номер идентификатора в ClinicalTrials.gov (NCT): NCT02750826) поможет определить, улучшит ли прогноз заболевания снижение веса после лечения РМЖ. Однако остаются вопросы о том, повлияют ли такие изменения на эффективность лечения в случае, если они будут предшествовать ему, и сможет ли модификация макро- и микронутриентного состава рациона усилить влияние потери веса на прогноз не только для РМЖ, но и для многих других распространенных типов рака.

Рестрикция калорий и профилактика рака

Постоянная ежедневная РК обладает мощным протективным эффектом в отношении спонтанных и химически индуцированных опухолей у лабораторных животных.⁵⁶ Этот эффект был впервые замечен в 1942 г. А. Танненбаумом, который продемонстрировал, что РК заметно снижала риск развития опухолей молочной железы у грызунов.⁵⁷ Как было опубликовано в других источниках,¹⁴ этот эксперимент многократно воспроизводился в сотнях исследований опухолей различных локализаций, включая лимфомы, РМЖ и рак кожи.^{58–61} Ксенотрансплантаты опухолей у мышей также чувствительны к РК, за исключением опухолей с активацией сигнальных путей PI3K.⁶² Недавно РК оценивалась у макаков-резусов, геном которых очень близок к геному человека.⁶³ Результаты экспериментов с РК у приматов, проведенные как в Университете Висконсина, так и в Национальном институте старения, показали 50 %-ное снижение спонтанных случаев рака, в основном желудочно-кишечной аденокарциномы у обезьян, калорийность рациона которых была уменьшена на 30 %, по сравнению с обезьянами, получавшими произвольный рацион.^{64, 65}

Данные о влиянии ежедневной РК у человека постепенно накапливаются и подтверждают благоприятный эффект даже у людей старшего возраста, имеющих избыточный вес, которые, вероятно, уже являются носителями приобретенных мутаций и даже микроскопических опухолей *in situ*.⁶⁶ В одном шведском исследовании провели сравнение пациентов, которым выполнили бариатрическую операцию, с пациентами контрольной группы и установили за период наблюдения (в среднем 20 лет), что среди перенесших операцию онкологическая заболеваемость была ниже на 29 %, а смертность от рака – на 23 %.⁶⁷ Снижение онкологической заболеваемости было связано с уменьшением числа случаев РМЖ и гинекологических типов рака, особенно среди пациенток с высоким исходным уровнем содержания инсулина в сыворотке крови.⁶⁸ В исследовании «Look AHEAD» («Смотри вперед», NCT00017953) 4859 пациентов с диабетом и избыточным весом и без онкологического диагноза на момент начала исследования были рандомизированы в группу интенсивной модификации образа жизни, включавшей РК до 1200–1800 ккал в день (из них более 30 % за счет жиров и более 15 % за счет белков), и группу стандартного лечения с дополнительными образовательными

мероприятиями.⁶⁹ Разница в снижении веса была особенно заметна после 1-го года наблюдений (средняя потеря веса составила 8,7 кг в 1-й группе и 0,75 кг во 2-й).⁶⁹ После 11-летнего периода наблюдения у пациентов из группы интенсивной модификации образа жизни заболеваемость типами рака, ассоциированными с ожирением (рак пищевода, толстой кишки, прямой кишки, почки, поджелудочной железы, желудка, печени, желчного пузыря, щитовидной железы, матки, яичников, постменопаузальный РМЖ и множественная миелома), была на 16 % ниже, что, по мнению авторов, было следствием потери веса, однако группы практически не различались по заболеваемости другими типами рака, не связанными с ожирением.⁶⁹

Множество перекрестных механизмов ответственны за противоопухолевый эффект постоянного ежедневного ограничения калорийности питания.¹⁴ Исследования на животных и людях показали, что сокращение употребления калорий приводит к поддержанию метаболических и гормональных адаптационных механизмов, связанных с убыванием риска развития рака, включая снижение уровня инсулина и повышение чувствительности к нему,^{70, 71} увеличение выработки IGFBP-1 и SIBG,⁷² понижение уровней биодоступного тестостерона и эстрогена,⁷³ а также уменьшение воспаления⁷⁴ и оксидативного стресса.^{75–77} Эти механизмы подтверждают эмпирические данные о том, что ожирение повышает риск развития рака. На молекулярном уровне длительная РК у грызунов и человека активирует репарацию ДНК, аутофагию, антиоксидантные механизмы и экспрессию белков теплового шока (белков-шаперонов), одновременно ингибируя клеточную пролиферацию и биомаркеры клеточного старения.^{78–80} Дополнительные механизмы включают снижение продукции факторов роста и активных форм кислорода, а также усиление противоопухолевого иммунитета.¹⁴

Интервальное голодание

Хотя исследования продемонстрировали положительную роль РК в профилактике рака, для многих ограничение калорийности рациона в течение длительного периода времени является трудной задачей. ИГ предлагается в качестве альтернативы длительной РК (при которой ежедневно потребляемое количество пищи уменьшается на 10–25 %, однако частота приемов пищи остается неизменной), поскольку оно может оказаться более приемлемым. Голодание в виде религиозных постов имеет долгую историю и практиковалось тысячелетиями.⁸¹ В христианстве, иудаизме, буддизме и исламе существуют различные формы постов, хотя исламские посты (например, рамадан) ближе всего к светским режимам ИГ.⁸² Лечебное голодание изучалось медицинским сообществом с начала XX в. при различных заболеваниях, в том числе при ожирении,⁸¹ и сейчас приобрело популярность во многих регионах мира.

ИГ относится к эпизодическим периодам воздержания от пищи или употребления минимального количества калорий. Варианты ИГ включают полное суточное

голодание через день^{83, 84} или голодание 1 или 2 не подряд дня в неделю, которое обычно называется диета «6 : 1» или «5 : 2» соответственно.^{85, 86} Многие программы рекомендуют употребление небольшого количества калорий (например, 500 ккал в день) или полное воздержание от пищи, но с неограниченным употреблением не содержащих калорий напитков (вода, кофе без сахара и молока, костный бульон, диетические безалкогольные напитки) в течение периода голодания.⁸⁸ Третий метод, ограничение промежутка времени для питания (ОВП) (time-restricted feeding), требует создания «временного окна» (обычно от 4 до 12 ч в сутки) для приема пищи.⁸⁹ ОВП может включать или не включать РК в течение периода, когда прием пищи разрешен, что может иметь дополнительно положительное влияние, в том числе на циркадный ритм.⁹⁰ Нарушение циркадного ритма ассоциируется с ростом метаболических расстройств, связанных с риском развития рака, в том числе диабета и ожирения, а также с повышенным риском развития РМЖ, рака печени, толстой кишки, легкого, кожи и предстательной железы.^{91, 92} В одном метаанализе показано, что работа в ночную смену в течение 5 лет увеличила риск возникновения РМЖ у женщин на 3,3 %.⁹³ Предполагают, что сбой циркадного ритма провоцирует процесс канцерогенеза за счет нарушения экспрессии генов, участвующих в метаболизме, аутофагии и репарации повреждений ДНК.⁹¹ Эксперименты на мышах показали, что ИГ может перенастроить циркадный ритм, хотя это зависит от времени приема пищи.⁹⁴

Голодание в доклинических моделях Интервальное голодание, развитие и рост злокачественных опухолей в экспериментах на грызунах

ИГ активно изучалось в доклинических исследованиях на мышиных моделях рака с обнадеживающими, однако противоречивыми результатами (табл. 2).^{95–117} Например, ИГ не подавляло спонтанное развитие РМЖ и не останавливало опухолевый рост у мышей линии DBA,⁹⁵ однако в мышиных моделях с ксенотрансплантатами опухолей молочной железы, меланомы и нейробластомы 2 цикла голодания по 48 ч без дополнительного лечения так же эффективно замедляли прогрессирование опухоли, как и 2 цикла химиотерапии.¹⁰¹ В небольшом исследовании ксенотрансплантата клеточной линии LAPC-4 человеческой опухоли предстательной железы режим ИГ, состоящий из 2 отдельных 24-часовых периодов голодания, продемонстрировал тенденцию (OR 0,59–0,65; $P < 0,05$) к замедлению опухолевого роста и улучшению выживаемости, несмотря на отсутствие разницы в массе тела экспериментальных животных.¹¹⁸ Однако позже, в более крупном исследовании, не было отмечено различий в выживаемости или объеме опухолевой массы между мышами в группе ИГ и в контрольных группах.⁹⁶ У предрасположенных к раку мышей с дефицитом p53 (аналогично синдрому Ли–Фраумени у людей) режим с 1 днем голодания в неделю значительно

Таблица 2. Некоторые исследования интервального голодания на мышиных моделях рака

Исследование	Мышиная линия	Модель опухоли	Режим голодания	Результат	Механизмы
Интервальное голодание (ИГ) в профилактике и лечении рака					
A. Tannenbaum, H. Silverstone, 1950 ⁹⁵	Самки инбредной линии DBA	Спонтанные опухоли молочной железы	24-часовое голодание каждый понедельник и четверг в сравнении с ad lib ($n = 104$)	Не было различий ни в процентном соотношении мышей, у которых развилась карцинома молочной железы, ни во времени появления опухоли	Отрицательные результаты, вероятно, обусловлены недостаточным снижением веса, по мнению авторов
J.A. Thomas 2-й и соавт., 2010 ⁹⁶	Самцы CB17 SCID	Рак предстательной железы LAPC-4	24-часовое голодание каждый понедельник и четверг в сравнении с ad lib ($n = 100$)	Не было различий в объеме опухоли в любой момент времени; сывороточный инсулин и IGFBR-3 сходны; IGF-1 и IGF-1/IGFBR-3 выше в группе голодания	Отрицательные результаты, вероятно, обусловлены недостаточным снижением веса; высокий уровень кетонов в моче мышей в группе голодания постепенно снижались

Продолжение таблицы 2

Исследование	Мышиная линия	Модель опухоли	Режим голодания	Результат	Механизмы
Z. Li и соавт., 2017 ⁹⁷	Облученные мыши SCID	N-Мус В-ОЛЛ; Notch1 T-ОЛЛ; MLL-AF9 ОМЛ	6 циклов 1-дневного голодания, затем 1 день питания; альтернативно 2-дневное голодание, затем 2 дня питания	Полностью ингибировано развитие В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ как на ранних, так и на поздних стадиях; никакого эффекта у моделей ОМЛ; голодание снижало уровни глюкозы и инсулина, IGF-1 и лептина и повышало IGFBR-1	Влияние голодания на развитие лейкоза зависит от типа заболевания; голодание ослабляло сигналинг лептиновых рецепторов при ОЛЛ
O. Descamps и соавт., 2005 ⁹⁸	Пожилые мыши OF1	Спонтанная лимфома	Голодание через день в сравнении с ad lib	Голодание значительно снизило частоту лимфомы (0 % vs 33 % в контрольной группе)	Голодание оказывало благоприятный антиоксидантный эффект; отсутствие потери веса
P. Sun и соавт., 2017 ⁹⁹	Самки BALB/c	CT26 рак толстой кишки	Голодание через день 2 нед	Голодание подавляло рост опухоли	Голодание меняло иммунное микроокружение опухоли без снижения веса
X. Chen и соавт., 2012 ¹⁰⁰	Самки атимической линии BALB/c и бежевые голые мыши	Человеческий A549 рак легкого; HepG-2 рак печени; SCOV-3 рак яичников	4 нед периодического 1- или 2-дневного голодания в неделю	Голодание привело к остановке роста и регрессии опухоли, снижению метастазирования и улучшению выживаемости	Голодание привело к реактивности клеток-естественных киллеров и повышению IGFBR-3
X. Lee и соавт., 2012 ¹⁰¹	BALB/c, C57BL/6 для мышинового рака; голые мыши для человеческих опухолей	4T1 РМЖ; B16 меланома; GL26 глиома; нейробластома NXS2; MDA-231; нейробластома ACN; OVCAR3	48 ч голодания каждую неделю x 2	Голодание было так же эффективно, как и химиотерапия в замедлении прогрессирования различных опухолей, и повышало эффективность этих препаратов против меланомы, глиомы и клеток РМЖ	Рост опухоли после возобновления питания; голодание дифференциально регулировало трансляцию и пролиферацию генов и повышало оксидативный стресс, расщепление каспазы-3, повреждение ДНК и апоптоз
Пролонгированное голодание до и во время химиотерапии					
L. Raffaghello и соавт., 2008 ¹⁰²	A/J, CD-1, голые / голые мыши	Нейробластома NXS2	Голодание от 48 до 60 ч, затем этопозид	Голодание защищает хозяина больше, чем защита от опухоли	Голодание вызывает различную стрессоустойчивость у нормальных и опухолевых клеток
Y. Shi и соавт., 2012 ¹⁰³	Самки голых мышей CD-1	Аденокарцинома легких A549, мезотелиома ZL55	Голодание за 36 ч до и через 16 ч после цисплатина раз в неделю x 3	Голодание защищает нормальные, но не опухолевые клетки от цисплатина	Активация ATM/ Chk2/p53

Продолжение таблицы 2

Исследование	Мышиная линия	Модель опухоли	Режим голодания	Результат	Механизмы
F. Pietrosola и соавт., 2016 ¹⁰⁴	Самки C57Bl/6, Balb/c и голые атимические мыши	MCA205 фибросаркома	Голодание в течение 48 ч после химиотерапии (MTX, оксалиплатин, цисплатин)	Улучшение эффекта химиотерапии у иммунокомпетентных, но не у атимических мышей	Голодание вызвало аутофагию, ингибирование регуляторных T-клеток; голодание может быть заменено миметиками ограничения калорий, такими как гидроксид цитрат
F. Safdie и соавт., 2012 ¹⁰⁵	C57Bl/6N	Глиома GL26, введенная подкожно или интракраниально, крысиная C6, человеческая глиома U251 LN229 и A172	Голодание в течение 48 ч до введения темозоломида или лучевой терапии	Голодание сенсбилизировало глиому, но не клетки глии к химиотерапии и лучевой терапии	Голодание снизило уровни глюкозы и IGF-1
A.D. Saleh и соавт., 2013 ¹⁰⁶	Самки Balb/c	Ортотопический 4T1, 67NR	Голодание через день и лучевая терапия	Голодание через день повысило эффект лучевой терапии, снизило рост опухоли; эффект усиливался при ограничении калорий	Регуляция пути IGF-1 в сторону снижения
G. Bianchi и соавт., 2015 ¹⁰⁷	Balb/c	CT26 рак толстой кишки	Голодание в течение 48 ч, затем оксалиплатин	Голодание потенцировало эффект оксалиплатина	Голодание снижало аэробный гликолиз и глютаминолиз, при этом повышалось окислительное фосфорилирование; голодание снижало эффект Варбурга, увеличивая потребление кислорода, но не генерировало АТФ, что приводило к окислительному повреждению и апоптозу
S.A. Huisman и соавт., 2016 ¹⁰⁸	Самцы Balb/c	CT26 рак толстой кишки	3 дня голодания, затем иринотекан	Голодание предотвращало токсичность, но не увеличивало эффективность химиотерапии	Голодание снижало системную экспозицию к SN-38, что объясняет отсутствие побочных эффектов, в то время как уровни SN-38 в опухоли оставались неизменными
F. Jongbloed и соавт., 2019 ¹⁰⁹	Самцы Balb/c	CT26 рак толстой кишки	3 дня голодания, затем иринотекан	Голодание снижало побочные эффекты химиотерапии	Голодание активировало защитный стрессовый ответ в нормальной ткани, но не в опухоли

Продолжение таблицы 2

Исследование	Мышиная линия	Модель опухоли	Режим голодания	Результат	Механизмы
K.L. Tinkum и соавт., 2015 ¹¹⁰	B6(Cg)-Tyr ^{c2/j} /J		Голодание в течение 48 ч, затем этопозид	Голодание позволяло сохранить архитектуру тонкой кишки и улучшить выживаемость	Голодание поддерживало жизнеспособность стволовых клеток тонкой кишки и ее барьерную функцию; повышалось экспрессию генов ДНК-репарации и ответа на повреждение ДНК; более эффективная репарация повреждений ДНК
Диеты, имитирующие голодание (ДИГ), в качестве адьювантной терапии рака					
S. Di Base и соавт., 2016 ¹¹¹	Самки Balb/c, самки C57BL/6	4Т1 РМЖ у Balb/c, B16 меланома у C57BL/6	ДИГ или голодание и химиотерапия (доксорубицин или циклофосфамин)	ДИГ эффективна так же, как и голодание отдельно или в сочетании с химиотерапией в снижении прогрессирования опухоли, однако не эффективна у голых мышей	ДИГ снижает IGF-1, повышает уровни предшественников лимфоидных клеток в костном мозге и цитотоксических CD8 ⁺ лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, этот эффект частично опосредуется снижением гемоксигеназы 1
I. Caffa и соавт., 2020 ¹¹²	NOD/SCIDy	Ксенотрансплантат MCF7	ДИГ в сочетании с гормональной терапией (тамоксифен или фулвестрант) и ингибитор CDK4/6 (палбоциклиб)	ДИГ повышала эффективность тамоксифена, фулвестранта и ингибитора CDK4/6; ДИГ предотвращала вызываемую тамоксифеном гиперплазию эндометрия	ДИГ снижала уровень IGF-1, инсулина и лептина и ингибировала путь AKT-mTOR, повышая экспрессию EGR1 и PTEN
Ограничение времени для питания (ОВП): роль в развитии и лечении рака					
M. Das и соавт., 2021 ¹¹³	Самки C57BL/6 с удаленными яичниками или химически индуцированной овотоксической сатью; трансгенные самки РумТ	Ортотопические Py230 и E0771 клетки РМЖ; инъекция клеток E0771 в хвостовую вену, спонтанный ММТВ-РумТ РМЖ	ОВП с 22 ч до 6 ч утра ежедневно; рацион с высоким содержанием жиров	ОВП устраняет эффект ожирения на рост постменопаузальной опухоли молочной железы в отсутствие ограничения калорий или потери веса и снижает метастазирование в легкие; ингибирование инсулина диазоксидом имитирует ОВП, однако инсулиновая помпа нивелирует эффект ОВП	ОВП повышает чувствительность к инсулину, снижает гиперинсулинемию, восстанавливает суточные ритмы экспрессии генов в опухоли, ослабляет опухолевый рост и сигналинг инсулина
S. Sundaram, L. Yan, 2018 ¹¹⁴	Мыши ММТВ-РумТ	Спонтанный ММТВ-РумТ РМЖ	ОВП с высоким содержанием жиров в темную фазу (12 ч) (с 12 до 24 ч по сигналам цайтгебера)	ОВП снижает онкогенез, связанный с высоким содержанием жиров в рационе	ОВП снижает параметры, связанные с высоким содержанием жиров в рационе, включая лептин, MСР-1, PAI-1, фактор роста гепатоцитов и ангиогенные факторы

Продолжение таблицы 2

Исследование	Мышиная линия	Модель опухоли	Режим голодания	Результат	Механизмы
L. Yan и соавт., 2019 ¹⁵	Самцы C57Bl/6	Подкожный ксенотрансплант карциномы легких Льюиса	ОВП с высоким содержанием жиров в темную фазу (12 ч) (с 12 до 24 ч по сигналам цайтгебера)	ОВП предотвращало метастазирование, стимулируемое высоким содержанием жиров в рационе	ОВП предотвращало повышение глюкозы, инсулина, цитокинов и ангиогенных факторов, вызванное высоким содержанием жиров в рационе
W.J. Turbitt и соавт., 2020 ¹⁶	Мыши Balb/c	Ортопические клетки опухоли почки	ОВП с высоким содержанием жиров в темную фазу (12 ч)	ОВП не повлияло на массу опухоли или метастазирование и не усилило эффективность анти-CTLA-4	ОВП не изменило массы удаленной опухоли и не повлияло на внутриопухолевый иммунный ответ

Сокращения: В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ – В- и Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; РМЖ – рак молочной железы; ДИГ – диета, имитирующая голодание; ОВП – ограничение времени приема пищи; ad lib (ad libitum) – произвольный рацион; MLL – лейкоз смешанных линий; NOD – диабет без ожирения; SCID (severe combined immunodeficiency) – тяжелый комбинированный иммунодефицит.

отодвигал срок развития опухоли ($P = 0,001$), снижал риск метастазирования (61 % в группе ИГ по сравнению с 75 % в группе с произвольным питанием) и повышал общую выживаемость ($P = 0,039$) по сравнению с контрольной группой, хотя и в меньшей степени, чем хроническая РК.¹¹⁹ В этом исследовании в «неголодные» дни прием пищи контролировался, чтобы избежать переедания, что привело к значительному снижению веса в группе ИГ. Аналогичным образом, у мышей с трансплантами человеческих опухолей легкого, печени и яичника, голодавших 1 или 2 дня в неделю, отмечалось снижение роста опухоли и метастазов и улучшение выживаемости по сравнению с контрольными животными.¹⁰⁰ В одном заметном исследовании, в котором не было отмечено изменений веса в сравниваемых группах, голодание через день в течение 2 нед снизило рост опухолей толстой кишки у экспериментальных мышей ($P < 0,05$).⁹⁹ Это ассоциировалось с повышенной экспрессией *Atg5* и LC3II/I, которые являются маркерами аутофагии, что указывает на существование потенциального механизма эффективности голодания через день независимо от потери веса у мышей.

При гематологических опухолях ИГ снижало скорость развития как В-клеточного, так и Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, при этом мыши в группе ИГ имели $0,48 \pm 0,1$ % лейкоэмических GFP-положительных клеток в периферической крови через 7 нед после трансплантации (по сравнению с $67,7 \pm 8,4$ % в контрольной группе).⁹⁷ Однако ИГ не снизило скорости прогрессирования острого миелоидного лейкоза у экспериментальных мышей с этими опухолями.⁹⁷ У мышей линии OF1 4-месячный период голодания через день вызвал значительное (на 33 %) снижение частоты лимфомы.⁹⁸ В этом исследовании, как и в исследовании рака толстой кишки,⁹⁹ не было различий в весе между мышами в группе ИГ и в контрольной группе, поскольку мыши в группе ИГ употребляли примерно вдвое больше пищи, чем в контрольной, в те дни, когда не голодали. Это позволяет предположить, что эффективность голодания вызывается иными механизмами, нежели изменения веса.⁹⁸ На основе исследований на мышах и крысах можно сделать вывод о том, что эти механизмы связаны с уровнями глюкозы, инсулина и IGF-1.^{84, 120}

Крысы могут выдерживать более длительный период голодания, чем мыши, но результаты у этих грызунов в основном отрицательные с небольшими исключениями (табл. 3).^{121–126} В исследовании 1988 г. установлено, что крысы, которые находились на режиме голодания через день в течение недели перед внутрибрюшинной инъекцией опухолевых клеток молочной железы, полученных из асцитической жидкости, отличались более длительной выживаемостью, чем животные, получавшие произвольный рацион (10-дневная выживаемость 50 % vs 12,5 %, соответственно).¹²¹ В другом исследовании с положительными результатами крысы, у которых рак печени был вызван химическими методами, были рандомизированы в 3 группы: обычный рацион, голодание в течение 48 ч перед индукцией процесса

Таблица 3. Некоторые исследования интервального голодания на крысиных моделях рака

Исследование	Крысиная линия	Модель опухоли	Режим голодания	Результат
I. Siegel и соавт., 1988 ¹²¹	Fisher	Внутрибрюшинная инъекция Mat 13762	Голодание через день, начатое за неделю до введения опухолевых клеток	Голодание через день привело к увеличению выживаемости крыс – носительниц опухоли с минимальной потерей веса
N.S. Rocha и соавт., 2002 ¹²²	Wistar	Диэтилнитрозамин (ДЭН)-индуцированный гепатоканцерогенез	Группа 1 – ad libitum (ad lib); группа 2 – 48 ч голодания до ДЭН, затем питание ad lib; группа 3 – после ДЭН начало 48-часового голодания еженедельно × 48 циклов	Голодание до инициации ДЭН не повлияло на развитие преднеопластических повреждений (группа 2 vs группа 1); однако длительное интервальное голодание в период после инициации ДЭН снизило число и размер предзлокачественных узелков в печени (группа 3 vs группа 4)
H. Hikita и соавт., 1997 ¹²³	Самки Sprague–Dawley	ДЭН-индуцированный гепатоканцерогенез	ДЭН, затем 2 периода 5-дневного голодания с 2-дневным перерывом (голодание в дни 16–20, затем в дни 24–28), после этого – питание ad lib	Первоначальное временное ингибирование преднеопластических изменений в печени, связанное с периодом голодания, в последующий период рефиндинга стимулировало гепатоканцерогенез (у ранее голодавших мышей на 140-й день отмечено больше повреждений печени)
C. Tomasi и соавт., 1999 ¹²⁴	Самцы Fisher 344	ДЭН-индуцированный гепатоканцерогенез	Инъекция ДЭН; 1 нед спустя начаты 3 цикла 3-дневного голодания, затем 11-дневный рефиндинг; после этого – питание ad lib	Голодание/рефиндинг вскоре после введения канцерогена привели к двукратному увеличению частоты печеночноклеточной карциномы по сравнению с питанием ad lib (72 % vs 36 %) спустя год; кроме того, был отмечен резкий подъем пролиферации гепатоцитов на 2-й день рефиндинга
G. Caderni и соавт., 2002 ¹²⁵	Самцы Fisher 344	Азоксиметан (АОМ)-индуцированный колоректальный канцерогенез	Инъекция АОМ; 1 нед спустя начаты 5 циклов 4-дневного голодания; затем рефиндинг от 7 до 10 дней; после этого – питание ad lib	Голодание/рефиндинг вызывали резкий рост числа транскриптов на 70-й и 92-й дни после введения АОМ; голодание и рефиндинг повышали митотический индекс и индекс пролиферации в локусах aberrантных крипт с сопутствующим снижением p21 и повышением TGFβ1
L. Tessitore, 1998 ¹²⁶	Fisher 344	ДЭН-индуцированный гепатоканцерогенез	Голодание × 4 дня, затем рефиндинг с ДЭН в субнекротической дозе после 1 дня рефиндинга	Голодание/рефиндинг позволили субнекротической дозе ДЭН иницировать развитие рака

канцерогенеза или голодание в течение 48 ч каждую неделю в течение месяца после экспозиции к канцерогенным веществам.¹²² Голодание успешно снизило количество и размер печеночных узелков, но только в группе, где оно проводилось после индуцированного канцерогенеза.¹²² С другой стороны, возобновление питания после голодания в нескольких исследованиях ассоциировалось с ускорением процесса канцерогенеза у крыс.^{123, 124} В эксперименте, оценивавшем влияние голодания / возобновления питания на гепатоканцерогенез, процентное злокачественное поражение печени через 140 дней было выше у животных, прошедших через 2 цикла длительного голодания по 5 дней после канцерогенной экспозиции (на 16–21-й и 23–28-й дни), по сравнению с контрольными животными, получавшими обычное питание (2,446 % ± 1,1700 в группе голодания и 1,201 %

± 0,3595 в контрольной группе).¹²³ Аналогичным образом у крыс, которые были подвергнуты 3 циклам 3-дневного голодания, за которым следовало возобновление кормления (11 дней) через неделю после введения канцерогена, заболеваемость печеночноклеточной карциномой спустя год после эксперимента была на 50 % выше, чем у контрольных животных.¹²⁴ Более того, опухоли у животных экспериментальной группы были крупнее и агрессивнее.¹²⁴ Резкое увеличение пролиферации гепатоцитов наблюдалось на 2-й день возобновления приема пищи.¹²⁴ В экспериментах с индукцией рака толстой кишки у крыс те животные, которые прошли через 5 циклов 4-дневного голодания, за которым следовало 7–10-дневное повторное кормление с произвольным белковым рационом после экспозиции к канцерогенам, имели более высокие показатели увеличения числа крипт (пред-

раковых повреждений) в конце эксперимента (через 70 и 92 дня).^{125, 127} Кроме того, у них была выше скорость клеточной пролиферации (митотический индекс $1,9 \pm 0,5$ в группе возобновление приемов пищи – рефидинга, по сравнению с $1,3 \pm 0,4$ в контрольной группе через 70 дней), а апоптотический индекс был ниже в локусах aberrантных крипт ($2,2 \pm 0,1$ в группе рефидинга по сравнению с $4,0 \pm 0,3$ в контрольной группе через 70 дней).¹²⁵ И наконец, у крыс, голодавших 4 дня с последующим рефидингом, подвергнутых действию субнекротизирующего диэтилнитрозамина для индукции процесса канцерогенеза через 1 день после возобновления приема пищи, были выявлены печеночные карциномы, в то время как в группе животных, получавших регулярное питание, не обнаружено ни предраковых, ни злокачественных изменений.¹²⁶

Ограничение промежутка времени для приема пищи и рак в экспериментах на грызунах

Независимое влияние ОВП на риск развития рака за счет синхронизации циркадных ритмов оценивалось лишь в немногих опытах на грызунах и не изучалось на людях. В недавнем исследовании с использованием мышинных моделей изучалось влияние ОВП на постменопаузальный РМЖ, связанный с ожирением. ОВП заметно ингибировало возникновение и прогрессирование опухоли, а также развитие метастазов у экспериментальных мышей по сравнению с мышами, получавшими произвольное питание без ограничения калорий и без снижения веса. Этот благоприятный эффект ОВП, по всей вероятности, опосредован (по крайней мере частично) снижением инсулинового сигналинга, поскольку инфузия инсулина через имплантируемую инсулиновую помпу нивелировала протективное действие ОВП.¹¹³ S. Sundaram и L. Yan установили, что ОВП предотвращало проканцерогенный эффект рациона с высоким содержанием жиров у трансгенной MMTV-РyМТ модели спонтанного РМЖ.¹¹⁴ Эта группа также продемонстрировала, что ОВП предохраняло от метастазирования, провоцируемого высоким содержанием жиров в рационе, у экспериментальной мыши, которой были подкожно введены клетки легочной карциномы Льюиса.¹¹⁵ В отличие от этих экспериментов ОВП не привело к замедлению опухолевого роста, снижению или предотвращению метастазирования у мышинных моделей рака почки, получавших рацион с высоким содержанием жиров.¹¹⁶

Влияние голодания на развитие и рост опухолей у грызунов (резюме)

В целом данные о влиянии голодания на рост и развитие злокачественных опухолей у экспериментальных грызунов противоречивы. Негативное и даже потенциально вредное влияние голодания, наблюдаемое у некоторых животных моделей, может быть обусловлено определенными режимами ИГ или другими неизвестными факторами, например неблагоприятным воздействием на регуляцию инсулина или мальадаптивным молекулярным ответом на рефидинг.

Тем не менее эти данные убеждают нас в том, что необходимы дальнейшие доклинические исследования ИГ, чтобы лучше понять лежащие в его основе механизмы и различия в клинических исходах, прежде чем клиницисты начнут назначать голодание онкологическим пациентам в качестве терапевтической меры, не опасаясь за результат.

Интервальное голодание и рак у людей

Несмотря на отсутствие данных о проведении исследований ИГ на приматах, с учетом доступности и положительных результатов применения различных форм ИГ для снижения веса у мужчин и женщин, страдающих ожирением, были проведены клинические исследования, оценивающие влияние этого метода на метаболические и гормональные конечные точки, связанные с развитием и прогнозом рака, в основном у пациентов без онкологических заболеваний.^{128, 129}

Несколько кратковременных (2–6 мес) рандомизированных клинических исследований показали благоприятное влияние режимов голодания через день или при диете «5 : 2» на некоторые факторы риска развития рака, включая снижение в крови уровней глюкозы натощак, инсулина и лептина, и повышение уровня адипонектина,¹³⁰ соотношение которых играет роль в патогенезе рака.¹³¹ Однако несколько более длительных (12 мес) исследований ИГ не продемонстрировали какого-либо значительного улучшения чувствительности к инсулину или концентраций С-реактивного белка в экспериментальной группе через 6 и 12 мес,^{132–134} особенно при использовании более сложных индексов чувствительности к инсулину (например, количественного индекса определения чувствительности к инсулину и индекса Matsuda).¹³⁵ Небольшие и маломощные исследования ОВП выявили значительные изменения параметров, ассоциированных с весом, таких как чувствительность к инсулину и окислительный стресс.^{136–138} Однако в крупном рандомизированном контролируемом исследовании ОВП у 116 мужчин и женщин с избыточным весом/ожирением, несмотря на строгое соблюдение протокола ОВП (8-часовое окно), не было обнаружено статистически значимых изменений веса по сравнению с контрольной группой; не выявлено также существенных различий в уровнях инсулина и глюкозы натощак.¹³⁹ Более того, накопленные данные свидетельствуют о том, что, в отличие от грызунов, у которых метаболическая адаптация к ИГ не зависит от изменений веса, у людей потеря веса является необходимым условием улучшения метаболизма.

Несколько исследований проведено непосредственно в группах онкологических больных (табл. 4),^{140–147} но многие еще продолжаются, и в них изучается роль ИГ в биологии и прогрессировании злокачественных опухолей. В небольшом рандомизированном исследовании, в которое вошли 23 женщины с повышенным риском развития РМЖ, установлено, что ИГ в течение месяца (2 дня в неделю с 65 % -ным ограничением потребления энергии) привело к снижению веса на 4,8 %, уменьшению жировой ткани

Таблица 4. Клинические исследования

Исследование	Тип исследования	Вид опухоли	Популяция пациентов	Режим голодания	Результат
S. de Groot и соавт., 2015 ⁴⁰	Рандомизированное пилотное	HER2-РМЖ II/III стадии	13 пациенток, получавших (нео)адъювантную ХТ	Рандомизация: голодание 24 ч до и после ХТ vs рацион в соответствии с рекомендациями по здоровому питанию	<ul style="list-style-type: none"> • Голодание переносилось хорошо. • Голодание снижало гематологическую токсичность. • Голодание может способствовать восстановлению ДНК, поврежденной после ХТ
T.B. Dorff и соавт., 2016 ⁴¹	Исследование осуществимости	РМЖ, рак яичников, рак матки, любая стадия	20 пациенток, получавших ХТ препаратами платины	Голодание перед ХТ в течение 24, 48 или 72 ч	<ul style="list-style-type: none"> • Голодание осуществимо и безопасно. • Тенденция к снижению нейтропении и нейтропатии в группе голодания. • Меньше повреждений ДНК в группе голодания
S. Zorn и соавт., 2020 ¹⁴²	Пилотное	Гинекологические виды рака, любая стадия	30 пациенток, получавших (нео)адъювантную ХТ, минимум 4 цикла ХТ с одинаковым протоколом	Кратковременное голодание в течение 96 ч в 1-ю половину плановых циклов ХТ и обычное питание в оставшиеся циклы	<ul style="list-style-type: none"> • Голодание ассоциировалось с повышением кетоновых тел и снижением сывороточных уровней инсулина и IGF-1. • Снижение частоты и тяжести стоматита, головных болей и слабости; снижение общих показателей токсичности; уменьшение отсрочек ХТ во время голодания. • Отсутствие улучшения качества жизни или уменьшения нейтропатии и усталости, вызванной ХТ
T. Vadaj и соавт., 2014 ¹⁴³	Исследование осуществимости	Различные виды рака (РМЖ, неходжкинская лимфома, ОМЛ, рак носоглотки, яичников, толстой кишки)	11 пациентов, получавших ХТ	Пациенты получали ХТ во время поста Рамадан	<ul style="list-style-type: none"> • Голодание безопасно и хорошо переносится
F.M. Safdie и соавт., 2009 ⁴⁴	Серия случаев	Различные виды рака (РМЖ, рак предстательной железы, яичников, матки, пищевода, мелкоклеточный рак легкого)	10 пациентов, получавших ХТ	Голодание до (48–140 ч) и/или после (5–56 ч) ХТ	<ul style="list-style-type: none"> • Голодание безопасно и хорошо переносится. • Снижение усталости, слабости и побочных эффектов со стороны ЖКТ во время голодания
S.P. Bauerfeld и соавт., 2018 ⁴⁵	Рандомизированное пилотное	РМЖ и рак яичников, любая стадия	34 пациентки, получавших ХТ	Пациентки были рандомизированы в группу кратковременного голодания в 1-й половине ХТ, за которым следовала нормокалорийная диета, или в группу нормокалорийной диеты, за которой следовало кратковременное голодание	<ul style="list-style-type: none"> • Пациентки в группе голодания сообщили об улучшении качества жизни и уменьшении усталости в течение 8 дней после ХТ

Исследование	Тип исследования	Вид опухоли	Популяция пациентов	Режим голодания	Результат
S. de Groot и соавт., 2020 ¹⁴⁶	Рандомизированное 2-й фазы	HER2- РМЖ II/III стадии	131 пациентка, получавшая неoadъювантную ХТ	ДИГ (4-дневная растительная диета с низким содержанием аминокислот, включающая супы, бульоны, жидкости и чай) за 3 дня до и во время неoadъювантной ХТ	<ul style="list-style-type: none"> • Не было различий в токсических эффектах III и IV степени во время ХТ между группой голодания и другими пациентами. • В группе ДИГ показатель патоморфологического ответа по классификации Миллера–Пейна чаще был 4 и 5. • Пациентки, лучше соблюдавшие ДИГ, имели более высокий процент оценок 4 и 5 по классификации Миллера–Пейна
S.R. и соавт., 2016 ¹⁴⁷	Проспективное	РМЖ, ранние стадии	2413 пациентки, заполнявшие анкету о режиме питания в течение 24 ч в начале лечения, через год и спустя 4 года	Оценка длительности голодания в ночной период	<ul style="list-style-type: none"> • Голодание менее 13 ч в ночной период ассоциировалось с увеличением риска рецидива РМЖ на 36 % по сравнению с голоданием в течение 13 ч и более

Сокращения: ДИГ – диета, имитирующая голодание; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; РМЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия.

на 8,0 % и улучшению показателей индекса инсулинорезистентности HOMA (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) как в дни голодания, так и в обычные дни.¹⁴⁸ Изменения генной экспрессии в ткани молочной железы до и после ИГ были различными, но существенным образом не влияли на опухоль-ассоциированные пути.¹⁴⁸ Сейчас продолжается несколько исследований в группах больных с поздними стадиями рака: одно из них оценивает роль ИГ в прогрессировании опухоли у пациентов, проходящих лечение от метастатического рака простаты (NCT02710721), другое – у пациенток с метастатическим РМЖ, получающих эндокринную терапию (NCT04708860). Также ведутся дополнительные исследования ИГ у пациентов, перенесших РМЖ (NCT04330339), рак предстательной железы (NCT04288336), рак толстой кишки (NCT04345978), хронический лимфоцитарный лейкоз / мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (NCT04626843), глиому (NCT04461938) и детские типы рака (NCT03523377), хотя в исследованиях РМЖ и рака простаты первичной конечной точкой является их осуществимость и в большинстве исследований вторичной конечной точкой – определение либо ассоциированных с весом метаболических параметров (РМЖ, глиомы, детские типы рака), либо биомаркеров рецидива (рак предстательной железы, хронический лимфоцитарный лейкоз). Только для рака толстой кишки первичной конечной точкой является безрецидивная выживаемость, а вторичной – общая выживаемость.

Механизмы интервального голодания при раке: у грызунов не как у людей

Данные о роли ИГ в профилактике рака получены в основном в доклинических исследованиях с использованием клеточных линий или животных моделей; кроме того, эти исследования не дали однозначных результатов. При экстраполяции на человека данных, полученных в экспериментах с животными, следует учитывать значительные отличия механизмов биологической адаптации у грызунов и людей. Например, из-за высокой скорости метаболизма мыши большинства линий погибают от голода через 48–60 ч. В отличие от них даже худые люди могут выдерживать от 57 до 73 дней полного голодания, прежде чем наступит смерть.¹⁴⁹ Это заставляет предположить, что 24-часовой цикл голодание–питание у мышей приблизительно равен 5-дневным циклам голодание–питание у людей. Существуют также половые различия, поскольку уровни содержания кетоновых тел после голодания у мужчин ниже, чем у женщин, как полагают, из-за различия в потребности в глюкозе.¹⁵⁰ Кроме того, экспериментальные животные в те периоды, когда они не голодают, получают сбалансированное питание, в то время как люди, следующие западному типу питания, склонны употреблять избыточные бесполезные калории в виде высоко переработанных и бедных полезными нутриентами продуктов. Хотя доклинические исследования имеют определенную ценность, поскольку могут прояснить механизмы ИГ, полная экстраполяция их результатов

на человека невозможна. Следовательно, только будущие исследования ИГ на людях смогут дать результаты, имеющие значение для онкологических больных.

Интервальное голодание и IGF-1

У экспериментальных грызунов, подвергнутых ИГ, заметно снижаются уровни лептина и IGF-1.¹¹⁹ У мышей ИГ приводит к выраженному падению уровня FGF21, который играет основную роль в снижении уровня IGF-1 посредством ингибирования фосфорилированного STAT5 в печени.¹⁵¹ IGF-1 способствует развитию рака посредством ингибирования апоптоза при одновременном усилении клеточной пролиферации и геномной нестабильности,¹⁵² поэтому высокие уровни IGF-1 ассоциируются с РМЖ, раком толстой кишки и предстательной железы.^{40–43} Однако некоторые исследования показали, что ИГ не снижает концентрацию IGF-1 у людей.^{72, 153} ИГ также повышает IGFBP-1 у грызунов,¹⁵¹ что способствует снижению биодоступности IGF-1 и, как было показано, уменьшает подвижность клеток в клеточной линии РМЖ.¹⁵⁴ Снижение экспрессии IGFBP-1 также ассоциируется с ухудшением прогноза при печеночноклеточной карциноме.¹⁵⁵ Интересно, что ежедневная РК вызывает устойчивое повышение уровня IGFBP-1 у людей,⁷² однако об эффектах ИГ ничего неизвестно.

Интервальное голодание и образование кетоновых тел

Хотя некоторые механизмы голодания и постоянной РК могут совпадать, образование кетоновых тел является уникальной особенностью голодания. При нем кетоновые тела образуются в печени из жирных кислот в качестве основного источника энергии для деятельности мозга.¹⁵⁶ Было показано, что кетоновые тела ингибируют деацетилазы гистонов и могут уменьшить рост опухоли.^{158, 159} Кроме того, кетоновое тело β -гидроксипутират действует как эндогенный ингибитор деацетилаз гистонов, вызывая последующий сигнальный каскад, защищающий от оксидативного стресса.¹⁶⁰ Однако у мышей концентрация кетоновых тел в плазме возрастает после 4–7 ч голодания и достигает пика через 24 ч,¹⁶¹ в то время как у человека в период голодания кетоновые тела начинают образовываться не ранее, чем через 18–24 ч и достигают пиковых концентраций только через 2 нед.^{141, 162, 163} Это пример уникальных физиологических различий, которые следует учитывать при определении того, насколько результаты исследований с использованием мышинных моделей информативны для исследований на людях.

Аутофагия

Еще один потенциальный механизм воздействия ИГ на опухолевые клетки — аутофагия, механизм лизосомальной деградации, поддерживающий гомеостаз в клетке путем переработки молекул и удаления поврежденных белков и органелл.^{164–166} В результате аутофагии образуются сахара, нуклеозиды/нуклеотиды, аминокислоты и жирные кислоты,

которые могут повторно использоваться клеткой.¹⁶⁷ Однако связь между аутофагией и раком является комплексной. Аутофагия связана как с проканцерогенными, так и с антиканцерогенными процессами, регулируя онкогены, и гены-супрессоры опухолей.^{168–170} Предполагают, что дисрегуляция аутофагии способствует развитию опухолей^{171–174} через сложную цепочку механизмов, позволяющих опухолевым клеткам выживать во время стресса, в том числе в периоды отсутствия поступления питательных веществ.¹⁷⁵ Было показано, что голодание у млекопитающих стимулирует аутофагию,¹⁷⁶ и тогда этот процесс может защитить нормальные клетки от злокачественной трансформации.¹⁷³ Более того, вызванная голоданием аутофагия способна повлиять на лечение рака, поскольку, как было выявлено, она делает опухолевые клетки более чувствительными к химиотерапии.^{177, 178} В то же время усиленная аутофагия также играет роль в развитии резистентности к определенным видам противоопухолевой терапии.^{179, 180} Стимулирует ли ИГ процессы аутофагии у людей, неизвестно, и требуются дальнейшие исследования, чтобы лучше понять вероятные пользу и вред аутофагии, вызванной голоданием у онкологических больных.

Периодическое пролонгированное голодание как потенциальная противоопухолевая терапия

В отличие от ИГ, которое состоит из частых 18- или 24-часовых периодов без приема пищи или с ограниченным ее количеством, пролонгированное периодическое голодание (более 24 ч) может сыграть важную терапевтическую роль в защите здоровых тканей от токсических эффектов химио- и радиотерапии.¹⁸¹ В отличие от здоровых клеток опухолевые клетки способны к неконтролируемому росту из-за геномных изменений, таких как мутации онкогенов, в том числе *RAS*, *AKT* и *mTOR*.¹⁸² Мутантные онкогены могут помешать опухолевым (но не нормальным!) клеткам переключиться на режим стрессоустойчивого функционирования во время голодания.¹⁸³ Этот механизм, называемый *дифференциальным стрессовым ответом*, помогает объяснить, почему голодание может защитить здоровые клетки от токсических эффектов химиотерапии и повысить ее эффективность против опухолевых клеток.¹⁸⁴ Кроме того, у опухолевых клеток, как известно, меняется метаболизм, который зависит прежде всего от гликолиза и приводит к повышенному потреблению глюкозы и ферментации глюкозы в лактат (эффект Варбурга).¹⁸⁵ Следовательно, отсутствие глюкозы в рационе, как видно на примере длительного голодания и кетогенной диеты, может сенсibilизировать опухолевые клетки к поражающим эффектам химиотерапии (которая увеличивает зависимость от глюкозы) и стимулировать апоптоз.¹⁸¹ Кроме того, выраженное снижение IGF-1, вызванное длительным голоданием у грызунов и человека, также имеет потенциал для сенсibilизации раковых клеток к химиотерапии.¹⁸⁶ Уровни IGF-1 в плазме на 80 % ниже у мышей с дефицитом синтеза IGF-1 в печени, которые защищены от токсических эффектов химиотерапии.¹⁸⁶

Снижение уровня IGF-1 в результате голодания, как было показано, также повышало регенерацию гемопоэтических стволовых клеток и подавляло иммуносупрессию у длительно голодавших мышей.¹⁸⁷

Изучение пролонгированного голодания у грызунов до и во время противоопухолевой терапии

Пролонгированное голодание изучалось в качестве адъювантной терапии у мышей, получавших лечение от рака. Как и данные, касающиеся профилактического эффекта, результаты исследований влияния пролонгированного голодания на токсичность химиотерапии и опухолевый рост неоднозначны. В мышинных моделях метастатической нейробластомы мыши у животных, голодавших от 48 до 60 ч перед внутривенным введением высокой дозы этопозида, проявления токсических эффектов от химиотерапии были снижены, у них влияние этопозида на метастазирование и смертность было уменьшено из-за частичной защиты опухолевых клеток NXS2.¹⁰² У мышей с ксенотрансплантатом мезотелиомы и рака легкого после 48 ч голодания в неделю, приуроченного по времени к терапии цисплатином, отмечено значительное снижение прогрессирования опухоли, а в некоторых (60 % трансплантатов мезотелиомы и 40 % трансплантатов карциномы легкого) случаях — полная ремиссия.¹⁰³ В этом же исследовании в группе мышей, получавших химиотерапию без голодания, не выявлено ни одного случая полной ремиссии.¹⁰³ Исследование фибросаркомы на мышинных моделях установило, что 48-часовое голодание перед химиотерапией улучшало ее эффективность,¹⁰⁴ однако этот эффект не наблюдался у мышей с дефицитом аутофагии в результате нокдауна гена аутофагии *Atg5*, что подтверждает гипотезу о том, что аутофагия необходима для ответа на иммуногенную терапию.¹⁰⁴ У мышей с подкожными трансплантатами РМЖ (4Т1), меланомы (b16) и нейробластомы (NXS2, Neuro-2a) 2 цикла голодания (48 ч каждый) без другого лечения были так же эффективны, как 2 цикла химиотерапии (циклофосфамид при РМЖ и доксорубин при меланоме и нейробластоме) в плане снижения прогрессирования опухоли через 20 дней после последнего цикла.¹⁰¹ В моделях меланомы, однако, 1-й цикл голодания не повлиял на прогрессирование опухоли, что потенциально указывает на приобретенную резистентность опухоли к голоданию как к единственной терапии.¹⁰¹ В том же исследовании сочетание голодания с химиотерапией было более эффективным для безрецидивной выживаемости через 300 дней по сравнению с химиотерапией без голодания у мышинных моделей РМЖ, меланомы и глиомы.¹⁰¹ В отдельном исследовании глиомы на животных моделях голодание в течение 48 ч до введения темозоламида сенсibilизировало мышей к лечению и улучшало выживаемость.¹⁰⁵ Исследование 2 мышинных моделей тройного негативного РМЖ показало, что голодание через день усиливало эффект лучевой терапии, что привело к уменьшению роста опухоли, причем эффект

был даже больше, чем при голодании через день с ограничением калорий.¹⁰⁶

В отличие от этих результатов у мышинных моделей рака толстой кишки голодание в течение 48 ч в неделю одновременно с введением оксалиплатина привело лишь к временному замедлению роста опухоли, в основном в период голодания, но не в период возобновления кормления.¹⁰⁷ Аналогичный эффект наблюдался у экспериментальных животных, которым подкожно ввели трансплантаты человеческого РМЖ и рака яичников: первоначально наблюдалось снижение опухолевого роста, но этот эффект исчезал после рефидинга.¹⁰¹ В экспериментах с колоректальным раком мыши, получавшие иринотекан, были рандомизированы в группу голодания и обычного питания перед химиотерапией.¹⁰⁸ Мыши в группе голодания испытывали меньше побочных эффектов (включая диарею и нейтропению), однако в отношении ответа опухоли на терапию различий между группами не было.¹⁰⁸ Потенциальные защитные механизмы голодания против токсических эффектов иринотекана, вероятно, опосредованы транскрипционными изменениями, которые снижают повреждение клеток печени и повышают стрессоустойчивость.¹⁰⁹ Кроме того, голодание снижает побочные эффекты химиотерапии, способствуя выживанию эпителиальных стволовых клеток тонкой кишки, что в свою очередь, помогает сохранять архитектуру и барьерную функцию тонкого кишечника.¹¹⁰

Изучение имитирующих голодание диет у грызунов до и во время противоопухолевой терапии

Поскольку голодание на воде в течение от 48 до 60 ч смертельно для большинства линий лабораторных мышей, были разработаны и протестированы диеты, имитирующие голодание (ДИГ), которые можно назначать на более длительный период, с многообещающими результатами как у экспериментальных мышей, так и у людей. Эти диеты отличаются низким содержанием белков и углеводов, высоким содержанием ненасыщенных жиров и обеспечивают от 10 до 50 % калорий нормального произвольного рациона. Мышиные модели РМЖ и меланомы были подвергнуты голоданию в течение 48–60 ч или ДИГ в течение 96 ч. ДИГ состояла из однодневного употребления низкокалорийного бульона, порошка из овощной смеси, оливкового масла и незаменимых жирных кислот, за которым следовал 2–4-дневный рацион из низкокалорийного бульонного порошка и глицерина.¹⁸⁸ Применение ДИГ изолированно или в сочетании с химиотерапией снижало прогрессирование опухоли так же эффективно, как и кратковременное голодание.¹¹¹ Было установлено, что ДИГ в сочетании с доксорубином способствовала увеличению количества CD3⁺/CD8⁺ лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, что является маркером благоприятного ответа на терапию.^{111, 189}

Помимо сочетания голодания с химиотерапией в недавнем исследовании изучалось сочетание голодания с эндокринной терапией у грызунов. У нескольких экспе-

риментальных мышей с гормон-рецептор положительным РМЖ ДИГ повысила эффективность эндокринной терапии, увеличивая противоопухолевую активность и предотвращая развитие резистентности;¹¹² кроме того, диета снижала уровни IGF-1, инсулина и лептина, которые имеют важное значение для эстроген-независимой активности эстрогеновых рецепторов и способствуют росту гормон-рецептор положительных опухолей молочной железы.¹¹² Голодание повышало экспрессию EGR1 и PTEN, которые ассоциируются с более благоприятным прогнозом РМЖ в результате ослабления сигнального пути АКТ-mTOR, стимулирующего опухолевый рост и эндокринную резистентность РМЖ.¹¹² И наконец, у мышей, получавших ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6, ДИГ усиливала регрессию опухоли и устраняла резистентность к эндокринной терапии по сравнению с использованием только фармакологических методов.¹¹²

Влияние пролонгированного голодания и диет, имитирующих голодание, на токсичность противоопухолевой терапии у людей

На сегодняшний день количество химиопротективных препаратов ограничено. Они включают: 1) месну (2-меркаптоэтансульфон натриевой кислоты), которая обезвреживает метаболиты циклофосамида в почках и уменьшает кровотечение из мочевого пузыря, хотя ее химиопротективный эффект относительно узок, и 2) амифостин, который снижает частоту лихорадки, обусловленной нейтропенией, а также эффекты, вызванные ДНК-связывающими химиотерапевтическими препаратами, однако имеет несколько серьезных побочных действий.¹⁹⁰ Тем не менее результаты нескольких небольших предварительных клинических исследований указывают на то, что выраженное снижение калорийности или употребления белка до или во время химиотерапии может уменьшить острые и хронические эффекты химиотерапии и улучшить качество жизни.

В одном исследовании 13 пациенток с HER2⁻ РМЖ II/III стадии, получавших стандартную химиотерапию доцетакселом, доксорубицином и циклофосамидом, были рандомизированы в группу голодания в течение 24 ч до и после химиотерапии ($n = 7$) или в группу обычной диеты ($n = 6$) в соответствии с рекомендациями по здоровому питанию.¹⁴⁰ Режим голодания хорошо переносился, и только 2 пациентки отказались от участия в исследовании из-за побочных эффектов (изжога и рецидивирующая фебрильная нейтропения), которые едва ли были связаны с голоданием. Кратковременное голодание, как было установлено, также снижало гематологическую токсичность у женщин, получавших химиотерапию; в группе голодания уровни эритроцитов и тромбоцитов после химиотерапии были значительно выше. У пациенток контрольной группы были повышенные уровни маркеров повреждения ДНК после химиотерапии по сравнению с участниками экспериментальной группы, которые голодали и имели более низкие уровни IGF-1 в плазме.¹⁴⁰ Авторы предположили, что

голодание может способствовать восстановлению ДНК, поврежденной в результате химиотерапии.

При оценке и анализе осуществимости применения голодания 20 пациенток с различными опухолями (в основном РМЖ, рак яичников и матки) получали различные режимы химиотерапии препаратами платины и перед химиотерапией проходили голодание в течение 24, 48 или 72 ч.¹⁴¹ В этом исследовании показано, что голодание осуществимо и безопасно и вызывало минимальные побочные эффекты в виде усталости, головной боли и головокружения. Тринадцать из 20 пациенток сообщили о том, что потребляли некоторое количество калорий в допустимом диапазоне, но у 2 участниц было отмечено снижение веса I степени (5–10 % и более).¹⁴¹

Недавно опубликованы результаты пилотного исследования кратковременного голодания у 30 пациенток с гинекологическими типами рака, получавших химиотерапию.¹⁴² Пациенткам назначалось модифицированное краткосрочное голодание в течение 96 ч во время 1-й половины курса плановой химиотерапии и обычная диета в оставшиеся циклы, что привело к незначительной потере веса (<5 %) с очевидным сохранением мышечной массы. Физиологический кетоз (уровень кетонов в крови >6 ммоль/л) служил индикатором соблюдения пациентками режима голодания и наблюдался во время 40 из 56 циклов (71,4 %) химиотерапии. Как и ожидалось, более длительный период голодания ассоциировался со снижением уровней инсулина и IGF-1 в плазме, а пациентки отмечали значительное уменьшение частоты и тяжести головных болей, слабости и стоматита. Последнее может быть обусловлено меньшей травматизацией слизистой оболочки рта во время голодания. Кроме того, общие показатели токсичности были значительно ниже в период голодания, что реже вызывало отсрочку химиотерапии. Пациентки не отмечали улучшения качества жизни, уменьшения нейропатии, связанной с лечением, или снижения утомляемости.¹⁴²

Хотя первоначально существовали опасения относительно снижения веса у онкологических больных, получающих химиотерапию, ни в одном из исследований не сообщалось о значительной потере веса или дефиците питательных веществ в результате голодания.¹⁹¹ В небольшом исследовании без контрольной группы, в которое вошли 11 участников с различными злокачественными опухолями, получавших химиотерапию во время поста Рамадан, было установлено, что воздержание от пищи было безопасным и хорошо переносилось.¹⁴³ В небольшой серии случаев 10 пациентов с различными типами рака, включая РМЖ, рак предстательной железы, яичников, матки, мелкоклеточный рак легкого и рак пищевода, голодали до (48–140 ч) и/или после (5–56 ч) химиотерапии.¹⁴⁴ Пациенты получали в среднем 4 цикла химиотерапии. Эта серия также показала, что голодание было безопасным и хорошо переносимым; только в 1 случае были отмечены серьезные побочные эффекты в виде чувства голода и дурноты.¹⁴⁴ Пациенты также сообщали о снижении усталости, слабости и неприятных явлений

со стороны желудочно-кишечного тракта во время голодания.¹⁴⁴ Ограничения в этой серии случаев связаны с разнообразностью пациентов и их опухолей, а также с отсутствием стандартизированных протоколов голодания. Еще в одном небольшом исследовании 34 пациентки с диагнозом РМЖ или рака яичников, проходившие химиотерапию, были рандомизированы в группу кратковременного голодания в 1-й половине курса химиотерапии, за которым следовал режим питания с нормальным количеством калорий, или в группу с нормальным рационом, за которым следовало кратковременное голодание.¹⁴⁵ Пациентки начинали голодание за 36 ч до химиотерапии и заканчивали через 24 часа после нее, употребляя в этот период только воду, чай, овощной бульон и овощной сок (максимум 350 ккал в день). Не было отмечено серьезной потери веса, однако 8 из 15 пациенток прекратили участие в исследовании из-за несоблюдения режима. Пациентки, успешно закончившие голодание, сообщили об улучшении качества жизни и снижении усталости в течение 8 дней после химиотерапии. Подобные улучшения не отмечались в группе, получавшей нормальный рацион.

Как уже говорилось, ДИГ могут быть более привлекательными для онкологических больных, чем полное голодание, поскольку диеты с низким содержанием сахара и белка создают тот же эффект, что и голодание, но с меньшими ограничениями в употреблении пищи.¹⁸⁸ В исследовании DIRECT с участием 131 женщины с HER2- РМЖ II/III стадии (NCT02126449) повреждение ДНК Т-лимфоцитов, вызванное химиотерапией, было значительно ниже у пациенток, соблюдавших ДИГ за 3 дня до и во время неoadъювантной химиотерапии.¹⁴⁶ В этом исследовании ДИГ включала 4-дневную растительную диету с низким содержанием аминокислот, состоящую из супов, бульонов, жидкостей и чая; 81,5 % пациенток выдержали эту диету в течение 1-го цикла, но только 33,8 % продолжили ДИГ на протяжении всех циклов химиотерапии; в качестве причины несоблюдения диеты участницы назвали то, что диета им не нравилась. В исследовании не было выявлено различий между группами в частоте токсических эффектов III и IV степени во время химиотерапии, хотя пациентки в группе ДИГ не получали дексаметазон (обычно назначаемый для снижения токсичности),¹⁴⁶ что свидетельствует о потенциальной роли голодания в снижении побочных эффектов химиотерапии.

Пролонгированное голодание и имитирующие голодание диеты как вспомогательная терапия при лечении рака у людей

В рамках перспективного Исследования здорового питания и образа жизни женщин (Women's Healthy Eating and Living Study) были собраны суточные данные свыше 2400 женщин, перенесших РМЖ, но не имеющих диабета в анамнезе.¹⁴⁷ Повторный анализ этих данных показал, что голодание в течение менее 13 ч в ночное время было связано с повышенным риском рецидива РМЖ на 36 %,

по сравнению с ночным голоданием в 13 ч и более (ОР 1,36; 95 % ДИ 1,05–1,76).¹⁴⁷ В упомянутом ранее исследовании DIRECT у пациенток в группе ДИГ чаще наблюдались показатели патоморфологического ответа 4 или 5 по классификации Миллера–Пейна, что указывает на исчезновение 90–100 % опухолевых клеток после неoadъювантной химиотерапии.¹⁴⁶ Кроме того, у пациенток, лучше соблюдавших ДИГ (по оценкам, у них были ниже уровни глюкозы, инсулина и IGF-1 и выше содержание кетоновых тел), доля гистологических образцов с показателями 4 и 5 по классификации Миллера–Пейна была выше.¹⁴⁶ Насколько нам известно, это единственное опубликованное исследование, изучавшее связь голодания с патоморфологическим ответом опухоли и прогнозом заболевания. Сейчас продолжается только 1 исследование пациентов с локализованным раком предстательной железы (NCT04288336) с целью установить, может ли длительное голодание предотвратить рецидив заболевания, однако пока его результаты не опубликованы. Еще 1 исследование с участием пациентов с различными опухолями (NCT03595540), которым назначаются ежемесячные циклы ДИГ, также включает в качестве конечных точек выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость, однако первичной конечной точкой является осуществимость и безопасность. Еще несколько исследований оценивают влияние различных манипуляций с рационом питания на клинический ответ на разные препараты, однако очевидно, что необходимы более тщательно спланированные и достаточно мощные рандомизированные исследования для того, чтобы оценить связь голодания и ДИГ с риском рецидива и выживаемостью, прежде чем рекомендовать внедрение этих мер в онкологическую практику. Кроме того, многие мужчины и женщины с онкологическими заболеваниями, страдающие ожирением, принимают многочисленные лекарственные препараты (например, противодиабетические или антигипертензивные), что может иметь негативные или даже фатальные последствия в сочетании с голоданием, включая гипотензию и тяжелую гипогликемию.

Будущие направления исследований

Данные, касающиеся ИГ и лучевой терапии, ограничены.¹⁹² В доклинических исследованиях рака поджелудочной железы на мышинных моделях оценивалось голодание в течение 24 ч до проведения абдоминальной лучевой терапии.¹⁹³ Голодание снижало токсичность, позволяя увеличивать дозы радиации, но не влияло на гибель опухолевых клеток в результате облучения. Голодание также усиливало эффекты одновременной химио- и лучевой терапии у экспериментальных мышей с глиомой.¹⁰⁵ Клинические исследования у людей ограничены. Продолжающееся сейчас исследование CAREFOR (исследование анализа осуществимости) (NCT01819233) изучает РК у пациенток с РМЖ на ранних стадиях, проходящих лучевую терапию. Данные, касающиеся влияния голодания на результаты лучевой терапии, в основном ограничены доклиническими исследованиями,

а значит, необходимы дальнейшие клинические исследования, прежде чем голодание во время лучевой терапии может быть рекомендовано пациентам.

За последние 10 лет иммунотерапия внесла значительные изменения в онкологию и сейчас является 1-й линией стандартного лечения многих злокачественных опухолей на поздних стадиях, в том числе меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточного рака, некоторых типов РМЖ, рака мочевого пузыря и толстой кишки. Хотя необходимо провести еще много исследований, уже сегодня можно с большой долей вероятности утверждать, что питание влияет на лейкоциты и, таким образом, может иметь значение для иммунного ответа при онкологических заболеваниях.¹⁹⁴ Ожирение ассоциируется с уменьшением цитотоксических Т-клеток и клеток — естественных киллеров.^{195, 196} Как уже говорилось выше, голодание и РК снижают уровни IGF-1 и активируют аутофагию. Это, в свою очередь, может способствовать увеличению числа предшественников CD8⁺ Т-лимфоцитов и усилению иммунного ответа.^{194, 197} Доклинические исследования, изучавшие сочетание иммуно-, химиотерапии и голодания, продемонстрировали повышение опухолевого ответа у экспериментальных мышей с опухолями молочной железы и фибросаркомы, причем показатель излечения составил 90 % (у 9 из 10 мышей наблюдалась полная регрессия опухоли) по сравнению с показателем излечения (40 %) при использовании химио- и иммунотерапии без голодания.¹⁹⁸ Клинических данных пока мало, однако 2 продолжающихся исследования оценивают осуществимость ИГ в сочетании с иммунотерапией при меланоме (NCT04387084) и немелкоклеточном раке легкого (NCT03700437).

Выводы

Собранные данные показывают, что ожирение и связанные с ним метаболические, молекулярные и иммунологические изменения повышают риск и ухудшают прогноз многих распространенных типов рака. Таким образом, контроль веса имеет решающее значение как для онкологических больных, так и для тех, кто уже победил рак. В настоящее время ведутся исследования, целью которых является оценка роли ИГ в профилактике и клинических исходах рака, поскольку ИГ эффективно снижает вес и может оказывать прямой и косвенный эффект на биологию опухоли. Однако исследования на людях, оценивающие влияние ИГ на сигналы от инсулина и других гормональных и воспалительных маркеров канцерогенеза, не продемонстрировали значимых клинических результатов, по крайней мере пока, поскольку этим исследованиям часто не хватало мощности и длительности периода наблюдения. Какой эффект оказывает ИГ на клинически значимые исходы, такие как заболеваемость раком и прогноз после постановки диагноза, неизвестно, поскольку клинических исследований пока недостаточно. Кроме того, данные, полученные в исследованиях на грызунах, неоднозначны и свидетельствуют о том, что при некоторых онкологических

заболеваниях ИГ может оказаться потенциально вредным. Несмотря на недостаток знаний и многочисленные нерешенные вопросы, касающиеся изменения моделей пищевого поведения у людей, ИГ остается привлекательным объектом для исследования, особенно в сочетании со здоровым рационом и регулярной физической активностью,¹⁹⁹ поскольку связано с минимальными побочными эффектами, является легкодоступным, и его эффект, вероятно, не ограничивается определенными типами опухолей.

Рекомендации для клиницистов

Для пациентов с избыточным весом и ожирением, которые стремятся похудеть или контролировать вес в качестве меры профилактики рака, ИГ может быть удобной опцией, особенно в сочетании с выполнением рекомендаций по питанию и физической активности Американского противоракового общества в промежутках между «голодными» днями.¹⁹⁹ Несколько обсервационных и небольших клинических исследований показали, что длительное голодание может быть безопасным, осуществимым и потенциально способно снижать токсические эффекты химиотерапии и рост опухоли у некоторых онкологических больных. Однако результаты доклинических исследований неоднозначны, а данных клинических исследований пока недостаточно. Следовательно, необходимо продолжать исследования, чтобы установить, получают ли пациенты в конечном счете пользу от голодания и, если да, какую, прежде чем рекомендовать ИГ для использования в онкологической практике. В заключение мы рекомендуем не назначать ИГ больным, получающим активную противоопухолевую терапию, если это не является частью клинических исследований. Мы также советуем пациентам, использовавшим ИГ в качестве метода похудения еще до постановки онкологического диагноза, не продолжать голодать во время лечения, если это не делается в рамках клинических исследований. Бывшим онкологическим больным, которые не находятся на активном лечении (химио- или лучевая терапия) и заинтересованы в продолжении ИГ, мы рекомендуем обсудить вопрос с лечащим врачом, чтобы прояснить цели ИГ. В качестве стратегии для похудения ИГ может быть приемлемо для некоторых пациентов, но у нас пока нет данных, чтобы утверждать, что ИГ в отсутствие снижения веса и/или изменений в рационе и степени физической активности окажет положительный эффект на клинические исходы онкологических заболеваний, в том числе на рецидивирование или развитие вторичных опухолей. Однако ИГ может принести потенциальную пользу при других кардиометаболических заболеваниях, которые распространены у лиц, перенесших рак, таких как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Как и при выборе любых других терапевтических стратегий, врач должен обсудить пользу и риски голодания с пациентом. При онкологических заболеваниях польза ИГ точно не установлена, а риски должны быть исключены.

Литература

1. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2018. *NCHS Data Brief*. 2020;355:1-8.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7-33.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016*. National Cancer Institute; 2019.
4. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:363-385.
5. Beckjord EB, Reynolds KA, van Londen GJ, et al. Population-level trends in posttreatment cancer survivors' concerns and associated receipt of care: results from the 2006 and 2010 LIVESTRONG surveys. *J Psychosoc Oncol*. 2014;32:125-151.
6. Foster C, Wright D, Hill H, Hopkinson J, Roffe L. Psychosocial implications of living 5 years or more following a cancer diagnosis: a systematic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care*. 2009;18:223-247.
7. Burg MA, Adorno G, Lopez EDS, et al. Current unmet needs of cancer survivors: analysis of open-ended responses to the American Cancer Society Study of Cancer Survivors II. *Cancer*. 2015;121:623-630.
8. Donin N, Filson C, Drakaki A, et al. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer*. 2016;122:3075-3086.
9. Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, et al. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:566-571.
10. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer— analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
11. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:31-54.
12. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794-798.
13. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2021;4:e213520.
14. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31:89-98.
15. International Food Information Council (IFIC). 2020 Food & Health Survey [press release]. IFIC; 2020. Accessed June 15, 2021. ific.org/media-information/press-releases/2020-food-and-health-survey/
16. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:627-635.
17. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2011;4:486-501.
18. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res*. 2010;16:1884-1893.
19. Troeschel AN, Hartman TJ, Jacobs EJ, et al. Postdiagnosis body mass index, weight change, and mortality from prostate cancer, cardiovascular disease, and all causes among survivors of nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:2018-2027.
20. Di Bella CM, Howard LE, Oyekunle T, et al. Abdominal and pelvic adipose tissue distribution and risk of prostate cancer recurrence after radiation therapy. *Prostate*. 2020;80:1244-1252.
21. Greenlee H, Shi Z, Molmenti CLS, Rundle A, Tsai WY. Trends in obesity prevalence in adults with a history of cancer: results from the US National Health Interview Survey, 1997 to 2014. *J Clin Oncol*. 2016;34:3133-3140.
22. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17:120.
23. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The obesity paradox in cancer: a review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:56.
24. Lee DH, Giovannucci EL. The obesity paradox in cancer: epidemiologic insights and perspectives. *Curr Nutr Rep*. 2019;8:175-181.
25. Park Y, Peterson LL, Colditz GA. The plausibility of obesity paradox in cancer – point. *Cancer Res*. 2018;78:1898-1903.
26. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia*. Published online June 10, 2021. doi:10.1007/S00125-021-05484-6
27. Sanchez A, Furberg H, Kuo F, et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:283-293.
28. Santoni M, Cortellini A, Buti S. Unlocking the secret of the obesity paradox in renal tumours. *Lancet Oncol*. 2020;21:194-196.
29. Lohmann AE, Goodwin PJ, Chlebowski RT, et al. Association of obesity-related metabolic disruptions with cancer risk and outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34:4249-4255.
30. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:635-646, viii-ix.
31. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-2556.
32. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56:1010-1013.
33. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J Clin Oncol*. 2012;30:164-171.
34. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:32-39.
35. Prisco M, Romano G, Peruzzi F, et al. Insulin and IGF-I receptors signaling in protection from apoptosis. *Horm Metab Res*. 1999;31(2-3):80-89.
36. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991;40(4-6):841-849.
37. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev*. 1987;8:132-141.
38. Powell DR, Suwanichkul A, Cubbage ML, et al. Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Biol Chem*. 1991;266:18868-18876.
39. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*. 1997;278:1407-1411.
40. Shanmugalingam T, Bosco C, Ridley AJ, Van Hemelrijck M. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? *Cancer Med*. 2016;5:3353-3367.
41. Peyrat JP, Bonnetterre J, Hecquet B, et al. Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A:492-497.
42. Chen C, Zhang Q, Liu S, et al. IL-17 and insulin/IGF1 enhance adhesion of prostate cancer cells to vascular

- endothelial cells through CD44-VCAM-1 interaction. *Prostate*. 2015;75:883-895.
43. Nomura AMY, Stemmermann GN, Lee J, Pollak MN. Serum insulin-like growth factor I and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am J Epidemiol*. 2003;158:424-431.
 44. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:197-209.
 45. Flototto T, Djahansouzi S, Glaeser M, et al. Hormones and hormone antagonists: mechanisms of action in carcinogenesis endometrial and breast cancer. *Horm Metab Res*. 2001;33:451-457.
 46. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*. 2018;10:a028662.
 47. Michelet X, Dyck L, Hogan A, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol*. 2018;19:1330-1340.
 48. Floris G, Richard F, Hamy AS, et al. Body mass index and tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113:146-153.
 49. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5:161.
 50. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2583-2589.
 51. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals NY Acad Sci*. 2012;1271:37-43.
 52. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. Association of low-fat dietary pattern with breast cancer overall survival: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e181212.
 53. Hoy MK, Winters BL, Chlebowski RT, et al. Implementing a low-fat eating plan in the Women's Intervention Nutrition Study. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:688-696.
 54. Blackburn GL, Wang KA. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *Am J Clin Nutr*. 2007;86:s878-s881.
 55. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*. 2007;298:289-298.
 56. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:275-287.
 57. Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors. III. Effects of a high-fat diet. *Cancer Res*. 1942;2:468.
 58. Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*. 1982;215:1415-1418.
 59. Birt DF, Kris ES, Choe M, Pelling JC. Dietary energy and fat effects on tumor promotion. *Cancer Res*. 1992;52(7 suppl):2035s-2039s.
 60. Albanes D. Total calories, body weight, and tumor incidence in mice. *Cancer Res*. 1987;47:1987-1992.
 61. Boissonneault GA, Elson CE, Pariza MW. Net energy effects of dietary fat on chemically induced mammary carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76:335-338.
 62. Kalaany NY, Sabatini DM. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*. 2009;458:725-731.
 63. Gibbs RA, Rogers J, Katze MG, et al. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome. *Science*. 2007;316:222-234.
 64. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325:201-204.
 65. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012;489:318-321.
 66. Folkman J, Kalluri R. Cancer without disease. *Nature*. 2004;427:787.
 67. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020;383:1535-1543.
 68. Anveden A, Taube M, Peltonen M, et al. Long-term incidence of femalespecific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects Study. *Gynecol Oncol*. 2017;145:224-229.
 69. Yeh HC, Bantle JP, Cassidy-Begay M, et al. Intensive weight loss intervention and cancer risk in adults with type 2 diabetes: analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1678-1686.
 70. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. Two years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:673-683.
 71. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1033-1042.
 72. Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell*. 2016;15:22-27.
 73. Cangemi R, Friedmann AJ, Holloszy JO, Fontana L. Long-term effects of calorie restriction on serum sex-hormone concentrations in men. *Aging Cell*. 2010;9:236-242.
 74. Meydani SN, Das SK, Pieper CF, et al. Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans. *Aging*. 2016;8:1416-1431.
 75. Il'yasova D, Fontana L, Bhapkar M, et al. Effects of 2 years of caloric restriction on oxidative status assessed by urinary F2-isoprostanes: the CALERIE 2 randomized clinical trial. *Aging Cell*. 2018;17:e12719.
 76. Hofer T, Fontana L, Anton SD, et al. Long-term effects of caloric restriction or exercise on DNA and RNA oxidation levels in white blood cells and urine in humans. *Rejuvenation Res*. 2008;11:793-799.
 77. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:1539-1548.
 78. Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, et al. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell*. 2013;12:645-651.
 79. Yang L, Licastro D, Cava E, et al. Long-term calorie restriction enhances cellular quality-control processes in human skeletal muscle. *Cell Rep*. 2016;14:422-428.
 80. Fontana L, Mitchell SE, Wang B, et al. The effects of graded caloric restriction: XII. Comparison of mouse to human impact on cellular senescence in the colon. *Aging Cell*. 2018;17:e12746.
 81. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med*. 1982;137:379-399.
 82. Hoddy KK, Marlatt KL, Cetcinkaya H, Ravussin E. Intermittent fasting and metabolic health: from religious fast to time-restricted feeding. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(suppl 1):S29-S37.
 83. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*. 1999;45:8-15.
 84. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:6216-6220.
 85. Fung J. *The Obesity Code: Unlocking the Secrets of Weight Loss*. Greystone Books; 2016.

86. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:714-727.
87. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73:661-674.
88. Stote KS, Baer DJ, Spears K, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:981-988.
89. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev*. 2014;72:308-318.
90. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354:1008-1015.
91. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer*. 2019;5:475-494.
92. Sulli G, Manoogian ENC, Taub PR, Panda S. Training the circadian clock, clocking the drugs, and drugging the clock to prevent, manage, and treat chronic diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2018;39:812-827.
93. Yuan X, Zhu C, Wang M, et al. Night shift work increases the risks of multiple primary cancers in women: a systematic review and meta-analysis of 61 articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27:25-40.
94. Froy O, Chapnik N, Miskin R. Effect of intermittent fasting on circadian rhythms in mice depends on feeding time. *Mech Ageing Dev*. 2009;130:154-160.
95. Tannenbaum A, Silverstone H. Failure to inhibit the formation of mammary carcinoma in mice by intermittent fasting. *Cancer Res*. 1950;10:577-579.
96. Thomas JA 2nd, Antonelli JA, Lloyd JC, et al. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13:350-355.
97. Lu Z, Xie J, Wu G, et al. Fasting selectively blocks development of acute lymphoblastic leukemia via leptin-receptor upregulation. *Nat Med*. 2017;23:79-90.
98. Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:1185-1191.
99. Sun P, Wang H, He Z, et al. Fasting inhibits colorectal cancer growth by reducing M2 polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget*. 2017;8:74649-74660.
100. Chen X, Lin X, Li M. Comprehensive modulation of tumor progression and regression with periodic fasting and refeeding circles via boosting IGFBP-3 loops and NK responses. *Endocrinology*. 2012;153:4622-4632.
101. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2012;4:124ra127.
102. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:8215-8220.
103. Shi Y, Felley-Bosco E, Marti TM, et al. Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin. *BMC Cancer*. 2012;12:571.
104. Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E, et al. Caloric restriction mimetics enhance anticancer immunosurveillance. *Cancer Cell*. 2016;30:147-160.
105. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One*. 2012;7:e44603.
106. Saleh AD, Simone BA, Palazzo J, et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle*. 2013;12:1955-1963.
107. Bianchi G, Martella R, Ravera S, et al. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget*. 2015;6:11806-11819.
108. Huisman SA, de Bruijn P, Ghobadi Moghaddam-Helmantel IM, et al. Fasting protects against the side effects of irinotecan treatment but does not affect antitumor activity in mice. *Br J Pharmacol*. 2016;173:804-814.
109. Jongbloed F, Huisman SA, van Steeg H, et al. The transcriptomic response to irinotecan in colon carcinoma bearing mice preconditioned by fasting. *Oncotarget*. 2019;10:2224-2234.
110. Tinkum KL, Stemler KM, White LS, et al. Fasting protects mice from lethal DNA damage by promoting small intestinal epithelial stem cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:E7148-E7154.
111. Di Biase S, Lee C, Brandhorst S, et al. Fasting-mimicking diet reduces HO-1 to promote T cell-mediated tumor cytotoxicity. *Cancer Cell*. 2016;30:136-146.
112. Caffa I, Spagnolo V, Vernieri C, et al. Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression. *Nature*. 2020;583:620-624.
113. Das M, Ellies LG, Kumar D, et al. Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia to inhibit breast cancer in obese postmenopausal mouse models. *Nat Commun*. 2021;12:565.
114. Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding mitigates high-fat diet-enhanced mammary tumorigenesis in MMTV-PyMT mice. *Nutr Res*. 2018;59:72-79.
115. Yan L, Sundaram S, Mehous AA, Picklo MJ. Time-restricted feeding attenuates high-fat diet-enhanced spontaneous metastasis of Lewis lung carcinoma in mice. *Anticancer Res*. 2019;39:1739-1748.
116. Turbitt WJ, Orlandella RM, Gibson JT, et al. Therapeutic time-restricted feeding reduces renal tumor bioluminescence in mice but fails to improve anti-CTLA-4 efficacy. *Anticancer Res*. 2020;40:5445-5456.
117. Thompson HJ, McTiernan A. Weight cycling and cancer: weighing the evidence of intermittent caloric restriction and cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1736-1742.
118. Buschemeyer WC 3rd, Klink JC, Mavropoulos JC, et al. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate*. 2010;70:1037-1043.
119. Berrigan D, Perkins SN, Haines DC, Hursting SD. Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis*. 2002;23:817-822.
120. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *FASEB J*. 2003;17:1133-1134.
121. Siegel I, Liu TL, Nepomuceno N, Gleicher N. Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats. *Cancer Invest*. 1988;6:677-680.
122. Rocha NS, Barban LF, de Oliveira MLC, de Camargo JLV. Effects of fasting and intermittent fasting on rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2002;22:129-138.
123. Hikita H, Vaughan J, Pitot HC. The effect of two periods of short-term fasting during the promotion stage of hepatocarcinogenesis in rats: the role of apoptosis and cell proliferation. *Carcinogenesis*. 1997;18:159-166.
124. Tomasi C, Laconi E, Laconi S, et al. Effect of fasting/refeeding on the incidence of chemically induced hepatocellular carcinoma in the rat. *Carcinogenesis*. 1999;20:1979-1983.
125. Caderni G, Perrelli MG, Cecchini F, Tessitore L. Enhanced growth of colorectal aberrant crypt foci in fasted/refed rats involves changes in TGFbeta1 and p21CIP expressions. *Carcinogenesis*. 2002;23:323-327.
126. Tessitore L. Hepatocellular carcinoma is induced by a subnecrogenic dose of diethylnitrosamine in previously

- fasted/refed rats. *Nutr Cancer*. 1998;32:49-54.
127. McLellan EA, Medline A, Bird RP. Sequential analyses of the growth and morphological characteristics of aberrant crypt foci: putative preneoplastic lesions. *Cancer Res*. 1991;51:5270-5274.
 128. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med*. 2019;381:2541-2551.
 129. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1203-1212.
 130. Cho Y, Hong N, Kim KW, et al. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Med*. 2019;8:1645.
 131. Grossmann ME, Cleary MP. The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis – focus on mammary tumorigenesis. *Biochimie*. 2012;94:2164-2171.
 132. Sundfor TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:698-706.
 133. Schubel R, Nattenmuller J, Sookthai D, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108:933-945.
 134. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:930-938.
 135. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab*. 2020;31:878-881.
 136. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27:1212-1221.e3.
 137. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, et al. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*. 2019;11:1234.
 138. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27:724-732.
 139. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1491-1499.
 140. de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo)adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*. 2015;15:652.
 141. Dorff TB, Groshen S, Garcia A, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2016;16:360.
 142. Zorn S, Ehret J, Schauble R, et al. Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients – a controlled cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2020;20:578.
 143. Badar T, Ismail A, AlShanqeeti A. Safety and feasibility of Muslim fasting while receiving chemotherapy. *IOSR J Pharm*. 2014;4:15-20.
 144. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, et al. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report. *Aging (Albany NY)*. 2009;1:988-1007.
 145. Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnowsky M, et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2018;18:476.
 146. de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun*. 2020;11:3083.
 147. Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. *JAMA Oncol*. 2016;2:1049-1055.
 148. Harvie MN, Sims AH, Pegington M, et al. Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. *Breast Cancer Res*. 2016;18:57.
 149. Leiter LA, Marliss EB. Survival during fasting may depend on fat as well as protein stores. *JAMA*. 1982;248:2306-2307.
 150. Haymond MW, Karl IE, Clarke WL, et al. Differences in circulating gluconeogenic substrates during short-term fasting in men, women, and children. *Metabolism*. 1982;31:33-42.
 151. Inagaki T, Lin VY, Goetz R, et al. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab*. 2008;8:77-83.
 152. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1472-1489.
 153. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, et al. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*. 2008;7:681-687.
 154. Zhang X, Yee D. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) inhibits breast cancer cell motility. *Cancer Res*. 2002;62:4369-4375.
 155. Dai B, Ruan B, Wu J, et al. Insulinlike growth factor binding protein-1 inhibits cancer cell invasion and is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:5645-5654.
 156. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:8030-8035.
 157. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014;55:2211-2228.
 158. Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:42-52.
 159. Zimmermann S, Kiefer F, Prudenziati M, et al. Reduced body size and decreased intestinal tumor rates in HDAC2-mutant mice. *Cancer Res*. 2007;67:9047-9054.
 160. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339:211-214.
 161. Schreiber RA, Yeh YY. Temporal changes in plasma levels and metabolism of ketone bodies by liver and brain after ethanol and/or starvation in C57BL/6J mice. *Drug Alcohol Depend*. 1984;13:151-160.
 162. Cahill GF Jr, Herrera MG, Morgan AP, et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest*. 1966;45:1751-1769.
 163. Haller W, Bines JE. Starvation and fasting: biochemical aspects. In: Caballero B, ed. *Encyclopedia of Human Nutrition*. 3rd ed. Academic Press; 2013:209-218.
 164. Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e814s.
 165. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004;6:463-477.
 166. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: a review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2018;47:183-197.
 167. Kimmelman AC, White E. Autophagy and tumor metabolism. *Cell Metab*. 2017;25:1037-1043.
 168. Yun CW, Lee SH. The roles of autophagy in cancer. *Int J Med Sci*. 2018;19:3466.

169. Mrakovcic M, Frohlich LF. p53-mediated molecular control of autophagy in tumor cells. *Biomolecules*. 2018;8:14.
170. Botti J, Djavaheri-Mergny M, Pilatte Y, Codogno P. Autophagy signaling and the cogwheels of cancer. *Autophagy*. 2006;2:67-73.
171. Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev*. 2016;30:1913-1930.
172. Galluzzi L, Pietrocola F, Bravo-San Pedro JM, et al. Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *EMBO J*. 2015;34:856-880.
173. White E, Mehnert JM, Chan CS. Autophagy, metabolism, and cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:5037-5046.
174. Liu J, Debnath J. Chapter 1. The evolving, multifaceted roles of autophagy in cancer. In: Tew KD, Fisher PB, eds. *Advances in Cancer Research*. Vol. 130. Academic Press; 2016:1-53.
175. Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2006;10:51-64.
176. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010;40:280-293.
177. Marino G, Kroemer G. Ammonia: a diffusible factor released by proliferating cells that induces autophagy. *Sci Signal*. 2010;3:pe19. doi:10.1126/scisignal.3124pe19
178. Chi KH, Wang YS, Huang YC, et al. Simultaneous activation and inhibition of autophagy sensitizes cancer cells to chemotherapy. *Oncotarget*. 2016;7:58075-58088.
179. Chen Z, Jiang Q, Zhu P, et al. NPRL2 enhances autophagy and the resistance to everolimus in castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2019;79:44-53.
180. Xiao X, Wang W, Li Y, et al. HSP90AA1-mediated autophagy promotes drug resistance in osteosarcoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37:201.
181. Naveed S, Aslam M, Ahmad A. Starvation based differential chemotherapy: a novel approach for cancer treatment. *Oman Med J*. 2014;29:391-398.
182. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.
183. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G, et al. Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle*. 2010;9:4474-4476.
184. de Groot S, Pijl H, van der Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:209.
185. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci*. 2016;41:211-218.
186. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res*. 2010;70:1564-1572.
187. Cheng CW, Adams GB, Perin L, et al. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell*. 2014;14:810-823.
188. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab*. 2015;22:86-99.
189. Andre F, Dieci MV, Dubsy P, et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:28-33.
190. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist*. 2007;12:738-747.
191. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:707-719.
192. Valayer S, Kim D, Fogtman A, et al. The potential of fasting and caloric restriction to mitigate radiation damage – a systematic review. *Front Nutr*. 2020;7:584543.
193. de la Cruz Bonilla M, Stemler KM, Jeter-Jones S, et al. Fasting reduces intestinal radiotoxicity, enabling dose-escalated radiation therapy for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105:537-547.
194. Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol*. 2017;18:843-850.
195. Lamas O, Marti A, Martinez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(suppl 3):S42-S45.
196. Conroy MJ, Dunne MR, Donohoe CL, Reynolds JV. Obesity-associated cancer: an immunological perspective. *Proc Nutr Soc*. 2016;75:125-138.
197. Eriau E, Paillet J, Kroemer G, Pol JG. Metabolic reprogramming by reduced calorie intake or pharmacological caloric restriction mimetics for improved cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021;13:1260.
198. Levesque S, Le Naour J, Pietrocola F, et al. A synergistic triad of chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, and caloric restriction mimetics eradicates tumors in mice. *Onc-immunology*. 2019;8:e1657375.
199. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:245-271.

Последние достижения в лечении рака у детей

Эрин Батлер, MD¹; Кэтлин Людвиг, MD¹; Холли Л. Пасента, MD²; Лора Дж. Клессе, MD, PhD¹; Тая Уотт, MD¹; Теодор У. Лэтч, MD^{3, 4}

¹Отделение педиатрии и Онкологический Центр Гарольда К. Симмонса при Юго-Западном медицинском центре Университета Техаса (США);

²Отделение гематологии и онкологии, Детский медицинский центр Кука, Форт Уорт, Техас;

³Отделение онкологии и Центр исследования детского рака, Детская больница Филадельфии, Филадельфия, Пенсильвания;

⁴Отделение педиатрии и Онкологический центр Абрамсона, Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2021;71(4):315–332.

© 2019 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21665.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. Несмотря на заметные достижения в лечении рака у детей, в последние годы намечилось некоторое замедление прогресса, поскольку мы, по-видимому, достигли предела интенсификации терапии для многих форм рака. Кроме того, все больше пациентов, перенесших рак в детстве, испытывают отдаленные побочные эффекты лечения. Как результат, внимание врачей привлекло использование молекулярно-таргетной и иммунотерапии в целях улучшения клинических исходов у детей, которых не удается вылечить с помощью традиционной химиотерапии, и одновременного снижения ее токсических эффектов. В этом обзоре дается описание последних достижений в лечении рака у детей, в особенности тех его типов, против которых применяется таргетная терапия и иммунотерапия. CA Cancer J Clin 2021;71:315–332. © 2021 Авторы. CA: A Cancer Journal for Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

Ключевые слова: детские типы рака, химиотерапия, клинические исследования, педиатрия

Введение

Со времени первых клинических исследований по применению химиотерапии при лейкозах в 40–50-х гг. XX в. в лечении детских типов рака был достигнут значительный прогресс. Согласно сегодняшним оценкам, более 80 % детей, у которых диагностирован рак, излечиваются.^{1, 2} Это стало возможным, в основном благодаря объединенным мультицентровым клиническим исследованиям, проведенным несколькими исследовательскими группами в США, в том числе Педиатрической онкологической группой (Pediatric Oncology Group), Группой по изучению детских типов рака (Children’s Cancer Group), Национальной группой по изучению опухоли Вилмса (National Wilms Tumor Study Group), Группой по межгрупповому исследованию рабдомиосаркомы (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group), а в последнее время – Детской онкологической группой (Children’s Oncology Group, COG) и Консорциумом по изучению опухолей мозга у детей (Pediatric Brain Tumor Consortium), а также аналогичными международными группами. До начала 2000-х годов улучшение выживаемости было обусловлено главным образом интенсификацией терапии, особенно для групп пациентов высокого риска, а также успехами поддерживающего лечения. Однако в последние годы эта положительная тенденция замедлилась, и с увеличением доступности таргетных малых молекул и иммунотерапевтических препаратов основное внимание в клинических исследованиях в педиатрической онкологии все чаще уделяется включению этих веществ в дополнение к цитотоксической химиотерапии или вместо нее.

Этот перенос был обусловлен более глубоким пониманием отдаленных эффектов противоопухолевой терапии у детей. Поздние нейрокогнитивные эффекты облучения центральной нервной системы (ЦНС) и интратекстальной терапии, кардиомиопатия, вызванная антрациклинами и облучением области

сердца, гонадная дисфункция, развившаяся вследствие использования алкилирующих агентов и радиации, а также другие хронические последствия онкологического лечения сейчас уже общепризнаны. Более половины пациентов, перенесших рак, испытывают отдаленные последствия болезни и ее лечения.³ Именно поэтому несколько недавних исследований были посвящены оценке снижения интенсивности терапии для групп низкого риска; кроме того, начаты исследования, которые позволят оценить результаты применения таргетных препаратов вместо цитотоксической терапии. Однако с распространением таргетной терапии растет и наше понимание ее токсических эффектов, таких как угнетение роста ингибиторами киназы ABL, используемыми для лечения больных хроническим миелоидным лейкозом.⁴

В статье мы представляем обзор последних достижений в лечении детского рака, уделив особое внимание тем областям детской онкологии, в которых применение таргетных малых молекул и иммунотерапевтических препаратов изучается или уже вошло в клиническую практику.

Прогресс в лечении гематологических типов рака у детей

В-клеточный острый лимфобластный лейкоз

В педиатрической практике наиболее распространенным типом рака является В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), показатель излечения которого более 90 %.⁵ Основные успехи в лечении В-ОЛЛ связаны с успешной стратификацией риска при постановке диагноза и более широким применением индукционной цитотоксической химиотерапии у пациентов с высоким риском рецидива. Факторы риска включают, в частности, возраст младше года и старше 10 лет, наличие экстрамедуллярных проявлений, замедленный первоначальный ответ на терапию и генетические особенности опухолевых клеток.⁵ Хотя многие из этих факторов риска известны уже давно, более глубокое понимание молекулярной генетики лейкозов и оценка молекулярных особенностей опухоли играют все большую роль при оценке риска. С учетом успешного применения иматиниба и других ингибиторов ABL в лечении В-ОЛЛ с транслокацией *BCR-ABL1* (филадельфийская

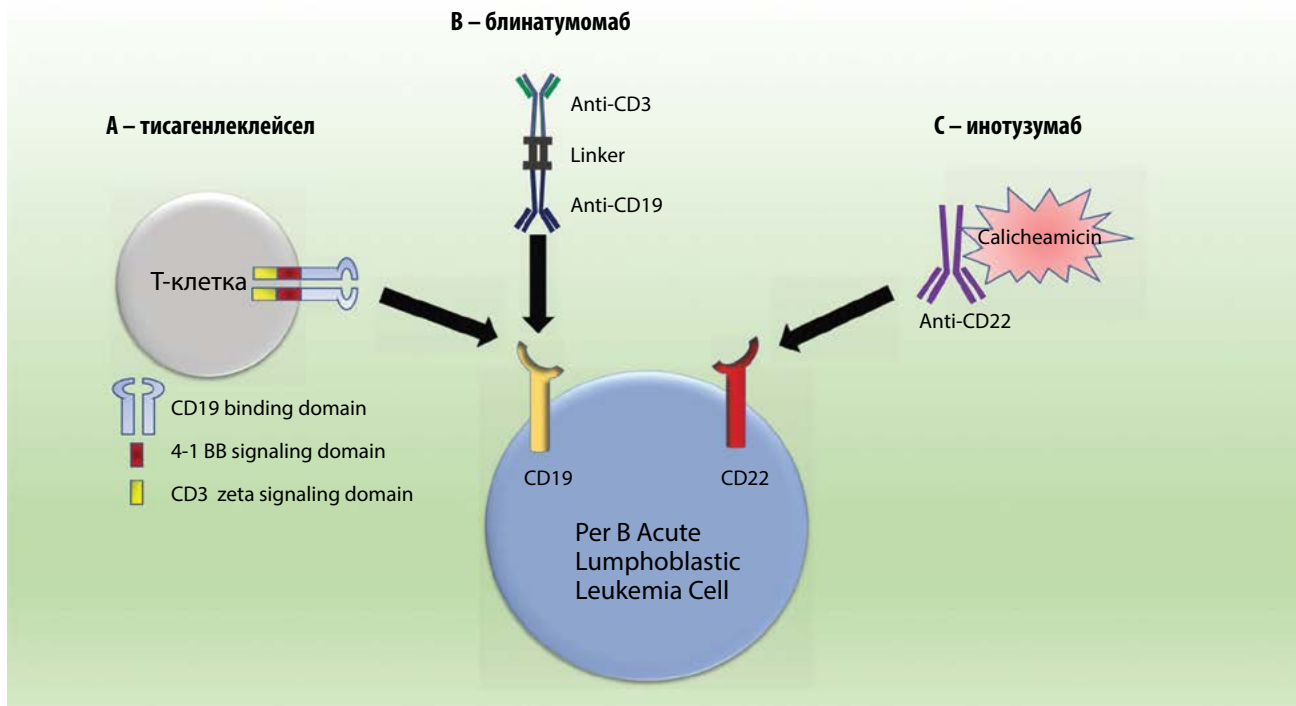


Рис. 1. Иммунотерапия В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ). А – тисагенлеклейсел – препарат CAR-T-клеточной терапии (chimeric antigen receptor, CAR) – аутологичный химерный антигенный рецептор). После связывания с CD19 на поверхности незрелых В-ОЛЛ клеток, внутриклеточные сигнальные домены 4-1BB и CD3 ζ вызывают цитотоксический эффект в отношении опухолевой клетки, в также пролиферацию и персистенцию тисагенлеклейсела. В – блинатумоаб – биспецифический активатор Т-клеток, включающий фрагмент анти-CD3-антитела, который связывает Т-клетки через линкер с фрагментом анти-CD19-антитела, который, в свою очередь, связывается с клетками В-ОЛЛ. После связывания Т-клетки активируются для уничтожения опухолевых клеток. С – инотузумаб представляет собой конъюгат «антитело–препарат», содержащий фрагмент анти-CD22-антитела, который связывается с клетками В-ОЛЛ, и калихеамицин, который стимулирует апоптоз после интернализации инотузумаба в лизосомальный компартмент опухолевой клетки

хромосома),⁶ в новых исследованиях оценивается эффективность таргетной терапии в отношении ОЛЛ с другими активирующими киназы мутациями, аналогичными филадельфийской хромосоме.

Исторически дети с рецидивами В-ОЛЛ имеют неблагоприятный прогноз, несмотря на интенсивную химиотерапию с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).^{7–9} Первым предиктором исхода при рецидиве В-ОЛЛ является время его наступления. Показатель излечения пациентов, у которых рецидив случается после завершения курса химиотерапии, — около 50 %, в то время как при наступлении рецидива во время лечения он составляет 20–30 %.^{7, 8} Как это часто бывает в педиатрической онкологии, новые виды терапии изучаются сначала на рецидивах, поскольку их эффективность и токсический профиль неизвестны. Однако общей парадигмой является включение в 1-ю линию терапии препаратов, продемонстрировавших свою эффективность, а не резервирование их для применения во 2-й или 3-й линии.

Помимо использования ингибиторов киназ последние достижения в лечении В-ОЛЛ были сосредоточены на разработке иммунотерапевтических препаратов, которые непосредственно воздействуют на В-клетки. Экспрессия поверхностных маркеров, таких как CD19, CD20, CD22, в основном ограничена нормальными В-клетками и опухолевыми клетками В-ОЛЛ. Методы терапии препаратами, прицельно воздействующими именно на опухолевые клетки, кардинально изменили лечение пациентов с рецидивирующим и рефрактерным (Р/Р) В-ОЛЛ. Здесь мы освещаем 3 таргетных препарата, недавно одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения В-ОЛЛ у детей: тисагенлеклейсел и блинатумомаб, мишенью которых является CD19, и инотузумаб, нацеленный на CD22.

Т-клетки с химерным антигенным рецептором (Chimeric antigen receptor, CAR) представляют собой форму клеточной иммунотерапии, в которой Т-клетки генетически модифицируются для экспрессии на клеточной поверхности антитела CD19, которое связано с сигнальным доменом Т-клеточного рецептора внутри клетки (рис. 1). Связывание CAR с CD19-экспрессирующими В-ОЛЛ клетками активирует CAR-Т-клетки для уничтожения опухолевых клеток. В 2017 г. одобрение FDA получил первый такой препарат — тисагенлеклейсел, представляющий собой собственные Т-клетки пациента, модифицированные для таргетирования опухолевых клеток.

Тисагенлеклейсел одобрен для лечения Р/Р В-ОЛЛ у пациентов до 25-летнего возраста.¹⁰ Результаты мультицентрового клинического исследования 2-й фазы ELIANA (номер идентификатора в ClinicalTrials.gov (NCT) NCT02435849), в котором оценивался тисагенлеклейсел, продемонстрировало отличные результаты. У участников исследования показатель общего ответа (ОО) составил 81 %, и при обновленном

анализе вероятность безрецидивной выживаемости у пациентов с полным ответом (ПО) и общая выживаемость (ОВ) через 24 мес составили 62 и 66 % соответственно.^{11, 12}

У многих пациентов после лечения тисагенлеклейселом наблюдалась ремиссия, и им не потребовалась дополнительная терапия. Только 8 (11 %) пациентам из 75 была проведена аллогенная трансплантация стволовых клеток в период ремиссии.^{11, 12} С момента одобрения препарата отчеты о его использовании в реальной клинической практике показали результаты, сходные с полученными в исследовании ELIANA.¹³

Хотя у пациентов, получающих CAR-Т-клеточную терапию, наблюдается меньше побочных эффектов, чем при химиотерапии и алло-ТГСК, эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможности развития таких осложнений, как синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), нейротоксичность и В-клеточная аплазия.¹⁰ СВЦ развивается при экспансии CAR-Т-клеток, которые активируют иммунную систему, приводя к высвобождению воспалительных цитокинов.^{12, 14, 15} Тяжелая форма СВЦ (3-я и 4-я степень) отмечалась у 47 % пациентов в исследовании ELIANA. Симптомы включали лихорадку, гипоксию и гипотензию.¹² Тяжесть СВЦ коррелирует с тяжестью В-ОЛЛ, и у пациентов с более легким течением болезни на момент инфузии CAR-Т-клеток СВЦ отмечался реже.¹⁶ Нейротоксичность часто встречается в сочетании с СВЦ, хотя ее этиология неизвестна. В исследовании ELIANA тяжелая нейротоксичность (3-я степень) наблюдалась у 13 % пациентов.¹² Симптомы включают головные боли, энцефалопатию и афазию, однако в большинстве случаев являются обратимыми.¹² Хотя пациентам с нейротоксичностью обычно достаточно поддерживающего лечения, пациенты с тяжелой формой СВЦ хорошо отвечают на терапию ингибитором интерлейкина (IL) 6 тоцилизумабом и кортикостероидами.¹⁷ Наиболее частым отдаленным побочным эффектом терапии анти-CD19 CAR-Т-клетками является В-клеточная аплазия. Это — избыточный эффект CAR-Т-клеток, атакующих здоровые В-клетки, экспрессирующие CD19, который может сохраняться годами, однако он эффективно лечится внутривенным введением иммуноглобулина.

Еще одним анти-CD19 препаратом является блинатумомаб, биспецифический активатор Т-клеток, одобренный FDA для лечения Р/Р В-ОЛЛ у детей и взрослых. Этот препарат содержит фрагменты антител, направленных против CD19, а также против Т-клеточного поверхностного маркера CD3 (см. рис. 1). Воздействуя на обе мишени, блинатумомаб активирует цитотоксические Т-клетки для уничтожения клеток В-ОЛЛ. Однако в отличие от CAR-Т-клеток, которые сохраняются годами, период полужизни блинатумомаба только около 2 ч, поэтому он назначается в виде непрерывной инфузии. В педиатрических клинических исследованиях, оценивающих монотерапию блинатумомабом при Р/Р В-ОЛЛ, показатель ПО варьируется от 39 до 59 %.^{18, 19} Хотя СВЦ и нейротоксичность наблюдаются

и у пациентов, получающих блинатумомаб, при назначении начальной низкой дозы с последующей эскалацией частота побочных эффектов гораздо ниже, чем при анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии.¹⁸ С учетом эффективности и благоприятного профиля токсичности при монотерапии блинатумомабом этот препарат оценивался и в сочетании с химиотерапией. В недавнем клиническом исследовании 3-й фазы с участием пациентов с 1-м рецидивом ОЛЛ эффективность блинатумомаба в сочетании с химиотерапией сравнивалась с эффективностью интенсивной химиотерапии; в обеих группах пациентам далее выполнялась алло-ТГСК.²⁰ Это исследование продемонстрировало увеличение 2-летней выживаемости в группе блинатумомаба + химиотерапия по сравнению с группой интенсивной химиотерапии (79,4 % vs 59,2 %; $p = 0,005$), кроме того, пациенты, лечившиеся блинатумомабом в сочетании с химиотерапией, были более вероятными кандидатами на последующую алло-ТГСК.²⁰ У пациентов, получавших блинатумомаб, во время лечения наблюдалось меньше побочных эффектов, чем у пациентов в группе интенсивной химиотерапии. Поскольку и блинатумомаб, и тисагенлеклейсел являются анти-CD19-агентами, одобренными FDA для лечения детей с Р/Р В-ОЛЛ, необходимы дополнительные данные для определения оптимальной целевой популяции и времени назначения этих препаратов.

Инотузумаб представляет собой конъюгат антитела и препарата, мишенью которого является CD22. Конъюгат «антитело–препарат» – это моноклональное антитело, связанное с цитотоксической молекулой (в случае инотузумаба – с калихеамицином) (см. рис. 1). Когда инотузумаб связывается с CD22 на поверхности клеток В-ОЛЛ, препарат проникает внутрь клетки и индуцирует апоптоз посредством активации калихеамицина. В 2017 г. инотузумаб был одобрен FDA для взрослых пациентов с В-ОЛЛ, и он был эффективен и в детской терапии. По данным ретроспективного анализа, у детей и молодых взрослых с Р/Р В-ОЛЛ, получавших инотузумаб, показатель ПО составил 67 %.²¹ Аналогичным образом в исследовании 2-й фазы у пациентов в возрасте от 1 до 21 года, которые получали инотузумаб, показатель ПО достиг 58 %.²² В отличие от пациентов, получающих CAR-T-клеточную терапию, пациентам, прошедшим лечение инотузумабом, для достижения длительной ремиссии требуется алло-ТГСК. Однако у тех, кому была выполнена алло-ТГСК после лечения инотузумабом, высок риск развития угрожающей жизни формы гепатотоксичности, известной как *синдром синусоидальной обструкции печени*, который развивается примерно у 30–50 % пациентов.^{21, 22} Хотя риск синдрома синусоидальной обструкции после получения инотузумаба требует тщательного мониторинга состояния пациентов, этот препарат является особенно привлекательным для больных с рецидивом ОЛЛ, у которых отсутствует экспрессия CD19, поскольку опции таргетной терапии для таких больных ограничены.

Таргетная терапия В-ОЛЛ является перспективной возможностью для лечения Р/Р заболевания. С учетом успеш-

ного применения блинатумомаба, инотузумаба и тисагенлеклейсела при рецидивах болезни эти препараты еще изучаются в продолжающихся клинических исследованиях в качестве терапии вновь диагностированного В-ОЛЛ (NCT03914625, NCT03959085, NCT03876769 и NCT03117751). Есть надежда, что добавление таргетных препаратов к 1-й линии терапии В-ОЛЛ позволит улучшить показатели излечения и в некоторых случаях снизить отдаленные осложнения, например, использование тисагенлеклейсела поможет избежать пересадки стволовых клеток.

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз

Примерно у 15 % детей с ОЛЛ наблюдается Т-клеточный ОЛЛ (Т-ОЛЛ).²³ Исторически пациенты с этой формой ОЛЛ имеют более низкие показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ по сравнению с больными В-ОЛЛ, поскольку Т-ОЛЛ часто характеризуется клиническими проявлениями высокого риска.²⁴ Однако интенсификация терапии и совершенствование нашего понимания оптимального режима цитотоксической химиотерапии у детей с Т-ОЛЛ позволили улучшить и эти показатели, и по результатам одного рандомизированного исследования 5-летняя выживаемость в группе с более высокими результатами составила 93,7 %.^{25, 26} Несмотря на эти успехи, пациенты, у которых наблюдаются рецидивы после начального курса терапии, имеют ограниченные эффективные терапевтические возможности, и 3-летняя БСВ у них составляет менее 25 %.²⁷ Хотя иммунотерапия кардинальным образом изменила лечение Р/Р В-ОЛЛ, разработка аналогичной терапии для пациентов с Т-ОЛЛ пока отстает главным образом из-за отсутствия специфических мишеней, отличающих злокачественные Т-лимфоциты от нормальных Т-клеток. Сейчас 2 новых препарата, неларабин и бортезомиб, вводятся в курс лечения на раннем этапе, чтобы определить, смогут ли они положительно повлиять на БСВ и ОВ.

В отличие от большинства описываемых в этом обзоре новых препаратов неларабин является антиметаболитом – нуклеозидным аналогом, ингибирующим синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Было установлено, что он цитотоксичен именно для Т-лимфоцитов в очень низких концентрациях.²⁸ В исследовании COG AALL0434 оценивались безопасность и эффективность добавления неларабина к стандартной полихимиотерапии у пациентов с вновь диагностированным Т-ОЛЛ и Т-лимфоцитарной лимфомой. Пациенты, рандомизированные в группу неларабина, продемонстрировали лучшую выживаемость: 4-летняя БСВ составила 89 % против 83 % у тех, кто не получал неларабин.²⁹ С учетом повышения БСВ и общих хороших результатов неларабин сейчас считается стандартом терапии для этой категории больных.

Бортезомиб является протеасомным ингибитором, который селективно подавляет протеасому 26S, что приводит к ингибированию расщепления белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, активации фактора транскрипции и апоптозу.³⁰ Доклинические исследования показали, что

бортезомиб может увеличить чувствительность стероид-резистентных клеток Т-ОЛЛ к кортикостероидам, которые составляют основу терапии Т-ОЛЛ.³¹ Результаты исследований фазы 1/2, проводимых Консорциумом по терапевтическим инновациям в лечении детских лейкозов и лимфом (Therapeutic Advances in Childhood Leukemia and Lymphoma Consortium), показали, что бортезомиб в сочетании с химиотерапией эффективен у пациентов с рецидивом Т-ОЛЛ (5 из 7 пациентов достигли ПО).³² Этот результат выглядит особенно многообещающим на фоне обычно неблагоприятного прогноза у детей с рецидивирующим Т-ОЛЛ. Сейчас в нескольких клинических исследованиях тестируется сочетание протеасомных ингибиторов со стандартной химиотерапией при рецидиве Т-ОЛЛ (NCT02303821 и NCT03888534).

Острый миелоидный лейкоз

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) составляет примерно 25 % от числа детских лейкозов. Лечение ОМЛ включает 4 или 5 курсов интенсивной миелосупрессивной химиотерапии антрациклинами и высокими дозами цитарабина с алло-ТГСК или без нее. Хотя показатели выживаемости у детей с ОМЛ сейчас близки к 60 %, те, для кого терапия 1-й линии оказалась неэффективной, а также те, у кого возник рецидив, имеют неблагоприятный прогноз.^{33–35} Традиционно режим лечения пациентов с Р/Р ОМЛ включает стандартные химиотерапевтические препараты и алло-ТГСК. Хотя антрациклины являются важным элементом лечения и достижения длительной выживаемости у детей с ОМЛ, их использование ограничено из-за кардиотоксичности, которая в конечном счете приводит к серьезным последствиям, включая сердечную недостаточность.³⁶ В последнее время применение липосомальных химиопрепаратов представляется многообещающим в стратегии снижения проявлений кардиотоксичности при сохранении или повышении эффективности.

Липосомальный даунорубицин (DaunoXome; Gilead Sciences) при добавлении к стандартной химиотерапии вызвал более высокие показатели реиндукции у детей с рецидивом ОМЛ.³⁷ В недавнем мультицентровом исследовании COG, включавшем пациентов с Р/Р ОМЛ, участники получали CPX-351 (Vuxeos; Jazz Pharmaceuticals) — новый липосомальный препарат с фиксированным соотношением цитарабина и даунорубина. Из 37 оцениваемых пациентов у 20 (54 %) был достигнут ПО и у 28 (76 %) — более чем частичный ответ, что является наилучшим показателем ответа из всех опубликованных на данный момент результатов исследований ОМЛ у детей.³⁸

Гиперэкспрессия антиапоптотических белков семейства BCL-2 является известным механизмом резистентности к химиотерапии при ОМЛ.^{39, 40} Венетоклакс, селективный ингибитор BCL-2, вызывающий апоптоз злокачественных клеток при ОМЛ, продемонстрировал многообещающую эффективность в доклинических исследованиях.⁴⁰ Недавно завершилось исследование 1-й фазы, в котором изучалась

комбинация «венетоклакс + стандартная химиотерапия» у пациентов с Р/Р ОМЛ. В этом исследовании 14 (70 %) из 20 пациентов продемонстрировали ПО на терапию.⁴¹ Более того, в группах пациентов, получавших рекомендованную во 2-й фазе дозу венетоклакса и цитарабина с антрациклинами или без них, показатели ответа были практически одинаково высокими (ПО у 67 и 64 % пациентов соответственно); это указывает на возможность применения режима без антрациклинов, что может снизить кардиотоксичность терапии у пациентов с рецидивом ОМЛ. Высокий уровень ответа среди уже прошедших лечение дает основание для изучения венетоклакса в сочетании с химиотерапией у детей с вновь диагностированным ОМЛ высокого риска.

Мутации гена *FLT3* часто встречаются при ОМЛ и приводят к гиперактивации FLT3-рецепторной тирозинкиназы с последующей неконтролируемой клеточной пролиферацией. Исторически дети с FLT3-положительным ОМЛ имеют неблагоприятный прогноз с показателем ОБ от 20 до 30 % при использовании только стандартной химиотерапии.⁴² Ингибирование FLT3-киназы малыми молекулами, стало новой областью для активной разработки лекарственных препаратов. Исследование COG AAML1031 оценивало безопасность и эффективность добавления сорафениба к стандартной полихимиотерапии у пациентов с вновь диагностированным FLT3/ITD-положительным ОМЛ. После 2-го курса индукции показатель полного ответа составил 91 % у пациентов, получавших химиотерапию плюс сорафениб, по сравнению с 70 % в группе традиционной химиотерапии ($p = 0,007$).⁴³ Трехлетняя БСВ с момента включения в исследования составила 57,5 % в группе пациентов, получавших сорафениб в дополнение к химиотерапии, и только 34,3 % у пациентов, получавших только химиотерапию. Хотя эти результаты выглядят многообещающими, препарат имеет многочисленные дополнительные эффекты, ведущие к увеличению токсичности, которая выражается чаще в кожных проявлениях. Квизартиниб, ингибитор FLT3 2-го поколения, продемонстрировавший в доклинических исследованиях хорошую активность и избирательность, сейчас изучается в качестве терапии 1-й линии в исследовании COG AAML1831.

Гемтузумаб озогомицин (ГО) представляет собой конъюгат «антитело—препарат», направленный против поверхностного антигена CD33, присутствующего на поверхности более чем 80 % опухолевых клеток при ОМЛ, но отсутствующего у плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. Исследование COG AAML0531 показало, что добавление ГО к стандартной химиотерапии увеличивало БСВ, снижая число рецидивов у детей и подростков с ОМЛ.⁴⁴ Последующий анализ продемонстрировал значительное улучшение результатов лечения у пациентов с высоким уровнем экспрессии CD33, поскольку ГО снизил показатель рецидива с 49 до 32 % ($p < 0,001$).⁴⁵

Несмотря на то что CAR-T-клеточная терапия, при которой CAR-T-клетки нацелены на опухоль-ассоциированные антигены, показала обнадеживающие результаты

у пациентов с В-ОЛЛ, разработка аналогичной терапии для детей с ОМЛ ограничена из-за проблем с идентификацией антигена с высокой специфичностью для клеток ОМЛ, который не присутствовал бы на нормальных гемопоэтических стволовых клетках, иначе терапия может привести к неприемлемой миелотоксичности. Тем не менее многочисленные варианты CAR-T-клеток для лечения ОМЛ находятся на стадии доклинических исследований, и некоторые разработки уже выходят на уровень клиник (NCT03971799). Кроме того, биспецифический активатор Т-клеток флотетузамаб, распознающий как CD123, присутствующий на поверхности большинства ОМЛ клеток, так и CD3, присутствующий на поверхности нормальных Т-клеток, продемонстрировал ответ у взрослых пациентов с рефрактерным ОМЛ, и сейчас изучается для применения у детей (NCT04158739).⁴⁶

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является самой распространенной злокачественной опухолью у подростков 15–18 лет. Традиционно терапией 1-й линии при ЛХ считается полихимиотерапия в сочетании с облучением вовлеченной области или без него. Мультимодалная терапия привела к тому, что 5-летняя ОВ превышает 90%.⁴⁷ У пациентов, перенесших ЛХ, повышен риск развития вторичных злокачественных опухолей, гонадной и негонадной эндокринной дисфункции, а также сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных лечением.^{47, 48} Следует отметить, что риск вторичных неоплазм особенно высок среди пациентов, получавших

лучевую терапию.^{49, 50} В современных клинических исследованиях акцент делается на минимизацию отдаленных последствий лечения при сохранении его эффективности с учетом уровня риска и показателей ответа. Последнее исследование COG показало, что ранняя оценка ответа на лечение у педиатрических пациентов с ЛХ промежуточного риска позволяет снизить интенсивность терапии, сохраняя высокий уровень БСВ.

Несмотря на высокую ОВ пациентов с ЛХ, стандартный режим терапии 2-й линии у пациентов с прогрессирующим или рецидивирующим заболеванием связан со значительной токсичностью или риском развития вторичных опухолей, что диктует необходимость поиска новых возможных вариантов лечения.^{51–53} Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат «антитело–препарат», мишенью которого является поверхностный рецептор CD30 на клетках ЛХ и который после интернализации высвобождает ингибитор микротрубочек ведотин.^{54–56} Он рекомендован для лечения взрослых пациентов с Р/Р ЛХ после неудачной предшествующей химиотерапии. В первом педиатрическом исследовании фазы 1/2 у пациентов с Р/Р ЛХ показатель ответа составил 46%, а показатель ПО – 34%.⁵⁷ Опираясь на эти данные, COG оценила эффективность брентуксимаба ведотина в сочетании со стандартным химиотерапевтическим препаратом гемцитабином и установила, что у 57% пациентов после лечения был достигнут полный ответ.⁵⁸ Стоит отметить, что, если бы использовалось современное определение ПО, которое

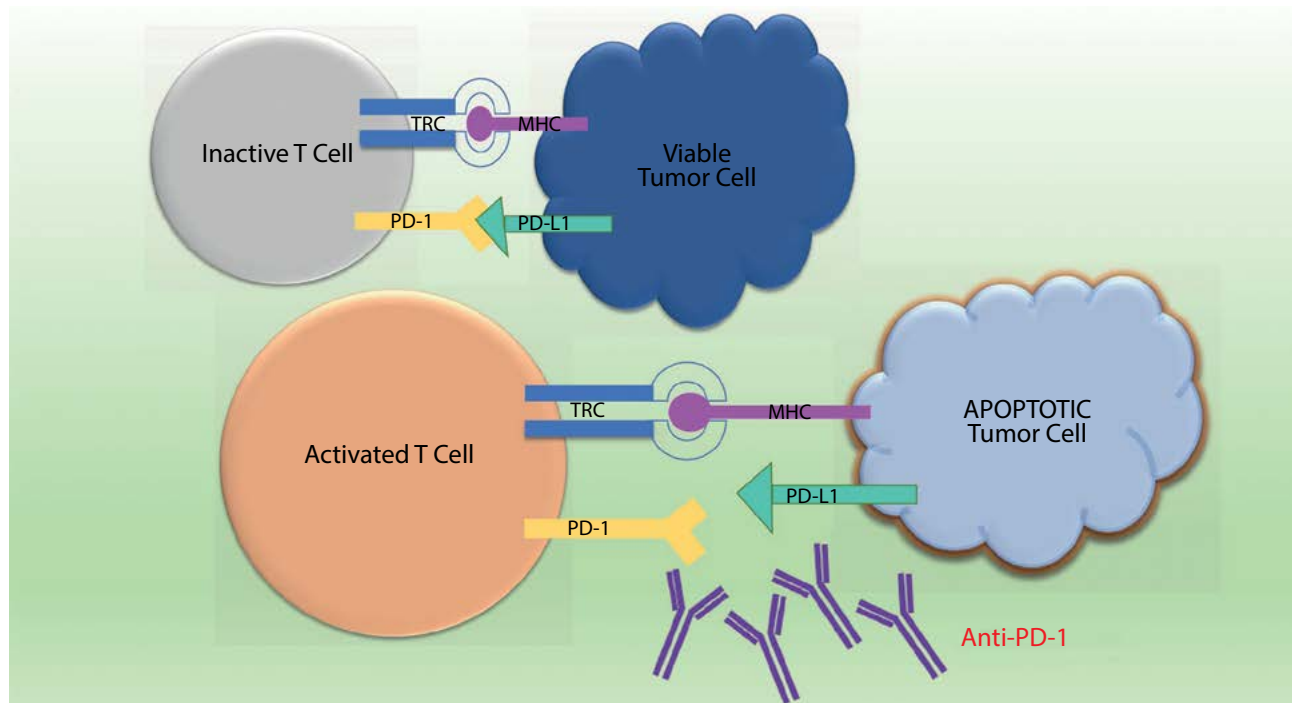


Рис. 2. Анти-PD-1-иммунотерапия лимфомы Ходжкина и нелимфомных солидных опухолей. PD-L1 на опухолевых клетках связывается с PD-1 на Т-клетках, ингибируя их активацию и опосредованную Т-клетками гибель опухолевых клеток. Анти-PD-1-иммунотерапия блокирует связывание PD-L1 с PD-1, позволяя Т-клеткам осуществлять цитотоксическую функцию, что приводит к апоптозу опухолевых клеток

включает авидность к фтордезоксиглюкозе и, как было показано, дает более точный прогноз⁵⁹, доля пациентов с ПО была бы выше (67 %).

Недавнее доклиническое исследование также продемонстрировало, что клетки ЛХ имеют повышенную экспрессию иммуносупрессорных лигандов PD-1, что может быть механизмом иммунной эвазии.⁶⁰ В нормальных условиях иммуносупрессорные лиганды PD-L1 и -L2 связываются с PD-1, ингибируя ответ активированных Т-клеток. Это помогает опухолевым клеткам избегать Т-клеточной иммунной защиты и способствует распространению опухоли. Пембролизумаб является моноклональным антителом, блокирующим связывание PD-1 с его лигандами, что может восстановить Т-клеточный иммунитет (рис. 2).^{61,62} Пембролизумаб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности у взрослых пациентов с различными типами рака. В 2017 г. FDA в ускоренном порядке одобрило пембролизумаб для лечения детей с Р/Р ЛХ.⁶³ В первом опубликованном педиатрическом клиническом исследовании фазы 1/2 у 9 (60 %) из 15 детей с Р/Р ЛХ подтвердился объективный ответ, который был достаточно длительным. Аналогичным образом ингибитор PD-1 ниволумаб получил одобрение FDA для лечения многократно рецидивирующей ЛХ после сообщений о достижении ответа у детей, хотя сейчас одобрение действует только для взрослых пациентов.⁶⁴

Неходжкинская лимфома

Неходжкинская лимфома (НХЛ) — это злокачественное заболевание лимфатической системы, при котором происходит трансформация зрелых лимфоидных клеток, подразделяется на В- и Т-клеточную лимфомы. У детей В-клеточная НХЛ (В-НХЛ) наиболее распространена, она включает лимфому Беркитта, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому и первичную медиастинальную В-клеточную лимфому. У пациентов с В-НХЛ болезнь часто диагностируется уже на поздней стадии, однако опухоль хорошо отвечает на химиотерапию, и показатель ее излечения — более 90 %.⁶⁵ Сейчас стандарт лечения поздней В-НХЛ у детей включает применение ритуксимаба в сочетании с цитотоксической химиотерапией. Ритуксимаб представляет собой антитело против антигена CD20, который экспрессируется на поверхности зрелых В-клеток, включая клетки В-НХЛ. В рандомизированном исследовании 3-й фазы у пациентов с III и IV стадией В-НХЛ, получавших ритуксимаб в сочетании с химиотерапией, показатели 3-летней БСВ составили 94 % и ОВ — 95 % по сравнению с 82 и 87 % соответственно у пациентов, получавших только химиотерапию.⁶⁶

Хотя показатель излечения педиатрических пациентов с В-НХЛ очень высок, при возникновении рецидива они имеют неблагоприятный прогноз. Лечение детей с рецидивами В-НХЛ обычно включает химиотерапию с последующей аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) или алло-ТГСК, однако показатели выживаемости сохраняются на уровне менее 50 %.^{67,68} Очевидно, что необходим поиск новых

видов лечения для улучшения результатов и снижения токсичности. В 2018 г. пембролизумаб получил одобрение FDA для лечения взрослых и детей с рецидивирующей или рефрактерной первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой, одним из подтипов В-НХЛ. Это одобрение базируется на данных об эффективности препарата у взрослых пациентов, у которых показатель ответа в 2 исследованиях составил 48 и 45 %, включая длительный ПО (33 и 13 %) у небольшого числа пациентов.⁶⁹

Важным текущим направлением в разработке новых методов лечения В-НХЛ является таргетная иммунотерапия. В настоящее время FDA одобрены 2 CAR-Т-клеточных препарата для лечения взрослых с В-НХЛ, которые могут также быть эффективны у детей с этим заболеванием. Первым одобренным препаратом был аксикаптаген циклолейсел, вторым — тисагенлеклейсел, который, как уже говорилось, рекомендован также для лечения детей с Р/Р В-ОЛЛ. Оба эти препарата представляют собой аутологичные CAR-Т-клетки, мишенью которых является CD19 на поверхности В-клеток. В мультицентровом клиническом исследовании 2-й фазы, которое привело к одобрению этих препаратов для лечения взрослых, показатель ответа варьировался от 52 до 82 %, при этом от 40 до 50 % пациентов достигли ПО.⁷⁰ Эти препараты хорошо переносились и относительно редко приводили к тяжелому СВЦ и нейротоксичности: в обоих исследованиях этот показатель составлял от 10 до 30 %.⁷¹ Учитывая положительные результаты исследований с участием взрослых пациентов, сейчас проводится клиническое исследование (NCT03610724), оценивающее эффективность тисагенлеклейсела у детей и молодых взрослых с Р/Р В-НХЛ (NCT03610724).

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), разновидность Т-клеточной лимфомы, является менее распространенной и составляет от 10 до 15 % педиатрических случаев НХЛ.⁷² У детей с АККЛ, прошедших химиотерапию, показатель БСВ составляет около 70 %.⁷³ У 90 % детей с АККЛ отмечается транслокация с вовлечением гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*), результатом которой является фузионный онкогенный белок. Он кодирует постоянно активную киназу ALK, что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации.^{74–77} Существует 2 класса таргетных агентов, которые сейчас изучаются в качестве терапии АККЛ у детей: малые молекулы — ингибиторы ALK и конъюгаты «антитело—препарат», таргетирующие CD30 — поверхностный антиген, экспрессируемый клетками АККЛ.⁷³ В исследовании фазы 1/2 с участием педиатрических пациентов с ALK-позитивной Р/Р АККЛ использовался ингибитор ALK кризотиниб, в результате у более чем 80 % пациентов был достигнут ПО.⁷⁸ Высокий показатель ответа также отмечался при использовании ингибитора ALK 2-го поколения церитиниба.⁷⁹ Конъюгат «антитело—препарат» брентуксимаб ведотин, мишенью которого является CD30, продемонстрировал ОО в 53 %, в том числе ПО — 41 %, в мультицентровом исследовании фазы 1/2 у пациентов с Р/Р АККЛ.⁷⁸ С учетом положительных

показателей ответа при использовании этих 2 препаратов при рецидивах АККЛ в новом клиническом исследовании (NCT01979536) сейчас рандомизируют детей с вновь установленным диагнозом АККЛ в группы кризотиниба или брентуксимаба ведотина в комбинации с химиотерапией (NCT01979536).

Прогресс в лечении детей с солидными опухолями

Нейробластома

Нейробластома является самой распространенной экстракраниальной опухолью у детей, средний возраст ее дебюта равен 19 мес. Обычно она обнаруживается в надпочечнике или вдоль задней симпатической цепи. Важнейшую роль в стратификации риска играют факторы, связанные с возрастом пациента и стадией заболевания, а также геномика опухоли. У детей, которым диагноз ставится до 18 мес, прогноз благоприятный, даже при наличии метастазов. У детей старше 18 мес с метастатическим поражением (нейробластома стадии М) 5-летняя БСВ составляет только 50%.⁸⁰ У пациентов с амплификацией гена *MYCN* или сегментными хромосомными альтерациями, включая делеции 1p и 11q, прогноз еще менее благоприятный. В последнее время более широкое использование секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) продемонстрировало связь других соматических мутаций, включая мутации гена *ATRX* и утрату генов *ARID1A* и *ARID1B*, с неблагоприятными исходами.⁸¹ Результаты лечения детей с опухолями

высокого риска постепенно улучшаются, благодаря серии исследований по повышению интенсификации терапии. Сейчас стандарт лечения таких пациентов в США включает 5, 6 курсов химиотерапии, хирургическую резекцию, 2 ауто-ТГСК, лучевую и иммунотерапию. Этот интенсивный режим приводит к частым побочным эффектам, таким как потеря слуха, снижение скорости клубочковой фильтрации и эндокринопатиям, в том числе задержке роста и гонадной дисфункции.⁸²

Ганглиозиды, такие как GD2, являются гликолипидами, которые находятся на внешней мембране периферических нейронов, меланоцитов кожи и клеток ЦНС.⁸³ Изучение клеток нейробластомы продемонстрировало высокий уровень экспрессии GD2 (в среднем от 5 до 10 млн молекул на 1 клетку нейробластомы), что делает GD2 привлекательной мишенью для иммунотерапии.⁸⁴ Учитывая такой высокий уровень экспрессии, в клинических исследованиях тестировались моноклональные антитела к GD2 (рис. 3), включая мышинный 3F8, моноклональное анти-GD2 антитело, которое продемонстрировало безопасность, хорошую переносимость и эффективность в исследованиях фазы 1/2 с ожидаемыми побочными эффектами в виде болевого синдрома, гипертензии и аллергических реакций.^{85,86} В этих исследованиях у детей с нейробластомой высокого риска увеличились БСВ и ОВ по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартное лечение, особенно когда для усиления антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности был добавлен подкожный гранулоци-

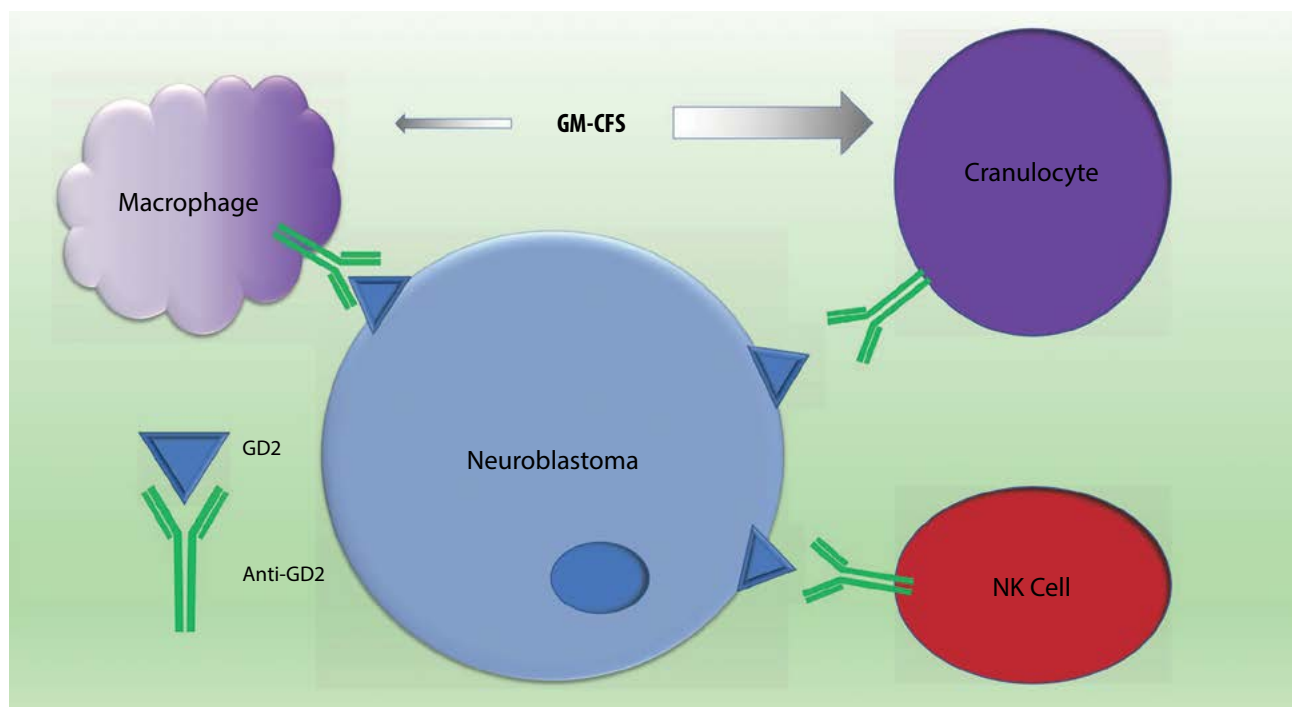


Рис. 3. Терапия нейробластомы с помощью анти-GD2-антител. Динутуксимаб и динутуксимаб β представляют собой моноклональные антитела, мишенью которых являются GD2 на поверхности клеток нейробластомы. Одновременно назначается цитокиновый гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) для стимулирования врожденного иммунитета, способного распознать и уничтожить клетки нейробластомы, связанные с анти-GD2

тарно-монокитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).⁸⁷ Параллельно с этими исследованиями было разработано химерное мышино-человеческое антитело со сходным токсическим профилем — динутуксимаб. После рандомизированного исследования 3-й фазы, проведенного COG, установлено, что динутуксимаб в сочетании с IL-2 и ГМ-КСФ с последующим изотретиноином эффективнее, чем монотерапия изотретиноином в качестве поддерживающего лечения у детей с нейробластомой высокого риска после ауто-ТГСК.⁸⁸ Показатель 2-летней БСВ составил 66 % по сравнению с 46 % при монотерапии изотретиноином, что привело к одобрению FDA в 2015 г. динутуксимаба для лечения нейробластомы высокого риска. Последующие наблюдения показали, что на протяжении 4-летнего периода без лечения статистически значимое увеличение ОБ сохранялось.⁸⁹ Другой продукт — динутуксимаб β, созданный с использованием клеток яичника китайского хомяка (вместо химерного мышино-человеческого антитела), изучался в аналогичных клинических исследованиях в Европе и показал сходные результаты.^{90,91} Динутуксимаб β является привлекательным, так как не подвергается гликозилированию с присоединением галактозы;⁹² предполагают, что именно этот процесс в динутуксимабе вызывает большинство аллергических реакций, поскольку анти-αGal является самым распространенным естественным иммуноглобулином у людей.⁹³ Интересно отметить, что при использовании динутуксимаба β в исследовании HR-NBL1 (NCT01704716) Группы нейробластомы Европейского общества педиатрической онкологии (The European Society for Pediatric Oncology Neuroblastoma Group) зарегистрировано гораздо меньше аллергических реакций, чем при использовании динутуксимаба в исследовании COG (3 % анафилаксий vs 25 %). Различия между этими 2 препаратами будут уточняться в дальнейших исследованиях.

В отличие от многих других стандартных видов химиотерапии, при которых повторное лечение тем же препаратом при возникновении рецидива оказывается безуспешным из-за приобретенной резистентности, анти-GD2 антитела продемонстрировали эффективность при Р/Р заболевании. В исследовании темозоломида в сочетании с иринотеканом и динутуксимабом у 53 % из 17 пациентов с Р/Р нейробластомой высокого риска был достигнут ОО, причем 2/3 из них ранее проходили лечение анти-GD2 антителами.⁹⁴ В аналогичном исследовании, включавшем 13 детей с Р/Р нейробластомой, которые получали химиотерапию и гуманизированные анти-GD2 антитела, показатель ответа составил 61 %, причем 9 из 13 пациентов уже ранее проходили лечение анти-GD2 антителами.⁹⁵

Помимо экспрессии GD2 клетки нейробластомы имеют другие драйверные мутации, которые можно использовать для улучшения результатов лечения. Ген *ALK* (обсуждался ранее), мутировавший в зародышевой линии, является причиной наследственной нейробластомы.⁹⁶ Кроме того, соматические мутации этого гена обнаружены в 12,4 % из 194 клеточных линий нейробластомы, и это дает возможность

предполагать, что мутации *ALK* могут стать мишенями для терапии у некоторых пациентов с нейробластомой высокого риска.⁹⁶ При анализе 1596 гистологических образцов нейробластомы, предоставленных COG, в 8 % были обнаружены мутации *ALK*. Пациенты, в опухолях которых выявляются мутации *ALK*, имеют статистически значимые худшие показатели БСВ и ОБ, что подчеркивает необходимость поиска дополнительных видов терапии для таких больных.⁹⁷ Несколько ингибиторов *ALK* тестировались в исследованиях 1-й фазы у детей с нейробластомой.^{79,98} С учетом первых результатов этих исследований сейчас изучается добавление кризотиниба к терапии 1-й линии у детей с нейробластомой высокого риска с мутациями *ALK* (NCT03126916). Известно, что распространенная мутация *ALK* F1174, к сожалению, способствует развитию резистентности к кризотинибу;⁹⁹ однако ингибиторы *ALK* 3-го поколения, такие как лорлатиниб, недавно показали положительные результаты у пациентов с Р/Р нейробластомой в исследованиях фазы 1/2, в которых 8 из 18 пациентов в педиатрической группе и 7 из 10 в группе подростков и взрослых продемонстрировали разные степени ответа: от ПО до стабильного заболевания при умеренной токсичности.¹⁰⁰

Опухоли костей

Остеосаркома — злокачественная опухоль костной системы, которая чаще всего развивается в метафизах длинных костей. Она имеет бимодальное возрастное распределение: 1-й пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 14 лет. Остеосаркома составляет 2 % всех педиатрических неоплазм.¹⁰¹ Интересно, что у остеосаркомы гораздо более сложный геном, чем у большинства других неоплазм у детей, включая почти универсальную инактивацию гена *TP53* и непростые структурные перегруппировки.^{102,103} Однако результаты исследований ингибиторов иммунных контрольных точек, например, ингибитора PD-1 пембролизумаба, оказались разочаровывающими, несмотря на то что препарат продемонстрировал активность при многих опухолях у взрослых с высокой мутационной нагрузкой (обычно мононуклеотидные полиморфизмы, а не структурные вариации).^{63,64} В нескольких исследованиях изучалась активность мультикиназных ингибиторов при рецидивах остеосаркомы, и недавно было показано, что регорафениб увеличил выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо в рандомизированном исследовании пациентов ≥18 лет.¹⁰⁴ Мультицентровое исследование CABONE (NCT02243605), проводимое Французской группой по изучению саркомы (The French Sarcoma Group), исследовало использование кабозатиниба (еще одного мультикиназного ингибитора) у пациентов с саркомой Юинга и остеосаркомой. Из 32 пациентов в группе остеосаркомы 12 % продемонстрировали объективный частичный ответ, у 33 % пациентов отсутствовало прогрессирование болезни спустя 6 мес после лечения.¹⁰⁵ Эти результаты вызвали интерес к изучению сочетания мультикиназных ингибиторов с цитотоксическими препаратами в 1-й линии терапии. Тем не менее медиана

выживаемости без прогрессирования у пациентов с рецидивом остеосаркомы все еще составляет 3,6 мес, поэтому поиск новых методов для лечения рецидивирующего заболевания необходимо продолжать.

Саркома Юинга, вторая по распространенности злокачественная опухоль костной ткани у детей, характеризуется сбалансированной транслокацией гена *EWSR1* и одного из генов семейства ETS (E-26 transformation specific), чаще всего *FLI1*; эта транслокация встречается у 90 % пациентов.^{106, 107} Стандарт лечения включает химиотерапевтические препараты, назначаемые в высоких дозах и в интенсивном режиме, вследствие чего многие пациенты испытывают серьезные отдаленные побочные эффекты, включая снижение фертильности и вторичные опухоли как результат действия алкилирующих агентов и радиации. У детей с метастатическим или P/P заболеванием прогноз неутешительный.¹⁰⁷ В отличие от остеосаркомы, саркома Юинга характеризуется чрезвычайно низким уровнем мутаций, что ограничивает количество мишеней для терапии, за исключением самого фактора транскрипции *EWSR1-ETS* или регулируемых им мишеней.¹⁰⁸ Трудность лекарственного воздействия на факторы транскрипции ограничивает возможность непосредственного таргетирования *EWS-FLI1*. Тем не менее TK216, ингибирующий взаимодействие между белком *EWS-FLI1* и РНК-хеликазой А (ключевым медиатором онкогенности при саркоме Юинга), показал обнадеживающие результаты в доклинических исследованиях и сейчас изучается в исследовании 1-й фазы (NCT02657005).¹⁰⁹

Недавно установлено, что фузионный белок *EWS-FLI1* повышает экспрессию *SLFN11*, что увеличивает чувствительность к темозоломиду и ингибиторам PARP (poly(ADP-ribose) polymerase – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) в дополнение к камптотецинам.¹¹⁰ В исследованиях *in vitro* и на моделях с ксенотрансплантатами продемонстрирована полная ремиссия саркомы Юинга при использовании темозоломида и ингибиторов PARP.^{111, 112} В клинических исследованиях этой комбинации развившаяся цитопения потребовала ограничения дозы темозоломида до ≤ 20 % от монотерапевтической дозы, и у пациентов с саркомой Юинга не удалось добиться объективного ответа.¹¹³ Однако при использовании тройной комбинации (ингибитор PARP, темозоломид и иринотекан) показатель ответа составил 25 %, несмотря на ограничение дозы, и попытки поиска новых сочетаний для улучшения переносимости продолжаются.^{114, 115}

Рабдомиосаркома

Рабдомиосаркома (РМС) является самой распространенной саркомой мягких тканей у детей и гистологически напоминает скелетные миобласты. Стратификация риска основывается на локализации первичной опухоли, объеме хирургической резекции, наличии метастазов и геномике опухоли. Генетически РМС подразделяют на фузионно-позитивную (ФП), которая характеризуется

сбалансированной транслокацией *PAX-FOXO1* и имеет худший прогноз, и фузионно-негативную (ФН), в которой эта транслокация отсутствует.¹¹⁶ У детей с нематастатической ФН РМС, которая полностью может быть удалена благодаря благоприятной анатомической локализации (РМС низкого риска), 5-летняя безрецидивная выживаемость приближается к 90 %.¹¹⁷ Однако при отдаленных метастазах (РМС высокого риска) прогноз неблагоприятный, даже если у пациентов отсутствует транслокация *PAX-FOXO1*.¹¹⁸ Большинство других пациентов, включая больных локализованной ФП РМС, а также с локализованной ФН РМС с неудачной локализацией, имеют промежуточный прогноз. Предполагают, что, как и в случае саркомы Юинга, транслокация *PAX-FOXO1* при ФП РМС является драйвером онкогенеза и способствует выживанию опухоли; кроме того, подобные опухоли имеют очень мало других соматических мутаций.^{119, 120} И наоборот, ФН РМС часто характеризуются несколькими мутациями и изменением числа копий генов, регулирующих клеточный цикл и влияющих на выживаемость, таких как *NFI*, *FGFR4*, *CDKN2A*, *PI3KCA*, а также генов семейства белков RAS.¹²¹ Поиск новых видов лечения этой генетически гетерогенной опухоли оказался настоящим вызовом, особенно при P/P заболевании. Тем не менее в некоторых исследованиях, таких как MATCH (Pediatric Molecular Analysis for Therapeutic Choice – Молекулярный анализ для терапевтического выбора в педиатрии, NCT03155620) и INFORM, предпринимаются попытки оценить некоторые виды таргетной терапии, направленной на эти альтерации, независимо от гистологии опухоли (см. далее).

Хотя многочисленные рандомизированные исследования РМС у детей не показали улучшения в экспериментальных группах, недавно в 2 исследованиях были получены положительные результаты. У пациентов с РМС высокого риска рандомизированное исследование Европейской группы по изучению сарком мягких тканей (European Soft Tissue Sarcoma Group, EpSSG) продемонстрировало увеличение выживаемости при добавлении еженедельно винорелбина и ежедневно низкой дозы циклофосфида к стандартному лечению в качестве поддерживающей терапии: при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 77,6 % по сравнению с 69,8 % у пациентов, не получавших поддерживающей терапии.¹²² Кроме того, в исследовании COG ARST0921 пациенты с первым рецидивом или рефрактерной РМС были рандомизированы в группы, получавшие либо бевацизумаб, моноклональное антитело к VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), либо темсиролиму – ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина для млекопитающих); в обеих группах эти препараты были добавлены к химиотерапии винорелбином и циклофосфамидом. Темсиролиму продемонстрировал 6-мес выживаемость без прогрессирования в 69,1 % с показателем объективного ответа в 47 % по сравнению с 54,6 и 28 % соответственно в группе бевацизумаба.¹²³ Добавление темсиролиму

к терапии 1-й линии сейчас изучается у пациентов с PMC промежуточного риска (NCT02567435).

Опухоли центральной нервной системы

В совокупности опухоли ЦНС являются преобладающими солидными опухолями в педиатрической практике. У детей встречается несколько гистологических типов. Самые распространенные злокачественные опухоли включают медуллобластому, эпендимому и высокозлокачественные глиомы; наиболее частые доброкачественные опухоли — низкозлокачественные глиомы (НЗГ), в особенности пилоцитарные астроцитомы. Дополнительные подтипы, такие как атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли, диффузные глиомы моста, опухоли гипофиза и спинномозговых нервов, встречаются гораздо реже.¹²⁴ За последние 2 десятилетия клинические исходы у пациентов с большинством этих опухолей, к сожалению, не улучшились. Тем не менее недавние успехи в понимании опухолей ЦНС у детей, которые явились результатом оценки сложной генетической природы каждого опухолевого подтипа, привели к пересмотру Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. классификации этих неоплазм в зависимости от их генетического и молекулярного профиля.^{125–127}

Медуллобластома — это эмбриональная опухоль задней черепной ямки, среди опухолей ЦНС у детей она наиболее часто диагностируется.¹²⁸ На сегодняшний день лечение медуллобластомы включает хирургическую резекцию, облучение краниоспинальной оси и полихимиотерапию с использованием препаратов платины. Показатель общей выживаемости для детей старше 3 лет составляет более 70%.^{129, 130} Хотя раньше медуллобластома характеризовалась только на основании гистологии и клинической картины, добавление молекулярного профиля к этой характеристике имеет прогностическое и предиктивное значение и может послужить основанием для использования как стандартного протокола лечения, так и новых терапевтических подходов.¹³¹

Объединенные международные усилия привели к идентификации 4 основных молекулярных подгрупп: 1) сигнальный путь WNT (ген *Wingless*); 2) сигнальный путь SHH (ген *Sonic Hedgehog*); 3) группа 3; 4) группа 4.¹³² Медуллобластома WNT встречается реже всего (10%) и характеризуется самой высокой ОВ (94%).^{133, 134} С учетом серьезных отдаленных последствий лечения у детей с медуллобластомой сейчас изучаются возможности деэскалации терапии у пациентов этой группы для снижения ее токсичности при сохранении показателей излечения. В группе SHH исход зависит как от генетических, так и от фенотипических факторов: у младенцев отмечается более высокая ОВ (80%), у взрослых и пациентов с мутациями *p53* ОВ ниже (60 и 30% соответственно).¹³⁵ Идентификация подгруппы SHH дала возможность приступить к клиническим исследованиям для более старших пациентов с использованием висмодегиба — ингибитора рецептора *Smoothed* в сигнальном пути SHH.^{136, 137} Группы 3 и 4 генетически более разнородны.

Дальнейший анализ молекулярного профиля, транскриптомики и метилирования ДНК позволил провести дополнительную стратификацию риска в этих группах, однако это не привело к каким-либо результатам по разработке таргетной терапии.^{131, 138} Аналогичные подходы были использованы для реклассификации эпендимом в зависимости от профиля метилирования ДНК и молекулярных подгрупп, что позволило выделить 9 отчетливых молекулярных подтипов¹³⁹, однако они пока не признаны ВОЗ и не привели к изменениям терапии.

НЗГ составляют примерно 1/3 всех опухолей ЦНС у детей. В целом дети с этими опухолями имеют отличный прогноз, и полная резекция обычно приводит к излечению. У пациентов, которым невозможно выполнить резекцию, заболевание может прогрессировать, и им часто требуется дополнительная терапия. Раннее лечение включало фокальное облучение и/или стандартную химиотерапию, что могло привести к отдаленным осложнениям.¹⁴⁰ Революционное полногеномное секвенирование педиатрических НЗГ выявило многочисленные альтерации в сигнальном каскаде Ras-Raf-MEK-ERK и достоверно установило, что именно эти нарушения сигнального пути являются причиной развития НЗГ у детей.^{141, 142} Выявление роли альтераций в сигнальном каскаде Ras-Raf-MEK-ERK открыло новые возможности для таргетной терапии прогрессирующих НЗГ (рис. 4). Исследования Консорциума по изучению опухолей мозга у детей, в которых для лечения пациентов с рецидивирующими НЗГ использовался ингибитор MEK селуметиниб, продемонстрировали обнадеживающие результаты с показателем частичного ответа от 20 до 40%, причем этот показатель был самым высоким у пациентов с опухолями с активирующими мутациями в сигнальном пути Ras-Raf-MEK-ERK, включая соматические мутации гена *BRAF* (*BRAF* V600E и фузии *BRAF*), а также зародышевые мутации гена нейрофиброматоза 1-го типа (*NF1*).^{143, 144} Сообщалось также об аналогичных показателях ответа при использовании ингибитора MEK траметиниба.^{145, 146} Хотя монотерапия ингибиторами MEK имеет определенную эффективность, пациентам, опухоли которых имеют мутации *BRAF* V600E, большую пользу может принести ингибирование *BRAF*.¹⁴⁴ У этих пациентов при монотерапии ингибитором *BRAF* дабрафенибом показатель общего ответа составил 44% в исследовании фазы 1/2, а в описании небольшой серии случаев комбинация дабрафениба и траметиниба привела к выраженному ответу у отдельных пациентов.^{147, 148} Дальнейшие исследования сочетания дабрафениба и траметиниба в этой категории пациентов продолжаются. С учетом положительных результатов ранних исследований COG сейчас планирует провести оценку эффективности селуметиниба в сравнении со стандартным лечением (карбоплатин + винкристин) в 2 рандомизированных исследованиях 3-й фазы у пациентов с вновь диагностированными нерезектабельными НЗГ, причем как у пациентов без мутаций *BRAF* V600E, так и у пациентов с *NF1* (NCT02684058).

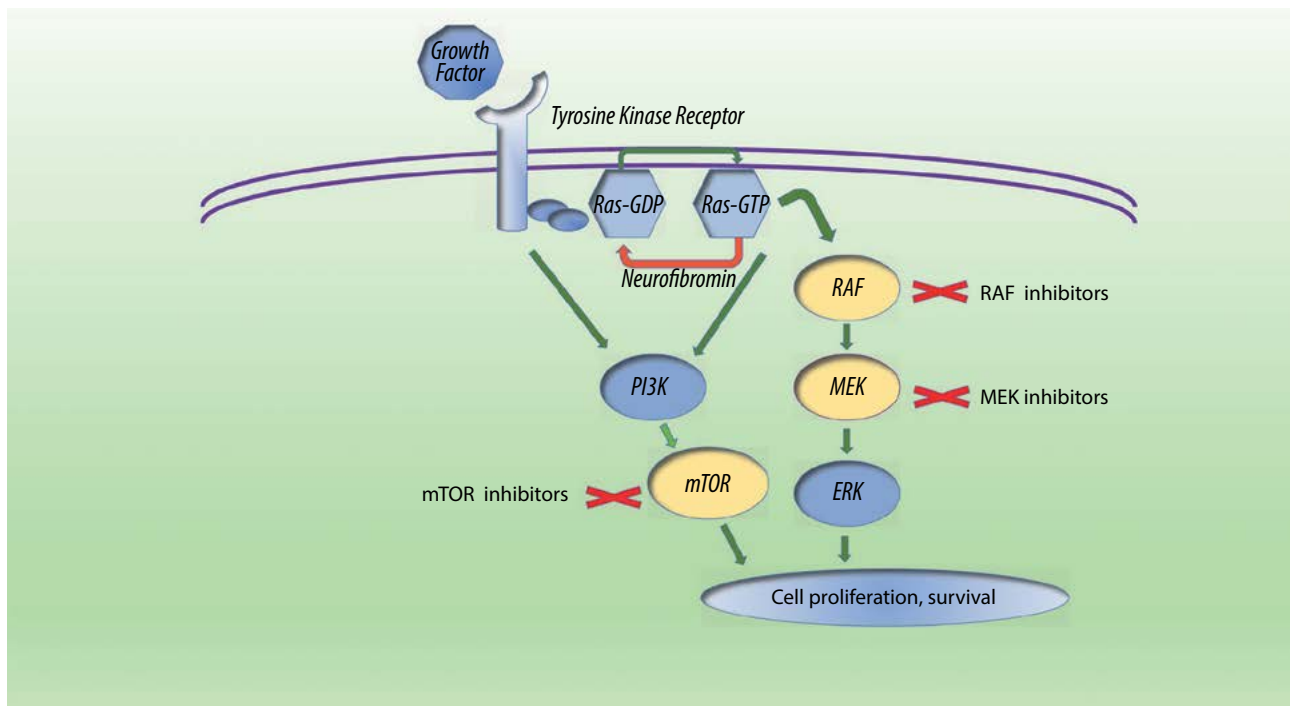


Рис. 4. Таргетная терапия детских глиом. Активация сигнальных каскадов PI3K/mTOR и Ras/ERK посредством активирующих мутаций в сигнальных компонентах (таких как *raf*, рецептор тирозинкиназы FGF) или утрата нейрофибромина (NF1) приводит к активации нижележащих компонентов сигнального пути, клеточному росту и образованию опухоли. Таргетные ингибиторы могут использоваться для блокирования активации (обозначено желтым) мутантных вариантов (*Braf*) или зависимых компонентов (MEK и/или mTOR)

В поисках опухоль-агностической терапии, ориентированной на биомаркеры

За последние 5 лет стало доступным рутинное использование NGS для молекулярной характеристики педиатрических типов рака. В нескольких исследованиях сообщалось, что от 25 до 50 % педиатрических опухолей имеют потенциально таргетируемые молекулярные альтерации; в других исследованиях указывалось большее количество потенциальных мишеней, однако с менее строгими характеристиками, необходимыми для *таргетной терапии*.^{149–151} Тем не менее фракция пациентов с солидными опухолями, в отношении которых собрано достаточно клинических данных, чтобы говорить о потенциальной пользе таргетной терапии, в большинстве исследований составляет менее 5%.^{149, 150, 152} Многочисленные продолжающиеся клинические исследования пытаются преодолеть эту проблему, изучая эффективность терапии, направленной на определенные молекулярные альтерации независимо от вида опухоли (опухоль-агностическая терапия). Недавнее одобрение FDA ингибиторов иммунных контрольных точек и молекулярно-таргетной терапии для лечения педиатрических типов рака независимо от их гистологического типа, подчеркивает перспективность такого подхода.^{153, 154}

Во взрослой онкологии ингибиторы иммунных контрольных точек получили одобрение FDA для лечения пациентов с широким спектром гистологических вариантов, в особенности эпителиальных опухолей, обычно

характеризующихся высокой мутационной нагрузкой. Несмотря на большие надежды, клинические исследования ингибиторов иммунных контрольных точек в педиатрической онкологии продемонстрировали ограниченную эффективность, за исключением ЛХ, как уже говорилось выше. Среди 136 детей с онкологическими диагнозами помимо ЛХ, лечившихся ингибитором PD-1 пембролизумабом,⁶³ показатель объективного ответа составил только 6 %, а у 85 детей с нелимфоидными солидными опухолями, получавших ингибитор PD-1 ниволумаб, не удалось достичь объективного ответа.⁶⁴ Аналогичный результат был получен в исследовании 78 детей с нелимфоидными солидными опухолями при использовании ингибитора PD-1 атезолизумаба (объективный ответ был зафиксирован только у 1 пациента).¹⁵⁵ Такие низкие показатели объективного ответа могут объясняться меньшей мутационной нагрузкой большинства педиатрических опухолей, по сравнению с эпителиальными опухолями у взрослых. Эта гипотеза подтверждается выраженным ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек у детей с гипермутированными опухолями,¹⁵⁶ и пембролизумаб недавно получил одобрение FDA для лечения детей и взрослых с солидными опухолями, характеризующимися высокой мутационной нагрузкой и/или микросателлитной нестабильностью независимо от их гистологического варианта.

Ларотректиниб и энтректиниб, 2 наиболее успешных молекулярных таргетных препарата для лечения детей

с солидными опухолями, ингибируют рецепторные тирозинкиназы TRK A/B/C в опухолях с фузиями нейротрофных рецепторных тирозинкиназ (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK).^{153, 154} Фузии NTRK встречаются во многих опухолях, однако у детей они чаще всего идентифицировались в саркомах мягких тканей, в особенности в младенческой фибросаркоме.¹⁵⁷ Суммарные данные исследований фазы I/2, касающиеся применения ларотректиниба у взрослых пациентов и подростков, опухоли которых имели фузии NTRK, показали, что у 121 из 153 пациентов был достигнут

частичный или полный ответ, и только у 9 из 153 больных отмечено прогрессирование первичной опухоли.¹⁵⁸ На основании этих данных ларотректиниб стал первым препаратом, получившим первоначальное одобрение FDA для лечения солидных опухолей с фузиями TRK у детей и взрослых. Энтректиниб, мультикиназный ингибитор с активностью против TRK, ALK и ROS1, также продемонстрировал обнадеживающие результаты у пациентов с солидными опухолями, имеющими альтерации NTRK, ALK и ROS1, в том числе саркомами и опухолями ЦНС: показатель

Таблица 1. Примеры высоких показателей ответа у детей с опухолями, вызванными киназными фузиями, при лечении ингибиторами киназ

Таргетируемая фузия	Препарат	Гистология	Показатель ответа, %	№	Ссылка на источник
ALK	Кризотиниб	Воспалительная миофибробластная опухоль	86	14	Mosse, 2017 ⁷⁸
		Анапластическая крупноклеточная лимфома	88	6	Mosse, 2017 ⁷⁸
	Церитиниб	Воспалительная миофибробластная опухоль	70	10	Schulte, 2020 ⁷⁹
		Анапластическая крупноклеточная лимфома	75	8	Schulte, 2020 ⁷⁹
	Энтректиниб	Воспалительная миофибробластная опухоль	100	2	Robinson, 2019 ¹⁵⁴
NTRK	Ларотректиниб	Разные, преимущественно саркомы	94	34	Van Tilburg, 2020 ¹⁵²
	Энтректиниб	Разные, преимущественно саркомы и глиомы	100	6	Robinson, 2019 ¹⁵⁴
BCR-ABL	Иматиниб	Острый лимфобластный лейкоз	70	10	Champagne, 2004 ¹⁶¹
		Хронический миелоидный лейкоз	63 (полный цитогенетический ответ через 12 мес)	146	Suttorp, 2018 ¹⁶²
	Дасатиниб	Хронический миелоидный лейкоз	92 (полный цитогенетический ответ через 12 мес)	84	Gore, 2018 ¹⁶³
	Нилотиниб	Хронический миелоидный лейкоз	64 (полный цитогенетический ответ через 12 мес)	25	Hijiya, 2019 ¹⁶⁴
ROS1	Кризотиниб	Воспалительная миофибробластная опухоль, менингиома	100	2	Vassal, 2016 ¹⁶⁵
	Энтректиниб	Глиомы, воспалительная миофибробластная опухоль	100	3	Robinson, 2019 ¹⁶⁶

общего ответа составил 57 % у взрослых пациентов с различными солидными опухолями, общей характеристикой которых явились фузии TRK.¹⁵⁹ Хотя исследования фазы 1/2 у подростков и детей еще продолжаются (STARTRK-NG, NCT02650401), энтректиниб также получил одобрение в качестве опухоль-агностического препарата для лечения солидных опухолей с фузиями TRK у пациентов ≥ 12 лет.

Несмотря на то что ни один из препаратов не получил официального одобрения для использования в педиатрической онкологии, несколько других киназных ингибиторов продемонстрировали активность в лечении некоторых типов рака у детей, включая ингибиторы ALK для опухолей с *ALK*-фузиями,⁷⁸ селперкатиниб для опухолей с мутациями или фузиями *RET* (сейчас одобрен для пациентов старше 12 лет с *RET*-положительным раком щитовидной железы)¹⁶⁰ и ингибиторы BRAF для опухолей с мутациями *BRAF*V600E.¹⁴⁷ Примечательно, что помимо опухолей с мутациями *BRAF*V600E высокий показатель ответа наблюдался у пациентов с опухолями, имеющими киназные фузии, и это дает основания считать эти фузии признаками уязвимости опухолей (табл. 1).^{78, 79, 152, 154, 161–166}

С учетом того, что небольшое число пациентов имеют опухоли с каждой из этих мутаций, разработка таргетных препаратов для детей стала международным проектом, и исследования проводились во многих странах и часто на нескольких континентах.

Каждый из вышеупомянутых препаратов проходил исследование в качестве монотерапии у пациентов, опухоли которых имели один биомаркер или ограниченное их число. Сейчас несколько исследований с дизайном basket тестируют эффективность широкого спектра таргетных

препаратов, применение которых основано на результатах генетического профилирования опухолей, а не на их гистологическом варианте. COG в партнерстве с Национальным институтом рака (National Cancer Institute, NCI) в 2017 г. начала набор пациентов в педиатрическое исследование MATCH с тем же дизайном, что и аналогичное взрослое исследование, спонсированное NCI.¹⁶⁷ В исследовании включаются дети с различными P/P солидными опухолями, что позволяет охватить большее число пациентов с редкими онкологическими заболеваниями, которые могли не попасть в клинические исследования, посвященные конкретным типам рака. Пациенты, опухоли которых имеют определенные онкогенные генетические альтерации, могут быть включены в экспериментальные группы. Педиатрическое исследование MATCH включает 14 экспериментальных групп, в которых изучаются ингибиторы тирозинкиназы (малые молекулы); планируется также включение одной или более дополнительных педиатрических групп в исследование следующего поколения Combo-MATCH по мере появления новых препаратов или их комбинаций (табл. 2).

Исследование INFORM в Европе, аналогичное педиатрическому исследованию MATCH, изучает использование молекулярно-таргетных препаратов, назначаемых на основании результатов централизованно выполненного NGS. Однако INFORM является неинтервенционным исследованием и не предоставляет участникам таргетные препараты, но фиксирует результаты лечения пациентов, которым эти препараты были назначены вне исследования. В недавно опубликованном отчете отмечается, что 28 % пациентов получали таргетную терапию, направленную на определенные молекулярные мишени, и среди пациентов, опухоли

Таблица 2. Исследования 2-й фазы MATCH (Молекулярный анализ для терапевтического выбора в педиатрии) Национального института рака

Исследование NCI – COG	Терапевтическая мишень	Препарат
APEC1621A	NTRK фузии	Ларотректиниб
APEC1621B	Альтерации FGFR 1/2/3/4	Эрдафитиниб
APEC1621C	Альтерации EZH2 или комплекса SWI/SNF	Таземетостат
APEC1621D	Мутации TSC или PI3KCA/mTOR	LY3023414
APEC1621E	Активирующие мутации сигнального пути MAPK	Селуметиниб (закрыто)
APEC1621F	Альтерации ALK или ROS1	Энсартиниб
APEC1621G	Мутации BRAF V600	Вемурафениб
APEC1621H	Гены репарации ДНК	Олапариб
APEC1621I	Альтерации генов клеточного цикла	Палбоциклиб
APEC1621J	Активирующие мутации сигнального пути MAPK	Уликсертиниб
APEC1621K	Мутации IDH1	Ивосидениб
APEC1621M	Геномные альтерации HRAS	Типифарниб
APEC1621N	Альтерации RET	Селперкатиниб

Сокращения: NCI – COG – Национальный институт рака – Детская онкологическая группа.

которых экспрессировали высокоприоритетные мишени, ВВП была выше по сравнению с теми, кто имел эти же мутации, но не получал соответствующую таргетную терапию.¹⁵² Однако в этом отчете среди 526 оцениваемых пациентов только у 20 (4 %) присутствовали высокоприоритетные мишени для таргетной терапии. У пациентов с менее приоритетными мишенями, получавших таргетную терапию, ВВП не отличалась от ВВП у тех пациентов, которым таргетная терапия не назначалась. Хотя результаты, полученные у пациентов с высокоприоритетными мишенями, представляются обнадеживающими, небольшая доля пациентов с такими мишенями и отсутствие явной пользы у пациентов с менее приоритетными мутациями диктуют необходимость расширения спектра молекулярных альтераций, которые могут служить мишенями для таргетной терапии.

Выводы

Несмотря на значительный прогресс в лечении злокачественных опухолей у детей, они остаются ведущей

причиной детской и подростковой смертности в США. Интенсификация режимов цитотоксической химиотерапии привела к значительному улучшению клинических исходов за последние несколько десятилетий, однако остаются проблемы, связанные с лечением детей с Р/Р опухолями, а также с отдаленными последствиями и осложнениями химиотерапии. С быстрым увеличением числа таргетных и иммунотерапевтических препаратов, а также с дальнейшим прогрессом в понимании молекулярных механизмов канцерогенеза у детей, фокус исследований перемещается на разработку новых видов таргетной терапии, направленной на специфические сигнальные пути, генетические альтерации и иммунотерапевтические мишени. Этот прецизионный подход продемонстрировал отличные результаты у некоторых пациентов с Р/Р опухолями и вызвал интерес к этим препаратам как к компонентам терапии 1-й линии. Хотя долговременные эффекты многих из этих новых препаратов еще предстоит оценить, можно надеяться, что у них есть потенциал для улучшения показателей излечения при снижении отдаленных побочных эффектов терапии.

Литература

- Adamson P.C. Improving the outcome for children with cancer: development of targeted new agents. *CA Cancer J Clin* 2015;65:212–20.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7–30.
- Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–82.
- Millot F., Guilhot J., Baruchel A. et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic loid leukaemia. *Eur J Cancer* 2014;50:3206–11.
- Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373:1541–52.
- Schultz K.R., Carroll A., Heerema N.A. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014;28:1467–71.
- Nguyen K., Devidas M., Cheng S.C. et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008;22:2142–50.
- Raetz E.A., Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology* 2012;2012:129–36.
- Sun W., Malvar J., Sposto R. et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma study. *Leukemia* 2018;32:2316–25.
- US Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information. KYMRIATM (tisagenlecleucel). FDA;2017. Accessed January 29, 2021. www.fda.gov/media/107296/download
- Grupp S.A., Maude S.L., Rives S. et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;132 (suppl 1):895.
- Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
- Pasquini M.C., Hu Z.H., Curran K. et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020;4:5414–24.
- Grupp S.A., Kalos M., Barrett D. et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:1509–18.
- Maude S.L., Frey N., Shaw P.A. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507–17.
- Grupp S., Hu Z.H., Zhang Y. et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): real world experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry [abstract]. *Blood* 2019;134 (suppl 1):2619.
- Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47–62.
- Locatelli F., Zugmaier G., Bader P. et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor and molecularly resistant acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL): updated analysis of 110 patients treated in an expanded access study (RIALTO) [abstract]. *Blood* 2019;134 (suppl 1):1294.
- von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G. et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381–9.
- Brown P.A., Ji L., Xu X. et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group study AALL1331 [abstract]. *Blood* 2019;134 (suppl 2):LBA-1.
- Bhojwani D., Sposto R., Shah N.N. et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019;33:884–92.
- O'Brien M.M., Ji L., Shah N.N. et al. A phase 2 trial of inotuzumab ozogamicin (InO) in children and young adults

- with relapsed or refractory (R/R) CD22+ Bacute lymphoblastic leukemia (B-ALL): results from Children's Oncology Group Protocol AALL1621 [abstract]. *Blood* 2019;134 (suppl 1):741.
23. Hunger S.P., Lu X., Devidas M. et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663–9.
 24. Pui C.H. Childhood leukemias – current status and future perspective. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1995;36:322–7.
 25. Teachey D.T., Pui C.H. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2019;20:e142–54.
 26. Winter S.S., Dunsmore K.P., Devidas M. et al. Improved survival for children and young adults with T-lineage acute lymphoblastic leukemia: results from the Children's Oncology Group AALL0434 methotrexate randomization. *J Clin Oncol* 2018;36:2926–34.
 27. Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P. et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:2938–48.
 28. Rodriguez C.O Jr., Stellrecht C.M., Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood* 2003;102:1842–48.
 29. Dunsmore K.P., Winter S., Devidas M. et al. COG AALL0434: A randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed tcell malignancy [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (15 suppl):10500.
 30. Jackson G., Einsele H., Moreau P., Miguel J.S. Bortezomib, a novel proteasome inhibitor, in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Treat Rev* 2005;31:591–602.
 31. Horton T.M., Gannavarapu A., Blaney S.M. et al. Bortezomib interactions with chemotherapy agents in acute leukemia in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:13–23.
 32. Bertaina A., Vinti L., Strocchio L. et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 2017;176:629–36.
 33. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L. et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 2018;32:2167–77.
 34. Rubnitz J.E., Inaba H., Dahl G. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:543–52.
 35. Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D. et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:2949–62.
 36. Chow E.J., Leger K.J., Bhatt N.S. et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res* 2019;115:922–34.
 37. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013;31:599–607.
 38. Cooper T.M., Absalon M., Alonzo T.A. et al. AAML 1421, a phase I/II study of CPX-351 followed by fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for children with acute relapsed myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37 (15 suppl):10003.
 39. Konopleva M., Zhao S., Hu W. et al. The anti-apoptotic genes Bcl-X(L) and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic CD34+ cells. *Br J Haematol* 2002;118:521–34.
 40. Pan R., Hogdal L.J., Benito J.M. et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2014;4:362–75.
 41. Karol S.E., Alexander T.B., Budhraj A. et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2020;21:551–60.
 42. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L. et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108:3654–61.
 43. Pollard J.A., Alonzo T.A., Brown P.A. et al. Sorafenib in combination with standard chemotherapy for children with high allelic ratio FLT3/ITD+ AML improves event-free survival and reduces relapse risk: a report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *Blood* 2019;134(suppl 1):292.
 44. Gamis A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S. et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014;32:3021–32.
 45. Pollard J.A., Loken M., Gerbing R.B. et al. CD33 expression and its association with gemtuzumab ozogamicin response: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2016;34:747–55.
 46. Uy G.L., Aldoss I., Foster M.C. et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2022;137:751–62.
 47. Frick M.A., Vachani C.C., Hampshire M.K. et al. Patient-reported survivorship care practices and late effects after treatment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *JCO Clin Cancer Inform* 2018;2:1–10.
 48. Friedman D.L., Chen L., Wolden S. et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014;32:3651–8.
 49. Lee J.S., DuBois S.G., Coccia P.F. et al. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer* 2016;122:116–23.
 50. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:498–509.
 51. Harker-Murray P.D., Drachtman R.A., Hodgson D.C. et al. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:579–86.
 52. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;117:2596–603.
 53. Schwartz C.L., Constine L.S., Villaluna D. et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate and high risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114:2051–9.
 54. Berger G.K., McBride A., Lawson S. et al. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;109:42–50.
 55. Hsu P.L., Hsu S.M. Autocrine growth regulation of CD30 ligand in CD30-expressing Reed-Sternberg cells: distinction between Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma. *Lab Invest* 2000;80:1111–9.
 56. van der Weyden C.A., Pileri S.A., Feldman A.L. et al. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J* 2017;7:e603.
 57. Locatelli F., Mauz-Koerholz C., Neville K. et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic

- large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e450–61.
58. Cole P.D., McCarten K.M., Pei Q. et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19: 1229–38.
 59. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–68.
 60. Thompson R.H., Gillett M.D., Chevillat J.C. et al. Costimulatory molecule B7H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104: 2084–91.
 61. Okazaki T., Maeda A., Nishimura H. et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13866–71.
 62. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012;24:207–12.
 63. Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M. et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:121–33.
 64. Davis K.L., Fox E., Merchant M.S. et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:541–50.
 65. Minard-Colin V., Auperin A., Pillon M. et al. Results of the randomized Intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): evaluation of rituximab (R) efficacy in addition to standard LMB chemotherapy (CT) regimen [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34 (15 suppl):10507.
 66. Minard-Colin V., Auperin A., Pillon M. et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med* 2020;382:2207–19.
 67. Gross T.G., Hale G.A., He W. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16: 223–30.
 68. Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V. et al. Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols. A Societe Francaise des Cancers de l'Enfant study. *Haematologica* 2015;100:810–7.
 69. Armand P., Rodig S., Melnichenko V. et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal Large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37: 3291–9.
 70. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377: 2531–44.
 71. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45–56.
 72. Turner S.D., Lamant L., Kenner L., Brugieres L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol* 2016;173: 560–72.
 73. Stein H., Foss H.D., Durkop H. et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96: 3681–95.
 74. Perkins S.L., Pickering D., Lowe E.J. et al. Childhood anaplastic large cell lymphoma has a high incidence of ALK gene rearrangement as determined by immunohistochemical staining and fluorescent in situ hybridisation: a genetic and pathological correlation. *Br J Haematol* 2005;131:624–7.
 75. Brugieres L., Le Deley M.C., Rosolen A. et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009;27:897–903.
 76. Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M. et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3987–93.
 77. Lowe E.J., Sposto R., Perkins S.L. et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group study 5941. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:335–9.
 78. Mosse Y.P., Voss S.D., Lim M.S. et al. Targeting ALK with crizotinib in pediatric anaplastic large cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2017;35:3215–21.
 79. Schulte J.H., Moreno L., Ziegler D.S. et al. Final analysis of phase I study of ceritinib in pediatric patients with malignancies harboring activated anaplastic lymphoma kinase (ALK) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38 (15 suppl):10505.
 80. Sokol E., Desai A.V., Applebaum M.A. et al. Age, diagnostic category, tumor grade, and Mitosis-Karyorrhexis index are independently prognostic in neuroblastoma: an INRG project. *J Clin Oncol* 2020;38:1906–18.
 81. Sausen M., Leary R.J., Jones S. et al. Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat Genet* 2013;45:12–7.
 82. Moreno L., Vaidya S.J., Pinkerton C.R. et al. Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1135–40.
 83. Lammie G., Cheung N., Gerald W. et al. Ganglioside gd(2) expression in the human nervous-system and in neuroblastomas – an immunohistochemical study. *Int J Oncol* 1993;3:909–15.
 84. Wu Z.L., Schwartz E., Seeger R., Ladisch S. Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas. *Cancer Res* 1986;46:440–3.
 85. Cheung N.K., Lazarus H., Miraldi F.D. et al. Ganglioside GD2 specific monoclonal antibody 3F8: a phase I study in patients with neuroblastoma and malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1987;5:1430–40.
 86. Cheung N.K., Kushner B.H., Cheung I.Y. et al. Anti-G(D2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol* 1998;16:3053–60.
 87. Cheung N.K., Cheung I.Y., Kramer K. et al. Key role for myeloid cells: phase II results of anti-G(D2) antibody 3F8 plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for chemoresistant osteomedullary neuroblastoma. *Int J Cancer* 2014;135:2199–205.
 88. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1324–34.
 89. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric anti-GD2 antibody (ch14.18) + GM-CSF/IL2 immunotherapy 1st response: a Children's Oncology Group study. Paper presented at: Advances in Neuroblastoma Research (ANR) Congress; May 13–16, 2014; Cologne, Germany.
 90. Ladenstein R., Potschger U., Valteau-Couanet D. et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1617–29.
 91. Ladenstein R., Potschger U., Valteau-Couanet D. et al. Investigation

- of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEX high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)* 2020;12:309.
92. Galili U. The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 2005;83:674–86.
 93. Zeng Y, Fest S., Kunert R. et al. Antineuroblastoma effect of ch14.18 antibody produced in CHO cells is mediated by NK-cells in mice. *Mol Immunol* 2005;42:1311–9.
 94. Mody R., Naranjo A., Van Ryn C. et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:946–57.
 95. Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L. et al. A pilot trial of humanized anti-GD2 monoclonal antibody (hu14.18K322A) with chemotherapy and natural killer cells in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:6441–9.
 96. Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L. et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455:930–35.
 97. Bresler S.C., Weiser D.A., Huwe P.J. et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell* 2014;26:682–94.
 98. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D. et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14:472–80.
 99. Pacenta H.L., Macy M.E. Entrectinib and other ALK/TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:3549–61.
 100. Goldsmith K.C., Kayser K., Groshen S.G. et al. Phase I trial of lorlatinib in patients with ALK-driven refractory or relapsed neuroblastoma: a New Approaches to Neuroblastoma Consortium study [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38 (15 suppl):10504.
 101. Ottaviani G., Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13.
 102. Chen X., Bahrami A., Pappo A. et al. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep* 2014;7:104–12.
 103. Perry J.A., Kiezun A., Tonzi P. et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E5564–73.
 104. Davis L.E., Bolejack V., Ryan C.W. et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1424–31.
 105. Italiano A., Mir O., Mathoulin-Pelissier S. et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:446–55.
 106. Pappo A.S., Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and other round cell sarcomas. *J Clin Oncol* 2018;36:168–79.
 107. Balamuth N.J., Womer R.B. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11:184–92.
 108. Crompton B.D., Stewart C., Taylor-Weiner A. et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov* 2014;4:1326–41.
 109. Zollner S.K., Selvanathan S.P., Graham G.T. et al. Inhibition of the oncogenic fusion protein EWS-FLI1 causes G2-M cell cycle arrest and enhanced vincristine sensitivity in Ewing's sarcoma. *Sci Signal* 2017;10:eaam8429.
 110. Tang S.W., Bilke S., Cao L. et al. SLFN11 is a transcriptional target of EWS-FLI1 and a determinant of drug response in Ewing sarcoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4184–93.
 111. Brenner J.C., Feng F.Y., Han S. et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2012;72:1608–13.
 112. Smith M.A., Reynolds C.P., Kang M.H. et al. Synergistic activity of PARP inhibition by talazoparib (BMN 673) with temozolomide in pediatric cancer models in the pediatric preclinical testing program. *Clin Cancer Res* 2015;21:819–32.
 113. Schafer E.S., Rau R.E., Berg S.L. et al. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory/recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: a Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28073.
 114. Federico S.M., Pappo A.S., Sahr N. et al. A phase I trial of talazoparib and irinotecan with and without temozolomide in children and young adults with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer* 2020;137:204–13.
 115. Baldwin P., Likhovorik R., Baig N. et al. Nanoformulation of talazoparib increases maximum tolerated doses in combination with temozolomide for treatment of Ewing sarcoma. *Front Oncol* 2019;9:1416.
 116. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Chi Y.Y. et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26645.
 117. Walterhouse D.O., Pappo A.S., Meza J.L. et al. Shorter-duration therapy using vincristine, dactinomycin, and lower-dose cyclophosphamide with or without radiotherapy for patients with newly diagnosed low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3547–52.
 118. Oberlin O., Rey A., Lyden E. et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 2008;26:2384–2389.
 119. Pandey P.R., Chatterjee B., Olanich M.E. et al. PAX3-FOXO1 is essential for tumour initiation and maintenance but not recurrence in a human myoblast model of rhabdomyosarcoma. *J Pathol* 2017;241:626–37.
 120. Kendall G.C., Watson S., Xu L. et al. PAX3FOXO1 transgenic zebrafish models identify HES3 as a mediator of rhabdomyosarcoma tumorigenesis. *Elife* 2018;7:e33800.
 121. Skapek S.X., Ferrari A., Gupta A.A. et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:1.
 122. Bisogno G., De Salvo G.L., Bergeron C. et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1566–75.
 123. Mascarenhas L., Chi Y.Y., Hingorani P. et al. Randomized phase II trial of bevacizumab or temsirolimus in combination with chemotherapy for first relapse rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2866–74.
 124. Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2018;36:533–56.
 125. Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol* 2016;18 (suppl 5):v1–75.
 126. Gajjar A., Bowers D.C., Karajannis M.A. et al. Pediatric brain tumors: innovative genomic information is transforming the diagnostic and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2015;33:2986–98.
 127. Liu K.W., Pajtler K.W., Worst B.C. et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets in pediatric brain tumors. *Sci Signal* 2017;10:eaaf7593.
 128. Crawford J.R., MacDonald T.J., Packer R.J. Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol* 2007;6:1073–85.
 129. Rutkowski S., von Hoff K., Emser A. et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:4961–68.
 130. Weil A.G., Wang A.C., Westwick H.J. et al. Survival in pediatric medullo-

- blastoma: a population-based observational study to improve prognostication. *J Neurooncol* 2017;132:99–107.
131. Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S. et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:958–71.
 132. Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S. et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017;547:311–7.
 133. Pugh T.J., Weeraratne S.D., Archer T.C. et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature* 2012;488:106–10.
 134. Gibson P., Tong Y., Robinson G. et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 2010;468:1095–99.
 135. Ellison D.W., Dalton J., Kocak M. et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and nonSHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 2011;121:381–96.
 136. Gajjar A., Stewart C.F., Ellison D.W. et al. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Clin Cancer Res* 2013;19:6305–12.
 137. Rudin C.M., Hann C.L., Laterra J. et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 2009;361:1173–78.
 138. Sharma T., Schwalbe E.C., Williamson D. et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of group 3 and group 4 subtypes. *Acta Neuropathol* 2019;138:309–26.
 139. Pajtler K.W., Witt H., Sill M. et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015;27:728–43.
 140. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y. et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:946–58.
 141. Zhang J., Wu G., Miller C.P. et al. Wholegenome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 2013;45:602–12.
 142. Jones D.T., Hutter B., Jager N. et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013;45:927–32.
 143. Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A. et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 2017;19:1135–44.
 144. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive lowgrade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1011–22.
 145. de Blank P., Bandopadhyay P., HaasKogan D. et al. Management of pediatric low-grade glioma. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:21–7.
 146. Kondyli M., Larouche V., Saint-Martin C. et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2018;140:435–44.
 147. Hargrave D.R., Bouffet E., Tabori U. et al. Efficacy and safety of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600 mutation-positive relapsed or refractory low-grade glioma: results from a phase I/IIa study. *Clin Cancer Res* 2019;25:7303–11.
 148. Drobysheva A., Klesse L.J., Bowers D.C. et al. Targeted MAPK pathway inhibitors in patients with disseminated pilocytic astrocytomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:978–82.
 149. Harris M.H., DuBois S.G., Glade Bender J.L. et al. Multicenter feasibility study of tumor molecular profiling to inform therapeutic decisions in advanced pediatric solid tumors: the Individualized Cancer Therapy (iCat) study. *JAMA Oncol* 2016;2:608–15.
 150. Parsons D.W., Roy A., Yang Y. et al. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;2:616–24.
 151. Parsons D.W., Janeway K.A., Patton D. et al. Identification of targetable molecular alterations in the NCI-COG Pediatric MATCH trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37 (15 suppl):10011.
 152. van Tilburg C.M., Pfaff E., Pajtler K.W. et al. The pediatric Precision Oncology study INFORM: clinical outcome and benefit for molecular subgroups [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38 (18 suppl):LBA10503.
 153. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731–9.
 154. Robinson G.W., Gajjar A.J., Gauvain K.M. et al. Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37 (15 suppl):10009.
 155. Georger B., Zwaan C.M., Marshall L.V. et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): a multicentre phase 1–2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:134–44.
 156. Bouffet E., Larouche V., Campbell B.B. et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016;34:2206–11.
 157. Russell H., Hicks M.J., Bertuch A.A., Chintagumpala M. Infantile fibrosarcoma: clinical and histologic responses to cytotoxic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:23–27.
 158. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S. et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531–40.
 159. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82.
 160. Ortiz M.V., Gerdemann U., Raju S.G. et al. Activity of the highly specific RET inhibitor selpercatinib (LOXO-292) in pediatric patients with tumors harboring RET gene alterations. *JCO Precis Oncol* 2020;4:341–7.
 161. Champagne M.A., Capdeville R., Krailo M. et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004;104:2655–60.
 162. Suttorp M., Schulze P., Glauche I. et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018;32:1657–69.
 163. Gore L., Kearns P.R., de Martino M.L. et al. Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid Leukemia in chronic phase: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1330–8.
 164. Hijjiya N., Maschan A., Rizzari C. et al. Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2019;134:2036–45.
 165. Vassal G., Faivre L., Georger B. et al. Crizotinib in children and adolescents with advanced ROS1, MET, or ALK-rearranged cancer: Results of the AcSé phase II trial. *J Clin Oncol* 2016;34 (15 suppl):11509.
 166. Robinson G.W., Gajjar A.J., Gauvain K.M. et al. Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. *J Clin Oncol* 2019;37 (15 suppl):10009.
 167. Allen C.E., Laetsch T.W., Mody R. et al. Target and agent prioritization for the Children's Oncology Group-National Cancer Institute Pediatric MATCH Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw274.

Токсические эффекты лучевой терапии: этиология, лечение и профилактика

Кайл Ванг, MD¹; Джоэл Э. Теппер, MD²

¹Отделение радиационной онкологии, Университет Цинциннати, Цинциннати, Огайо;

²Отделение радиационной онкологии, Университет Северной Каролины, Чапел-Хилл, Северная Каролина

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2021;2021;71(5):437-454.

© 2021 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21689.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. Лучевая терапия (ЛТ) является одним из наиболее эффективных и востребованных методов лечения многих злокачественных новообразований и обеспечивает эффективную паллиативную помощь пациентам с симптомами, связанными с опухолями. Однако биофизическое воздействие ЛТ распространяется не только на опухолевые клетки, она может вызвать токсические эффекты из-за воздействия на соседние органы и ткани. В статье авторы предлагают обзор клинических и патофизиологических проявлений, факторов риска, симптоматики и лечения побочных эффектов ЛТ для каждой из систем органов человека. Ионизирующая радиация вызывает повреждение ДНК, ведущее к разрушению опухоли, однако ее воздействие на здоровые ткани может привести к развитию острых и отдаленных токсических эффектов. Проявление токсичности зависит как от клеточных, так и от анатомических и физиологических характеристик пораженных органов. Обычно существует прямая зависимость между дозой и объемом облучения здоровых тканей и риском развития токсических эффектов, что привело к созданию клинических руководств и рекомендаций по лимитам доз для большинства тканей. Побочные эффекты обусловлены многими факторами, в том числе характеристиками пациента до начала ЛТ, а также другими видами противоопухолевой терапии. Технологические достижения последних десятилетий значительно снизили токсичность ЛТ, обеспечивая доставку максимальной дозы в опухоль и минимизируя дозы, получаемые здоровыми тканями. Изучение токсичности, ассоциированной с РТ, является сложным, ключевым компонентом обучения радиационной онкологии, которое продолжает развиваться наряду с достижениями в области лечения рака. Поскольку ЛТ используется почти у половины пациентов, проходящих лечение от рака, понимание его острых и поздних побочных эффектов в различных системах органов клинически важно для клиницистов, как онкологов, так и других специалистов. CA Cancer J Clin 2021;71(5):437-454. © 2021 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества.

Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

Ключевые слова: качество жизни, лучевая терапия, побочные эффекты, токсичность

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) — один из основных методов лечения злокачественных опухолей, который используется как с куративными, так и с паллиативными целями почти для всех солидных опухолей. ЛТ, обычно применяемая в сочетании с хирургической резекцией, цитотоксической химиотерапией и иммунопрепаратами, является частью терапии 1-й линии для более 30 % пациентов в США,¹ кроме того, около половины всех онкологических больных получают ЛТ в тот или иной период лечения.² Понимание нежелательных эффектов ЛТ необходимо

онкологам, врачам первичного звена и другим специалистам, которые занимаются лечением онкологических больных, осуществляют поддерживающую терапию или имеют дело с пациентами, перенесшими рак. В статье мы даем обзор побочных эффектов (ожидаемых и неожиданных) ЛТ. Следует отметить, что существует отдельный класс радиационных поражений, вторичных по отношению к облучению всего тела, произошедшего в результате ядерной катастрофы или применения ядерного оружия, называемый «острым радиационным синдромом». Детальное обсуждение этих поражений не входит в задачи этой статьи, однако они включают синдром центральной нервной системы (ЦНС) (развивается в течение нескольких дней при высоких дозах – от >20 до 30 Гр [1 Гр = 100 рад]), желудочно-кишечный синдром (в течение нескольких недель при умеренных дозах – от >5 до 8 Гр) и гемопоэтический синдром (в течение нескольких месяцев при низких дозах – от >1 до 2 Гр).

Механизм уничтожения клеток радиацией не является селективным для опухолевых клеток, поэтому оптимальная доза ЛТ должна представлять собой баланс между максимизацией дозы, приходящейся на опухоль, и минимизацией дозы, получаемой нормальной тканью. Таким образом, изучение токсических эффектов радиации является ключевым компонентом подготовки лучевых терапевтов, и на практике они должны руководствоваться обширной и постоянно

обновляемой литературой, посвященной факторам, связанным с вероятностью радиационной токсичности.^{3,4} Изучение радиационной токсичности также важно для ядерной медицины и развивающейся области «тераностика», в которой радионуклиды, связанные с таргетными агентами, представляют ценность как для диагностики, так и для терапии, хотя дозиметрические исследования их эффективности и токсичности пока ограничены.^{5,6}

Современные достижения дистанционной ЛТ, включая ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), стереотаксическую ЛТ (стереотаксическую радиохимию [stereotactic radiosurgery, SRS] и стереотаксическую радиотерапию тела [stereotactic body radiation therapy, SBRT]), ЛТ с визуальным контролем (магнитно-резонансная или компьютерная томография [МРТ и КТ]), брахитерапию и терапию заряженными частицами (например, протонами), позволяют клиницистам лучше сохранять органы, избирательно облучая опухолевые области. Оптимальное положение пациента и движение органа/опухоли также важны для достижения максимального терапевтического коэффициента высокоточной ЛТ. Тем не менее побочные эффекты отмечаются часто и являются результатом более высоких доз радиации, а также комбинированного действия других видов терапии и исходной дисфункции пораженного органа. Общие подходы

Общие рекомендации по лечению побочных эффектов лучевой терапии (ЛТ)^a

Токсический эффект	Время развития	Лечение
Кожа, соединительная ткань, молочная железа		
Дерматит	Острый	<ul style="list-style-type: none"> Избегание сухости и раздражения; стероидные кремы (при высоком риске: мометазон 0,1 % 2 р/день с начала ЛТ), алоэ, кукурузный крахмал, порошок нистатина, адгезивный силикон, опиоиды при выраженной влажной десквамации
Фиброз	Поздний	<ul style="list-style-type: none"> Пентоксифиллин (400 мг 2–3 р/день), витамин Е (400 МЕ 4 р/день) в течение 6 мес, начиная с 2–4 нед после ЛТ (например, ЛТ после реконструктивной операции после мастэктомии)
Лимфедема	Поздний	<ul style="list-style-type: none"> Физиотерапия (мануальный лимфодренаж), компрессионные средства/белье, полная противозастойная терапия
Усиление боли в костях	Острый	<ul style="list-style-type: none"> Дексаметазон 2–8 мг/день 3–5 дней в момент начала/ до начала ЛТ или по мере необходимости при болезненных костных метастазах в зависимости от ожидаемой/наблюдаемой тяжести
Центральная нервная система (ЦНС)		
Отеки/ радиационный некроз ЦНС	Острый и поздний	<ul style="list-style-type: none"> Дексаметазон 2–16 мг/день ≥ 1–4 нед в зависимости от тяжести с профилактикой ЖК заболеваний и постепенным уменьшением дозы стероидов для длительных курсов; бевацизумаб/ хирургическая операция при рефрактерном некрозе
Когнитивные осложнения	Поздний	<ul style="list-style-type: none"> До ЛТ: мемантин 5–10 мг/день с увеличением дозы до 20 мг к 4-й нед, всего 24 нед; после ЛТ: донепезил 5 мг/день 6 нед, 10 мг/ день 18 нед
Голова и шея		
Мукозит	Острый	<ul style="list-style-type: none"> Полоскание рта раствором соли и соды / перекиси водорода или другим раствором с лидокаином, дифенгидрамин, антациды и/или нистатин; опиоиды при сильной боли или нарушении питания, предпочтительно трансдермальные, пролонгированного или немедленного действия

Продолжение таблицы

Токсический эффект	Время развития	Лечение
Ксеростомия	Острый и поздний	• Леденцы/ жевательная резинка с ксилитолом, заменители слюны, полоскание рта
Аномалии зубов /остеорадионекроз	Поздний	• Фторид для ежедневного ухода, пентоксифиллин и витамин Е +/- клодронат, антибиотики и преднизон для консервативного лечения остеорадионекроза
Фиброз (дисфагия, челюсть, шея)	Поздний	• Помощь логопеда при дисфагии, физиотерапия при тризме, массаж при ригидности шеи /лимфедеме, акупунктура при боли
Легкие		
Пневмонит	Поздний	• Преднизон 40–60 мг/день 2–4 нед, постепенное снижение дозы в течение 4–8 нед в зависимости от тяжести и сопутствующих заболеваний, профилактика желудочно-кишечных заболеваний
Сердце		
Перикардит	Острый	• НПВП, например ибупрофен, 200–800 мг 3 р/день по мере необходимости в течение 1–2 нед
Желудочно-кишечный тракт		
Эзофагит	Острый	• Мягкая/жидкая диета, антациды, вязкий лидокаин (до глотания) и/или опиоиды (до еды); флуконазол для эмпирического лечения кандидозного эзофагита
Тошнота	Острый	• Антациды, по мере необходимости ондансетрон или прохлорперазин (оба 3 р/день, можно чередовать при тяжелых симптомах)
Гастрит/ язва	Острый и поздний	• Избегать раздражающих продуктов; антациды и пролонгированный курс ингибиторов протонной помпы; формалин при рефрактерном кровотечении, коагуляция при тяжелой форме
Энтерит	Острый и поздний	• Диета с низким содержанием пищевых волокон и жира; лоперамид (1–2 р/день при необходимости) и/или дифеноксилат/атропин; подкожный октреотид (100 мкг 3 р/день, 3–5 дней) при рефрактерном энтерите с дегидратацией
Проктит	Острый и поздний	• Стероидные кремы; при поздней гематохезии клизмы с сукральфатом, формалин, коагуляция
Мочеполовая система		
Обструкция мочевыводящих путей	Острый и поздний	• Избегать приема жидкости перед сном; минимизировать кофеин и алкоголь; альфа-блокаторы (начать прием или увеличить дозу тамсулозина, 3–6 мес после ЛТ); при тяжелой форме – стероиды
Цистит	Острый и поздний	• Исключить инфекции мочевыводящих путей; феназопиридин при дизурии; антимускариновые препараты (оксибутинин, солифенацин) при частых мочеиспусканиях, недержании и/или спазмах мочевого пузыря
Сексуальная функция		
Женщины	Поздний	• Топические эстрогены, регулярное использование расширителя влагалища, физиотерапия тазового дна
Мужчины	Поздний	• Ингибиторы фосфодиэстеразы (силденафил), вакуумные устройства, урологические вмешательства

^aВ таблице представлены общие подходы к лечению распространенных побочных эффектов ЛТ; лечение каждого пациента должно быть индивидуальным.

Сокращение: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

к лечению наиболее распространенных побочных эффектов ЛТ кратко охарактеризованы в таблице.

Патофизиология радиационного повреждения

Механизмы радиационного повреждения представлены на рис. 1. Ионизирующая радиация прямо или косвенно (посредством реактивных форм кислорода) повреждает ДНК, запуская каскад событий, ведущий к клеточной смерти. Степень клеточной гибели и резистентности варьирует в зависимости от таких факторов, как уровень дифференцировки и митотическая активность клеток, а также кумулятивная и фракционная дозы облучения.⁷

Побочные эффекты ЛТ подразделяются на острые, подострые и поздние. Острые эффекты проявляются в течение 1–2 нед после начала ЛТ и часто носят характер воспаления или являются результатом депопуляции быстрорастущих эпителиальных клеток. Время появления симптомов связано

со скоростью клеточной репопуляции, т.е. со временем, необходимым стволовым клеткам, чтобы восстановить нормальную популяцию клеток в поврежденной ткани. Пациентов, заканчивающих курс ЛТ, предупреждают, что острые побочные эффекты могут продолжать усугубляться вплоть до выздоровления. Поздние эффекты часто проявляются развитием фиброза, сосудистых повреждений и других постепенных изменений в тканях, где деление клеток происходит медленно; поражение органов мишеней может проявиться годы спустя после окончания лечения. Остаточное повреждение ДНК может в редких случаях способствовать развитию процессов канцерогенеза.

Поскольку ЛТ является локорегионарным вариантом лечения, анатомические свойства пораженных органов и тканей влияют на патогенез и клинические проявления токсических эффектов. Органы могут рассматриваться как состоящие из независимых функциональных единиц, расположенных либо параллельно (например, печень, легкие),

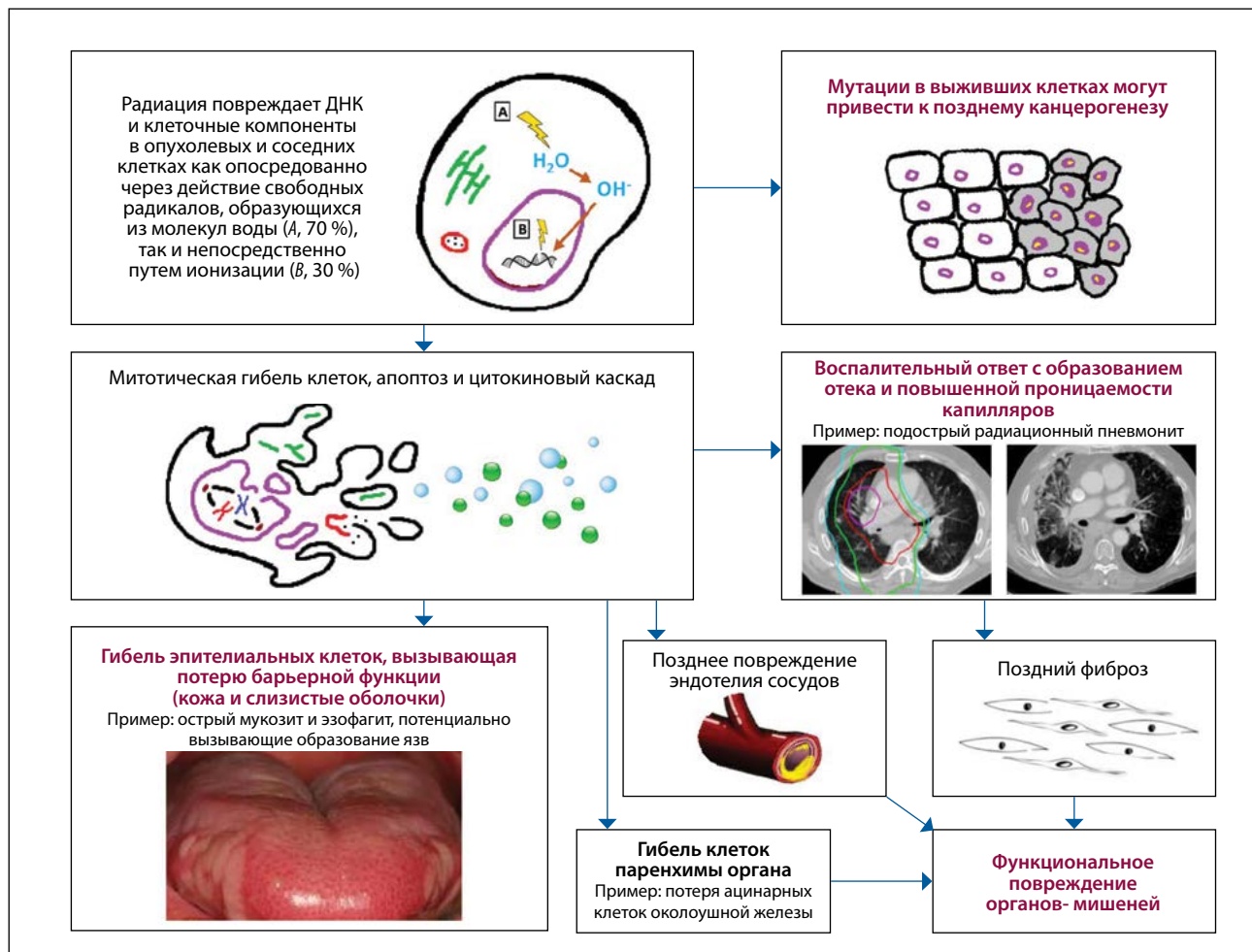


Рис. 1. Патофизиология воздействия радиации на здоровую ткань. Ионизирующая радиация начинает свое действие, повреждая ДНК и вызывая каскад событий, ведущих к развитию токсического эффекта (клинические проявления токсичности выделены красным текстом). Острые эффекты обычно связаны с воспалением или отражают депопуляцию/репопуляцию эпителия. Поздние эффекты часто обусловлены фиброзом, повреждением сосудов или постепенным разрушением паренхимы, что может снижать общую функцию органа

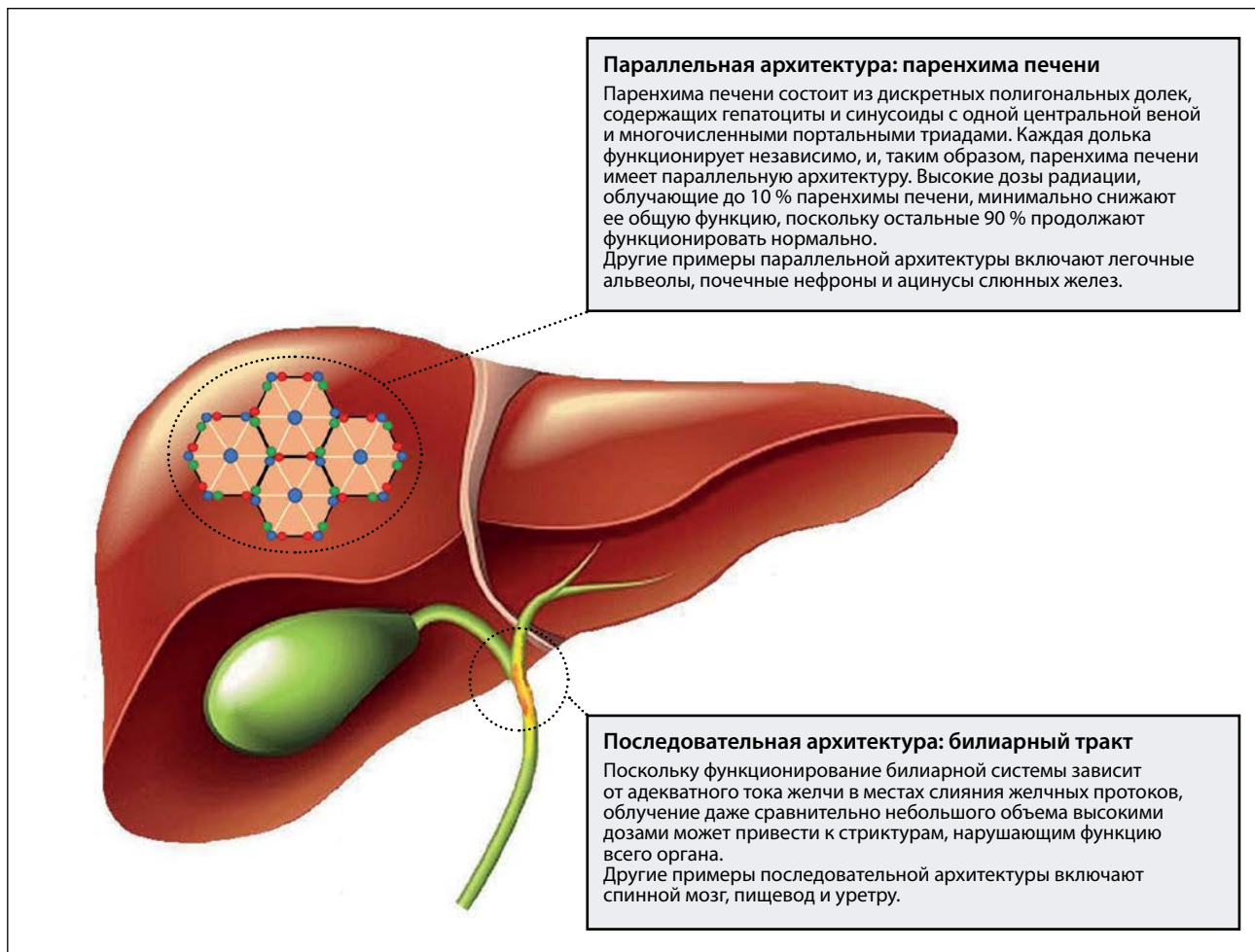


Рис. 2. Параллельная vs последовательная архитектура органов; печень взята в качестве модели. Органы с параллельной архитектурой чувствительны к объему облучаемой ткани (их работа зависит от объема оставшейся функциональной паренхимы), но могут выдерживать высокие дозы радиации при облучении небольших участков. Для органов с последовательной структурой верно противоположное: повреждения одного сегмента может нарушить функцию всего органа

либо последовательно (например, пищевод, нервы); каждый тип характеризуется своим механизмом развития токсичности (рис. 2).³

Кожа, соединительная ткань и молочная железа

Радиационный дерматит

В большинстве случаев при использовании ЛТ кожа, кости и мягкие ткани получают значительные дозы радиации. Поздние кожные проявления встречаются редко из-за физических свойств высокоэнергетических рентгеновских лучей, которые в основном не оказывают воздействия на поверхностные ткани. Радиационный дерматит (напоминающий солнечный ожог) тем не менее встречается довольно часто; можно ожидать его появления при ЛТ злокачественных опухолей органов головы и шеи, вульвы, анальной области, кожи, конечностей (например, саркомы) и молочной железы. Этот эффект вызван депопуляцией клеток кожного

эпителия; симптомы при этом варьируются от эритемы, которая проходит без лечения, до болезненной влажной десквамации. Большинство публикаций, описывающих подобные эффекты, посвящены раку молочной железы (ЛТ используется после органосохраняющей лампэктомии или при опухолях высокого риска после мастэктомии).⁸ Наибольший риск отмечается после мастэктомии (примерно у 20–40 % пациентов наблюдается влажная десквамация II, III степени), когда кожа получает высокие дозы радиации, а также у женщин с большой грудью. Кожные складки (инфрамаммарная складка, пах, промежность) являются особенно чувствительными к облучению. Схема лечения одинакова во всех клинических ситуациях и включает общий уход за кожей, очищение и профилактику раздражения. Стероидсодержащие кремы (например, мометазон), как было установлено в рандомизированном исследовании, снижают развитие влажной десквамации примерно на треть.⁹ Адгезивные силиконовые повязки

и сульфадиазин серебра также эффективны в лечении влажной десквамации, которое иногда дополняется противогрибковыми средствами местного действия, поскольку грибковые инфекции встречаются достаточно часто.^{10, 11} В случае умеренной или сильной боли прописывают опиоидные обезболивающие, поскольку симптомы могут усиливаться в течение 1 или 2 нед после ЛТ, прежде чем они быстро исчезнут.

Фиброз мягких тканей и косметическое лечение груди

В тех же клинических ситуациях, при которых развивается радиационный дерматит, высокие дозы ЛТ могут привести к позднему фиброзу мягких тканей, напоминающему заживление ран после хирургической операции; он является более выраженным при любых комбинациях хирургического лечения, ЛТ и химиотерапии.¹² Хотя обычно фиброз имеет субклинические проявления, иногда уплотнение ткани может вызвать боль и ограничение движения. Такие проявления вызваны воспалением и острым повреждением, которые приводят к пролиферации фибробластов и избыточному развитию внеклеточного матрикса в сочетании с сосудистой недостаточностью.

Фиброз может негативно повлиять на внешний вид молочных желез, хотя от 80 до 85 % женщин, которым выполняется органосохраняющее лечение (лампэктомию и ЛТ), сообщают о хороших и даже отличных косметических результатах.¹³ Пациентки, которым ЛТ назначается после мастэктомии с реконструктивной операцией, имеют более высокий риск недостаточного косметического эффекта. Результаты варьируются в зависимости от типа и времени проведения реконструктивной операции (сразу же после мастэктомии или позже, после завершения ЛТ), хотя имеющиеся данные противоречивы.^{14, 15} При использовании имплантов, фиброз может привести к капсулярной контрактуре и деформации протеза у 15–30 % пациенток.¹⁶ При реконструкции с пересадкой собственной ткани как фиброз, так и сосудистая недостаточность могут способствовать плохому заживлению раны, инфекциям, жировому некрозу и отторжению трансплантата.¹⁷ Шестимесячный курс пентоксифиллина и витамина Е (в сочетании уменьшают вязкость крови и воспаление) может быть назначен после ЛТ для снижения риска развития фиброза и улучшения заживления ткани.^{18, 19}

Лимфедема

Лимфедема может препятствовать лечению любой периферической опухоли, требующей удаления лимфоузлов (подмышечных при раке молочной железы, паховых при раке вульвы, подмышечных и паховых при меланоме конечностей); она образуется в результате нарушения лимфодренажа из-за фиброза и/или непосредственно из-за лимфаденэктомии. Симптомы включают отек, боль, нарушение подвижности и могут развиваться сразу же после лечения или через месяцы и даже годы.

Наиболее изучена лимфедема при раке молочной железы, когда большинству пациенток необходима оценка подмышечных лимфоузлов при планировании лечения. Тяжесть и риск развития лимфедемы связаны с объемом лимфаденэктомии (биопсия сигнального лимфоузла или диссекция подмышечных лимфоузлов) и облучения (только область молочной железы или нодальная ЛТ). Риск варьируется от 5 % после биопсии сигнального лимфоузла, независимо от назначения ЛТ, до 20–30 % после полной диссекции подмышечных лимфоузлов, сопровождающейся ЛТ на всю область регионарных лимфоузлов.^{20, 21} Поскольку лимфедема может быть необратимой, ранняя диагностика важна для предотвращения или отсрочки появления симптомов. Первоначальные меры включают физиотерапию (мануальный лимфодренаж) и компрессию. Полная противозастойная терапия (complete decongestive therapy) наиболее эффективна, однако требует строгого соблюдения режима, включающего мануальный дренаж, компрессию, уход за кожей и специальные упражнения. Сейчас изучаются новые хирургические методы, в том числе лимфатическое шунтирование и пересадка лимфоузлов, при применении которых получены обнадеживающие результаты.²²

Кости

Острые токсические эффекты с вовлечением костей включают супрессию гемопоэза (обсуждается отдельно) и воспаление. Паллиативная ЛТ при метастазах в кости может вызвать острые «вспышки» боли, которые связаны с высвобождением воспалительных цитокинов и ответом опухоли, а не с самим облучением. Стероиды эффективны как для профилактики, так и для лечения опухольассоциированной боли в костях. Исследование 3-й фазы показало, что болевые вспышки присутствовали у 26 % пациентов, получавших дексаметазон, по сравнению с 35 % пациентов в группе плацебо, однако стероиды иногда вызывают гипергликемию.²³

Поздние эффекты облучения костного скелета проявляются в основном у детей, у которых могут развиваться скелетные деформации из-за нарушенного/асимметричного роста костей.²⁴ Деминерализация и остеопороз повышают риск симптоматических переломов, особенно переломов ребер, бедренных и тазовых костей, хотя большинство таких переломов заживает при консервативном лечении. Остеопоротические переломы таза более характерны для женщин, пожилых людей, а также для людей с низким индексом массы тела или недостаточной плотностью костной ткани. Популяционный анализ показал абсолютное повышение на 2–8 % 5-летнего риска переломов таза у пациентов с опухолями тазовой области, получавших ЛТ, по сравнению с теми, кому ЛТ не назначалась.^{25, 26} Переломы позвонков могут происходить через несколько недель или месяцев после ЛТ, назначаемой при метастазах в позвоночнике (риск переломов через 3–12 мес на 10–15 % выше при SBRT, которая тем не менее обеспечивает лучший контроль опухоли). Эти переломы можно считать скорее подострыми, чем поздними токсическими

эффектами ЛТ; основной причиной является дестабилизация, вызванная гибелью опухолевых клеток, хотя риск прогрессирования опухоли превышает риски, связанные с ЛТ.²⁷

Центральная нервная система

Острые побочные эффекты

Лучевая терапия часто используется для лечения неоплазм в области головного и спинного мозга, в том числе доброкачественных опухолей головного мозга, злокачественных глиом, лимфом глаза/ЦНС, а также метастазов. SRS является предпочтительной при метастазах в мозг (за исключением слишком обширных), а облучение всего головного мозга (whole brain radiotherapy, WBRT) обычно используется в определенных условиях и для определенных гистологических типов (гематологические виды рака и мелкоклеточных рак легкого), а также при невозможности использовать SRS. Острые токсические эффекты чаще всего включают усталость, природа которой неясна, однако она присутствует почти при каждом использовании ЛТ и усиливается при увеличении объема облучения.²⁸ У пациентов, получающих WBRT, может развиваться острая сухость во рту или сухость глаз легкой или умеренной степени из-за облучения слюнных или слезных желез соответственно.^{29, 39} Пациенты, получающие краниальную ЛТ, иногда испытывают головные боли, тошноту/рвоту и другие симптомы повышенного внутричерепного давления из-за генерализованного отека. Лечение этих и других острых/подострых воспалительных побочных эффектов облучения включает назначение дексаметазона. В экстремальных ситуациях используется хирургическая декомпрессия. В зависимости от первичной патологии у пациентов могут развиваться фокальные неврологические дефициты разной степени тяжести и редко инсульт или судороги (данных недостаточно, но вероятность их — меньше 1 %).

Нейрокогнитивные эффекты

Нейрокогнитивные изменения являются хорошо известными потенциальными поздними побочными эффектами облучения ЦНС, которые проявляются в период от нескольких месяцев до нескольких лет после лечения в зависимости от дозы ЛТ и облучаемого объема мозга. У детей облучение развивающегося мозга ассоциируется со снижением IQ и ухудшением психологического здоровья.³¹ У взрослых нейрокогнитивные эффекты ЛТ более всего изучены после WBRT, хотя на оценки могут повлиять возраст, лечение и факторы, связанные с самой болезнью. Эти эффекты, по крайней мере частично, обусловлены непосредственной супрессией нейрональных стволовых клеток в гиппокампе, органе, который отвечает за формирование памяти и дисфункция которого ассоциируется с болезнью Альцгеймера.³² Поздние микрососудистые изменения, вызванные повреждением сосудистого эндотелия, могут также проявляться симптомами, напоминающими сосудистую деменцию.³³ Лечение, включающее использование мемантина и донепезила, может смягчить нейрокогнитивные эффекты краниальной ЛТ.^{34, 35} Недавно

в крупном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором использовалась краниальная ЛТ с избеганием гиппокампа, было показано, что WBRT, щадящая область гиппокампа, улучшает нейрокогнитивные показатели как объективно, так и по сообщениям самих пациентов.³⁶ Пациенты, которым требуется облучение ЦНС и интратекальная химиотерапия/высокие дозы метотрексата (например, при лимфомах ЦНС), могут испытывать тяжелую прогрессирующую лейкоэнцефалопатию,^{37, 38} хотя риск является минимальным при низких дозах WBRT, которые чаще всего используются на практике (в одном исследовании 2-й фазы не было отмечено случаев выраженной нейротоксичности за 6-летний период наблюдения).³⁹

Радиационный некроз

Растущее использование высокодозной SRS, фокальной ЛТ (позволяющее избегать облучения чувствительных функциональных внутричерепных зон и сохранять качество жизни) привело к увеличению числа случаев радиационного некроза, который может проявиться спустя месяцы и даже годы после лечения. У пациентов, получающих SRS для лечения метастазов, показатели радиационного некроза колеблются от 5 до 20 % в зависимости от дозы и размера опухоли.⁴⁰ Поражение имеет комплексную этиологию и обусловлено отеком/воспалением ЦНС (что приводит к повышению внутричерепного давления), повреждением глиальных клеток с демиелинизацией нейронов, а также повреждением эндотелия сосудов с последующей гипоксией, вызывающей гиперэкспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular-endothelial growth factor, VEGF) и аномальный ангиогенез мелких сосудов с повышенной проницаемостью.^{40, 41}

Радиационный некроз может быть бессимптомным, за исключением небольшого отека в зоне облучения, но может вызывать и тяжелые неврологические симптомы, сопровождающиеся усилением контрастирования в перифокальной зоне, которое можно принять за прогрессирование опухоли. При появлении симптомов терапией выбора является назначение стероидов; у пациентов, рефрактерных к стероидам, некоторую эффективность продемонстрировал бевацизумаб (ингибитор VEGF).^{42, 43} Может потребоваться хирургическая операция, особенно при подозрении на прогрессирование опухоли. Полученные недавно данные говорят о том, что иммунотерапия может повысить риск радиационного некроза.^{44, 45} Фракционная SRS (3–5 процедур вместо одной) может в этом случае снизить риск, поскольку более высокие дозы при однократном облучении вызывают рост числа отдаленных побочных эффектов.^{46, 47}

Эндокринные нарушения

При аденомах гипофиза и других внутричерепных опухолях, включая краниофарингиому, хондросаркому, хордому и носоглоточную карциному, ЛТ, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную ось, может привести к эндокринопатиям, которые могут усиливаться в сочетании с токси-

ческими эффектами после хирургической операции или от самой опухоли. Влияние ЛТ на гипофиз является дозозависимым и возрастзависимым; дефицит гормона роста, пролактина и гормонов щитовидной железы развивается при дозах <30 Гр; в сочетании с воздействием на выработку половых гормонов у детей это может сказаться на фертильности и начале пубертата.^{48, 49} Более высокие дозы (например, >50 Гр) влияют на аденокортикотропный гормон и приводят к выраженному дефициту остальных гормонов. До 50 % пациентов, получающих ЛТ, направленную на гипофиз, могут испытывать эндокринопатии различной клинической значимости, поэтому при назначении лечения рекомендуется консультация эндокринолога.⁵⁰

Другие эффекты

Различная степень потери волос, вызванная гибелью стволовых клеток волосяных фолликулов, наблюдается в большинстве случаев при ЛТ головы (особенно при WBRT), и риск необратимой или серьезной потери волос возрастает при дозах >40 Гр.⁵¹ Риск катаракты составляет 20 % при облучении хрусталика дозой 7 Гр и >70 % при дозах >20 Гр.⁵² Существует также возрастзависимый риск цереброваскулярной патологии из-за повреждения сосудов, особенно сосудов виллизиева круга.⁵³

Наиболее тяжелые поздние эффекты ЛТ ЦНС являются редкими и включают осложнения, вызванные высокими дозами облучения ствола мозга,⁵⁴ радиационную миелопатию при облучении спинного мозга высокими дозами⁵⁵ и потерю зрения из-за повреждения зрительного нерва или перекреста.⁵⁶ Эти эффекты вызваны преимущественно повреждением белого вещества вследствие поражения глии и сосудов.⁵⁷ Существует обширная литература, посвященная лимитам доз облучения этих важнейших органов; при дозах ниже этих пределов вероятность развития таких повреждений очень мала. Например, на основе нескольких ключевых экспериментов на обезьянах было показано, что спинной мозг более чувствителен к общей дозе (миелопатия развивается при дозах 60 Гр), чем к объему облучения (длине облучаемого участка). Толерантность к дальнейшему облучению со временем повышается: через год и более спинной мозг может выдерживать дозы, превышающие дозы первоначального облучения на 50 %.^{58, 59} Клинический опыт применения ЛТ у людей соответствует этим оценкам. Для минимизации риска тяжелых токсических эффектов практически до нулевых значений универсальный дозовый лимит для спинного мозга (и для ствола мозга и зрительного тракта) установлен примерно в 50 Гр при условии использования обычного режима фракционирования доз.

Голова и шея

Острые эффекты

Лучевая терапия часто используется в качестве основного метода или в сочетании с хирургической резекцией и химиотерапией при опухолях органов головы и шеи (в том числе опухолях ротовой полости, параназальных синусов,

носоглотки, ротоглотки и гортани). Модулированная по интенсивности ЛТ – это стандарт лечения при опухолях органов головы и шеи, поскольку является щадящей для чувствительных анатомических структур. У пациентов с опухолями органов головы и шеи, получающих ЛТ, часто наблюдается умеренное или тяжелое поражение слизистых оболочек, коррелирующее с объемом и дозой облучения и требующее активного поддерживающего лечения. Повреждение эпителия слизистой оболочки приводит к прогрессирующему болезненному мукозиту, тяжесть которого возрастает при одновременном проведении химиотерапии препаратами платины (в рандомизированных исследованиях эта комбинация повышала относительный риск мукозита III степени на ≥ 50 %).⁶⁰ Обычно требуется купирование боли жидкими или трансдермальными обезболивающими. Может помочь полоскание раствором соли и пищевой соды или перекиси водорода. В состав жидкостей, обычно используемых для полоскания рта, входят лидокаин, дифенгидрамин, антацид и/или нистатин.⁶¹ Палифермин (фактор роста кератиноцитов)^{62, 63} и доксепин (трициклический антидепрессант)^{61, 64} также снижают тяжесть мукозита, но назначаются редко. Статус питания важен, и иногда может потребоваться питание через зонд; необходимо планировать его заранее, чтобы минимизировать перерывы в лечении, поскольку симптомы могут развиваться очень быстро. Другие острые побочные эффекты включают тошноту и сухость во рту с появлением неприятной густой слюны. Пациенты могут утратить вкус (дисгевзия) в начале лечения из-за снижения количества слюны, закупорки пор вкусовых рецепторов и непосредственного повреждения самих вкусовых рецепторов. Небольшие исследования продемонстрировали умеренный протективный эффект добавок цинка.⁶⁵

Ксеростомия

Ксеростомия (сухость во рту) является серьезным побочным эффектом ЛТ органов головы и шеи, который возникает во время лечения и может длиться до 1–2 лет. Причиной ксеростомии выступает вызванный радиацией апоптоз ацинарных клеток в околоушных и подчелюстных слюнных железах плюс повреждение более мелких слюнных желез. Восстановление слюноотделения варьируется от полного до минимального и зависит от объема органов, получающих пороговые дозы радиации (20–30 Гр для околоушных и 30–40 Гр для подчелюстных желез).⁶⁶ Пациенты, которым необходимо двустороннее облучение органов шеи, имеют максимальный риск. Амифостин (селективный радиопротектор) может снижать проявления ксеростомии, если назначается в период лечения, однако его использование осложняется необходимостью ежедневных внутривенных инфузий и токсическими эффектами в виде тошноты, рвоты и гипотензии.⁶⁷ Существующие методы лечения ксеростомии имеют ограниченную эффективность. Пациентам рекомендуется использовать леденцы/жевательные пластинки с ксилитолом, стимулирующие слюноотделение, заменители слюны и полоскания для рта (на-

пример, Биотен), а также носить с собой питьё. Мускариновые агонисты улучшают слюноотделение, но могут вызывать побочные эффекты.^{68, 69} При наличии современных методик существует возможность снизить дозу облучения слюнных желез настолько, что длительные побочные эффекты будут маловыраженными или умеренными.⁷⁰

Дисфагия

В сочетании с хирургической операцией, химиотерапией и локальным разрушением опухоли ЛТ может привести к дисфагии и аспирации из-за повреждения гортани и мышц, вовлеченных в процесс глотания (языка, констрикторов глотки и надгортанника). Негативные эффекты усугубляются ксеростомией, шейным фиброзом и редко черепными нейропатиями (например, параличом подъязычного нерва). Некоторым пациентам может потребоваться постоянное питание через зонд либо из-за персистирующей острой дисфагии, которая не проходит со временем, либо из-за развития поздних побочных эффектов. Исследования указывают на улучшение результатов при использовании глотательных упражнений, кроме того, в лечении должен принимать участие логопед.⁷¹ К счастью, тяжелые случаи дисфагии редко встречаются при использовании современной конформной ЛТ и минимизации дозы облучения на область констрикторов глотки и гортани.⁷² Кроме того, попытки снижения интенсивности облучения меняют стандарты терапии рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека (сейчас это самый распространенный вариант, чрезвычайно чувствительный как к лучевой, так и к химиотерапии): в проспективных исследованиях применение менее интенсивных режимов облучения и химиотерапии с целью минимизации мукозита, ксеростомии и дисфагии позволило сохранить показатели локорегионарного контроля на уровне >90 %.^{73, 74}

Зубы

У пациентов, получающих ЛТ при опухолях органов головы и шеи, высок риск развития зубного кариеса из-за снижения выработки слюны и деминерализации эмали и дентиноэмалевого соединения. Таким пациентам рекомендуется оценка состояния зубов до и после ЛТ, а также применение фторидсодержащих топических средств. В редких случаях гипоксия, вызванная снижением кровотока, может привести к остеорадионекрозу (при современном лечении риск составляет 5 %) с обнажением и некрозом костей, обычно на нижней челюсти. Факторы риска остеорадионекроза включают плохую гигиену полости рта до лечения, площадь кости, облучаемой высокими дозами (>60 Гр), и удаление зубов до или после ЛТ, вследствие чего рекомендуется удалять только зубы, не подлежащие восстановлению.⁷⁵ Гипербарическая оксигенация изучалась для применения в профилактических и лечебных целях, однако результаты были неоднозначными^{76–78} и поэтому она рекомендована только в случаях рефрактерного остеорадионекроза. Одно исследование 2-й фазы проде-

монстрировало обнадеживающие результаты при использовании пентоксифиллина, витамина Е, клодроната, антибиотиков и преднизона в сочетании с удалением некротической ткани. Из 54 пациентов с рефрактерным остео-радионекрозом у 62 и 92 % заживление произошло спустя 4 и 12 мес соответственно.⁷⁹ Большинству пациентов помогает консервативное лечение.⁸⁰

Ототоксичность

Цисплатин (известный своей ототоксичностью) часто используется при лечении опухолей органов головы и шеи и в сочетании с облучением зоны среднего и внутреннего уха может привести к потере слуха и тиннитусу.⁸¹ Нейро-сенсорная потеря слуха, ассоциированная с ЛТ, способна прогрессировать в течение нескольких месяцев или лет после лечения. Риск возрастает с увеличением дозы облучения улитки (риск потери слуха разной степени составляет >30 % при дозах >50 Гр) в результате сочетания таких факторов, как сосудистая недостаточность, демиелинизация нейронов и утрата волосковых клеток. Кондуктивная потеря слуха может быть результатом повреждения структур среднего уха (барабанной перепонки) или выпота, образующегося из-за дисфункции евстахиевой трубы, и чаще является обратимой. Может также развиваться вестибулярная недостаточность в виде головокружения и нарушения равновесия.⁸²

Другие осложнения

Частым осложнением облучения органов головы и шеи является гипотиреоз, поэтому скрининг щитовидной железы рекомендуется, начиная с 6 мес после ЛТ. Облучение области шеи также может привести к усилению атеросклероза сонных артерий и слегка повышает риск инсульта через десятилетия после ЛТ. Некоторые специалисты рекомендуют начинать ультразвуковой скрининг через 3–5 лет после ЛТ, поскольку интима сонных артерий у пациентов, получающих высокие дозы радиации, утолщается примерно на 20–40 %.⁸³ Пациенты после ЛТ по поводу рака носовых пазух и носоглотки имеют повышенный риск токсических воздействий на ЦНС, как уже говорилось. Облучение в сочетании с хирургической операцией может привести к шейному фиброзу, что вызывает скованность шеи и плеч, лимфедему и тризм.⁸⁴ В тяжелых случаях фиброз и непосредственное повреждение нервов (часто в области основной опухоли, где облучение наиболее интенсивное) могут вызвать плечевую плексопатию,⁸⁵ которая также может развиваться при апикальных опухолях легких и редко при лечении рака молочной железы (<2 % при отсутствии факторов, связанных с самой опухолью).⁸⁶ Важным элементом лечения осложнений ЛТ является раннее начало физиотерапии, включающей упражнения для челюсти и массаж/ мануальный дренаж. Акупунктура используется для уменьшения болевого синдрома.⁸⁷

Легкие

Возможность радиационного повреждения легких следует учитывать при использовании ЛТ для лечения рака

легкого и пищевода, а также других опухолей грудной клетки, включая (в меньшей степени) рак молочной железы. Повреждение легких обычно проявляется в виде подострого радиационного пневмонита или прогрессирующего позднего фиброза; клиническая тяжесть повреждений коррелирует с объемом облучения. Эффекты облучения вызваны повреждением эндотелия капилляров и застойными явлениями в альвеолах, нарушающими газообмен, наряду с эксудативным воспалительным каскадом, стимулирующим цитокин-опосредованную пролиферацию фибробластов и последующие фиброзные изменения. При подостром процессе радиационный пневмонит, как полагают, зависит от степени воспалительного ответа, и его риск коррелирует с уровнями трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина 6.^{88,89} Для прогнозирования риска повреждения легких использовались разные параметры ЛТ, в том числе средняя доза радиации и процент легких, на которую приходится доза >20 Гр.⁹⁰

Радиационный пневмонит обычно развивается спустя несколько месяцев после лечения, и его проявления варьируются от изменений на КТ (концентрические изменения, области консолидации и «матового стекла», обычно в пределах зоны облучения), иногда сопровождающихся кашлем и одышкой, до тяжелого пневмонита, требующего кислородной поддержки (III степень) и госпитализации. Развитие пневмонита может быть также связано с химиотерапией (особенно таксанами) и иммунотерапией.^{91,92} В ключевом рандомизированном исследовании, в котором была установлена эффективность иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого III стадии, пневмонит после химиорadiотерапии развился у 34 % пациентов, получавших иммунотерапию, и только у 25 % пациентов, получавших плацебо, однако риск пневмонита III степени и выше был низким (примерно 3 %) в обеих группах.⁹³ При раке легкого и пищевода у пациентов часто развиваются сердечно-легочные осложнения, поэтому важно своевременно диагностировать пневмонит, связанный с лечением, поскольку он во многих случаях является обратимым. Лечение пневмонита направлено на подавление воспалительного ответа высокими дозами стероидов (40–60 мг преднизона с постепенным снижением в течение 4–8 нед).

В отличие от относительно ранних проявлений радиационного пневмонита альвеолярный фиброз прогрессирует в течение нескольких лет. Симптомы зависят от количества оставшейся функциональной легочной ткани. У большинства пациентов, получающих высокодозную ЛТ на область легких, присутствуют радиографические признаки фиброза и аномалий перфузии на однофотонной эмиссионной КТ.⁹⁴ У них могут быть снижены показатели легочных функциональных тестов, хотя симптомы часто отсутствуют, и они не обращаются за медицинской помощью. Пентоксифиллин и витамин Е снижают радиографический фиброз легких, хотя их клиническая роль неясна.⁹⁵ Присутствующая до лечения интерстициальная болезнь легких может повысить риск легочных осложнений ЛТ в 5–10 раз.⁹⁶

Высокодозная ЛТ на область бронхиального дерева в очень редких случаях вызывает тяжелое поражение бронхов или сосудов, часто усугубляемое местной деструкцией опухоли. Проявления включают кровотечение, бронхиальный стеноз и свищи и требуют неотложного вмешательства. Хотя случаи смертельных осложнений при использовании современной фракционной химиорadiотерапии редки, в исследованиях SBRT для лечения опухолей, захватывающих киль трахеи, главные бронхи и/или пищевод, сообщалось о нескольких таких случаях, поэтому в подобных клинических ситуациях уместно использовать менее агрессивное (умеренное) фракционирование.^{97,98}

Сердце

Наиболее известный кардиотоксический эффект ЛТ — это повышенный риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда даже через годы и десятилетия после лечения, обусловленный снижением перфузии вследствие ускоренного развития атеросклероза коронарных артерий наряду с микроваскулярными повреждениями.⁹⁹ В большинстве исследований под длительным наблюдением находились пациенты, лечившиеся от лимфомы средостения или левостороннего рака молочной железы старыми методами с использованием более высоких доз и больших объемов облучения, чем сейчас. Риск сердечно-сосудистых осложнений также выше у пациентов, получающих трастузумаб и антрациклины, которые часто применяются для лечения этих злокачественных опухолей и которые могут вызвать кардиомиопатию, независимо от ЛТ. В одном исследовании у пациентов, лечившихся от лимфомы Ходжкина в период с 1965 по 1995 г., общая доля сердечно-сосудистых заболеваний за 20 лет наблюдения составила примерно 22 % при одновременном применении ЛТ и антрациклинов, 15 % при использовании одного из этих методов (только ЛТ или только антрациклинов) и 7 % без применения того и другого.¹⁰⁰

Хотя для минимизации воздействия на сердце и легкие при ЛТ левой молочной железы используются тангенциальные поля, левая передняя нисходящая артерия и левый желудочек могут получить случайную дозу, которая напрямую коррелирует с риском сердечно-сосудистых осложнений.¹⁰¹ Недостаточность сердечной перфузии может проявиться на однофотонной эмиссионной КТ уже через 6 мес после ЛТ и коррелирует с облученным объемом левого желудочка.¹⁰² Эта проблема сейчас общепризнана, и широкое применение находят такие методы, как облучение на задержке дыхания после глубокого вдоха, что позволяет увеличить расстояние между молочной железой и сердцем. Подобные методы наряду с применением частичного облучения молочной железы на ранней стадии болезни являются щадящими для сердца. При задержке дыхания дефицит перфузии меньше, что означает минимальный риск для сердца.¹⁰³

При высокодозной ЛТ лимфом средостения, рака легкого и пищевода облучаемый объем сердца больше, чем при раке молочной железы. Помимо ишемии у пациентов могут развиваться заболевания перикарда и клапанов, аритмия

и кардиомиопатия.^{104, 105} Иногда наблюдается острый воспалительный перикардит, хотя чаще встречается бессимптомный перикардиальный выпот (более чем у 15–20 % пациентов с раком легкого, получающих химиорадиотерапию).^{106, 107} Только немногим пациентам требуются хирургические вмешательства, такие как перикардиоцентез или перикардиальное окно. В редких случаях отложения коллагена в перикарде могут привести к тяжелому констриктивному перикардиту. Фиброзные изменения также могут объяснить позднюю клапанную дисфункцию и рестриктивную (преимущественно диастолическую) кардиомиопатию, хотя сердечная недостаточность может развиваться независимо или вследствие других

причин. И наконец, ЛТ может повысить риск аритмии за счет воздействия на проводящие пути, однако патофизиология этого явления неясна, и нельзя исключить влияние интеркуррентного заболевания.

У молодых пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших ЛТ на область средостения (до внедрения современного подхода: химиотерапия плюс ЛТ со сниженными дозами/полями облучения), риск поздних сердечно-сосудистых осложнений различного типа возрастал с течением времени и, по оценкам, составлял от 20 до 30 % спустя несколько десятилетий после лечения.¹⁰⁴ Наоборот, у пациентов с раком легкого и пищевода (часто имеющих сопутствующие

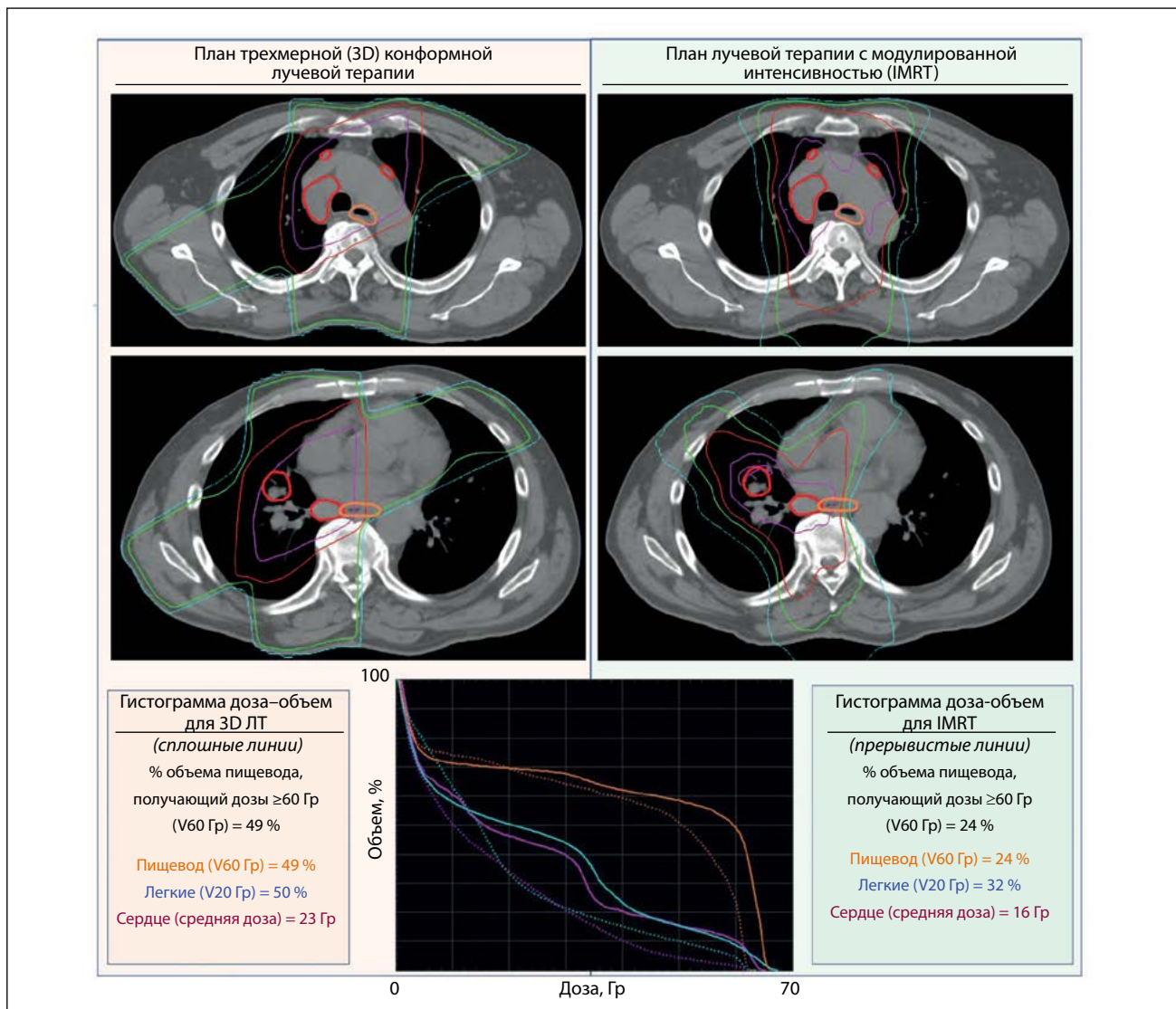


Рис. 3. Преимущества современных методов лучевой терапии. План трехмерной (3D) конформной лучевой терапии (слева) и лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) (справа) для пациента с III стадией немелкоклеточного рака легкого, которому прописана доза 60 Гр. Тонкие голубые, зеленые, красные и фиолетовые линии соответствуют дозам в 20, 30, 40 и 60 Гр соответственно. Жирные красные и оранжевые линии отображают контуры опухоли и пищевода соответственно. Ниже представлены гистограммы доза–объем (DVH) для планов 3D (сплошные линии) и IMRT (прерывистые линии). При IMRT дозы облучения пищевода, легких и сердца находятся в пределах уровня толерантности

сердечно-легочные проблемы) сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться рано.¹⁰⁸ Кардиоонкология представляет собой новую область, задачами которой являются стратификация риска до начала потенциально кардиотоксичной терапии рака и оптимизация последующего кардиологического лечения.¹⁰⁹

Желудочно-кишечный тракт

Пищевод

Острый эзофагит является распространенным побочным эффектом ЛТ после лечения рака легкого или пищевода, и иногда после паллиативного облучения при метастазах в верхние грудные позвонки. Депопуляция эпителиальных клеток и воспаление вызывают симптомы, начинающиеся через несколько недель после лечения; их тяжесть зависит как от общей дозы облучения, так и от длины участка пищевода, получающего высокие дозы.¹¹⁰ Важнейшим фактором является получение адекватного питания, необходимы консультации по использованию мягкой или жидкой пищи, анальгетиков, антацидов и растворов, содержащих вязкий лидокаин. Питательные зонды обычно не требуются. Важно исключить возможность кандидозного эзофагита (часто встречается у онкологических больных), который может маскировать радиационный эзофагит и имеет низкий порог для эмпирической противогрибковой терапии. При лечении рака легкого IMRT способна минимизировать дозу, получаемую пищеводом, и снизить частоту и тяжесть эзофагита (рис. 3).¹¹¹

Хотя острые симптомы проходят через 7–10 дней после ЛТ, в тяжелых случаях эзофагит вызывает рубцевание и последующую стриктуру пищевода.¹¹² Многим пациентам, получающим химиорadiотерапию при раке пищевода, также выполняется эзофагэктомия, которая, независимо от облучения, может стать причиной стриктуры. Лечение включает диетическое питание и дилатацию, которую иногда приходится повторять. Другие, более редкие, но потенциально опасные поздние осложнения терапии рака пищевода включают нарушение перистальтики пищевода из-за повреждения нейронов и образование трахеопищеводного свища (что обычно связано с неудачным заживлением участка инвазии первичной опухоли в воздухоносные пути). В одном проспективном исследовании, включавшем 212 пациентов с нерезектабельными опухолями и локорегионарными метастазами, получавших химиорadiотерапию дозой 60 Гр, образование свища было отмечено у 25 % больных с опухолями T4, инвазирующими соседние структуры, и только у 8 % больных с опухолями T2, T3.¹¹³

Печень

Высокодозная фокальная ЛТ используется при печеночно-клеточной карциноме, метастазах в печень и холангиокарциноме; токсичность зависит от объема жизнеспособной почечной паренхимы, оставшейся после ЛТ (см. рис. 2).¹¹⁴ Фокальная ЛТ обычно хорошо переносится, и у большинства пациентов с нормальной исходной

функцией печени серьезные побочные эффекты отсутствуют. Однако у пациентов с пограничной функцией ЛТ может в течение нескольких недель или месяцев привести к общему ухудшению работы печени, снижению показателей по классификации Чайлда–Пью, развитию асцита и, при самом пессимистическом сценарии, к энцефалопатии и смерти. Пациенты с тяжелой формой цирроза до начала лечения (часто наблюдается при печеночно-клеточном раке) и большим объемом облучения имеют повышенный риск. ЛТ особенно эффективна при единичных центральных опухолях, примыкающих к билиарным/сосудистым структурам, что осложняет хирургическое или чрескожное лечение. Тяжелые токсические эффекты могут быть минимизированы при тщательном отборе пациентов (обычно класс цирроза А и в отдельных случаях В по классификации Чайлда–Пью) и планировании терапии (SBRT, IMRT или облучение протонами для обеспечения сохранности функционального объема печени, например, ≥ 700 см³).¹¹⁵ Облучение всей печени дозами от свыше 30 до 35 Гр, хотя и используется редко, может вызвать безжелтушную гепатомегалию и повышение уровня печеночных ферментов, особенно щелочной фосфатазы.^{117, 118} Как полагают, это вызвано веноокклюзионной болезнью, которая приводит к портальной гипертензии и может развиваться спустя несколько месяцев после завершения ЛТ.

Желудок и тонкий кишечник

Лучевая терапия часто используется для лечения опухолей, расположенных в верхней части брюшной полости (опухолей поджелудочной железы, желудка и желудочно-пищеводного соединения), часто в сочетании с химиотерапией и/или хирургической резекцией. У пациентов, получающих паллиативную ЛТ, также встречаются побочные эффекты от случайного облучения органов брюшной полости.¹¹² Депопуляция эпителиальных клеток желудка и двенадцатиперстной кишки и воспаление могут вызывать острые и подострые симптомы, варьирующиеся от легкого гастрита до болезненных язв, которые усугубляются рефлюксной болезнью, существовавшей до лечения. Лечение аналогично лечению гастроэзофагеального рефлюкса и язвенной болезни: антациды, ингибиторы протонной помпы, избегание раздражающих факторов.¹¹² Язвы и кровотечения могут развиваться годы спустя после ЛТ, однако риск составляет около 5 % при дозах <50 Гр. Для лечения используются формалин, коагулянты или эмболизация, если консервативные методы оказались неэффективными.¹¹⁹

Тошнота, связанная с ЛТ, обусловлена воздействием радиации на желудок. В отличие от воздействия на эпителий (эффект которого нарастает в течение нескольких недель), тошнота и/или рвота часто развиваются в течение первых часов или дней после ЛТ и далее могут ослабевать. Причиной, как полагают, выступает высвобождение таких факторов, как 5-гидрокситриптамин-3, серотонин, нейрокинин-1 и дофамин, воздействующих на центральные рецепторы.¹²⁰ Эти симптомы купируются с помощью

противорвотных средств или короткого перерыва в ЛТ. Риск тяжелых симптомов ниже при меньшем объеме облучения и сокращении ежедневных доз.

Как в тонком, так и в толстом кишечнике разрушение эпителия, воспаление и образование криптогенных абсцессов может привести к симптомам, известным как радиационный энтерит. Острые эффекты развиваются спустя несколько недель после начала терапии и варьируются от незначительного учащения дефекации до тяжелой водянистой диареи, требующей внутривенной гидратации. Симптомы усугубляются при одновременном проведении химиотерапии (особенно фторпиримидинами, например, 5-фторурацилом и капецитабином). Риск выше у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника. Пациентам рекомендуется исключить из рациона пищевые волокна, в том числе фрукты с кожурой, семена и зеленые овощи, которые могут усугубить ситуацию. Часто используются противодиарейные средства (например, лоперамид или дифеноксилат/атропин); в тяжелых случаях эффективно подкожное введение октреотида, обладающего антисекреторным эффектом.¹²¹

При более крупных объемах облучения и более высоких дозах может развиваться поздний радиационный энтерит вследствие сочетания облитерирующего артериита и фиброзных изменений (включая последствия заживления язв), что приводит к мальабсорбции, кровотечениям и нарушению желудочно-кишечной моторики. Поздняя обструкция тонкой кишки может развиваться у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств с облучением или без него; в исследовании Stockholm III, изучавшем дооперационную ЛТ с последующей резекцией опухоли прямой кишки, риск составил 11%.¹²² Таким образом, кишечник является важным «органом риска», что необходимо учитывать при планировании ЛТ. При опухолях таза часто используют облучение на полный мочевого пузырь, чтобы отодвинуть кишечник от полей облучения.

У пациентов, получающих абдоминальную ЛТ, возможно развитие дефицита питательных веществ, однако неясно, в какой степени это обусловлено облучением. ЛТ в сочетании с операцией на желудке может привести к дефициту железа, кальция и внутреннего фактора (и следовательно, витамина В12).¹²³ Воздействие на двенадцатиперстную кишку и тонкий кишечник способно вызвать мальабсорбцию желчных кислот и диарею, которая купируется холестирамином.¹²⁴ Пациентам, получающим ЛТ поджелудочной железы, могут потребоваться дополнительные пищеварительные ферменты, кроме того, у них слегка повышен риск диабета из-за эндокринной (инсулин и С-пептид) и экзокринной (липаза и α -амилаза) недостаточности.^{125, 126}

И наконец, препарат ¹⁷⁷Lu-Дотатат (пептид-рецепторная радионуклидная терапия, пример тераностики) недавно был одобрен для лечения соматостатин-рецептор-положительных нейроэндокринных опухолей кишечника. Системная доставка ¹⁷⁷Lu-Дотатата осложняет дозиметрическую оценку токсичности, но основными токсическими

эффектами, отмеченными в исследовании 3-й фазы, были желудочно-кишечные проявления (что соответствует местным эффектам ЛТ в области целевых органов). Кроме того, были отмечены утомляемость, алопеция и цитопения низкой степени, что, вероятно, отражает системные эффекты ЛТ.¹²⁷

Толстая кишка, прямая кишка и задний проход

Лучевая терапия играет важную роль в лечении рака предстательной железы, вульвы, шейки матки, эндометрия, прямой кишки и анального канала. Хотя токсические эффекты при облучении проксимальной толстой кишки развиваются редко, аноректальные осложнения являются серьезной проблемой. Симптомы ректальных побочных эффектов (радиационный проктит) включают тенезмы, учащение дефекации (без объемной диареи) и urgency; у некоторых пациентов симптомы переходят в хронические. Консервативное лечение состоит в модификации рациона питания и приеме противодиарейных средств. У пациентов с опухолями прямой кишки симптомы вызваны суммарным эффектом ЛТ, химиотерапии и хирургической операции (например, низкой передней резекции) и более выражены при низко расположенных опухолях.^{128, 129} Анальный канал, сфинктеры и окружающая кожа могут также получить значительную дозу при ЛТ низко расположенных ректальных опухолей, раке анального канала и вульвы. У пациентов может развиваться острая десквамация кожи, требующая поддерживающего лечения. Поздние токсические эффекты включают анальный стеноз и, в зависимости от дозы облучения и исходного функционального состояния, некоторую степень недержания кала из-за дисфункции сфинктера. В одном проспективном исследовании качества жизни пациентов с анальными опухолями, лечившихся современными методами, только у 10% из 54 участников было отмечено недержание кала легкой или умеренной степени, и 2 пациентам (у которых связанное с опухолью недержание присутствовало до лечения) в итоге потребовалась брюшно-промежностная резекция из-за персистирующего недержания.¹³⁰

При раке шейки матки и раке предстательной железы облучению подвергаются отдельные участки стенки прямой кишки, что предрасполагает к ректальным кровотечениям (гематохезии) через годы после лечения из-за истончения слизистой оболочки и появления телеангиэктазий. У женщин с опухолями шейки матки большого объема, получающих химиорadiотерапию с бустерной брахитерапией, может образоваться ректовагинальный свищ, однако при современных методах лечения с визуальным контролем риск таких осложнений невысок. В исследовании EMBRACE с участием 960 пациенток с цервикальным раком, получавших адаптивную брахитерапию под МРТ-контролем после химиорadiотерапии, риск образования свища составил 12,5% при ректальных дозах >75 Гр и 0–2,7% при более низких дозах.¹³¹ При гематохезии первичной терапией являются клизмы с сукральфатом, поскольку они оказывают защитное действие на слизистую оболочку и способствуют ее

заживлению.¹³² Другие меры предусматривают применение формалина (обладающего коагуляционными свойствами) и эндоскопические вмешательства, в том числе аргоноплазменную коагуляцию. В этих ситуациях целесообразным является консервативный подход, поскольку при агрессивных вмешательствах существует вероятность образования ятрогенных свищей.^{133, 134}

Мочевая система

Уретра

При лечении рака предстательной железы и гинекологических опухолей необходимо учитывать влияние облучения на уретру и мочевой пузырь. При ЛТ предстательной железы облучение простатического отдела уретры высокими дозами неизбежно и часто вызывает легкие или умеренные острые обструктивные симптомы, включая дизурию, никтурию, частое мочеиспускание, urgency и гематурию.¹³⁵ Эти эффекты вызваны непосредственным повреждением эпителия уретры и воспалением окружающих тканей, аналогично симптомам доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эффективно медикаментозное лечение, в том числе антагонистами $\alpha 1$ -рецепторов (тамсулозин),¹³⁶ через несколько месяцев симптомы исчезают.

Хотя токсические эффекты более выражены у пациентов, имевших обструктивные симптомы до лечения, ЛТ и андроген-депривационная терапия иногда смягчают поздние симптомы, вероятно, благодаря уменьшению размера простаты.¹³⁷ У пациентов также могут развиваться поздние обструктивные симптомы из-за стриктур уретры, которые иногда требуют урологического вмешательства. Причиной стриктур может быть высокодозная ЛТ (обычно $< 5\%$) или простатэктомия, однако чаще они формируются у тех пациентов, которые получают оба вида лечения (10 % после операции и 18 % после постоперационной ЛТ, по данным 1 исследования 3-й фазы).¹³⁸ Может развиваться недержание, хотя обычно оно бывает постобструктивным и чаще возникает после простатэктомии или у пациентов с трансуретральной резекцией предстательной железы в анамнезе.^{139–141}

Мочевой пузырь

Причиной радиационного цистита является непосредственное повреждение эпителия, а также нарушение функций сфинктера мочевого пузыря и детрузора из-за развивающегося фиброза и сосудистой ишемии.¹⁴² Острые симптомы включают частое мочеиспускание, urgency, дизурию и спазмы; для лечения применяют феназопиридин и спазмолитики (например, оксибутинин). Следует исключить сопутствующие инфекции мочевого тракта. Геморрагический цистит встречается сравнительно редко и развивается спустя годы после лечения у $< 5\%$ пациентов, лечившихся от рака шейки матки и предстательной железы. Лечение включает цистоскопию с эвакуацией сгустков крови или коагуляционные манипуляции.¹⁴³

При опухолях мочевого пузыря с инвазией мышечного слоя химиорadiотерапия является альтернативой

цистэктомии. У пациентов, получающих органосохраняющую химиорadiотерапию, может развиваться хронический цистит легкой степени и снизиться эластичность мочевого пузыря. Минимизация объема мочевого пузыря, облучаемого высокими дозами, снижает риск. Большинство пациентов имеют удовлетворительное качество жизни, и $> 70\%$ сохраняют нормальную функцию мочевого пузыря при уродинамических исследованиях.^{144, 145}

Почки и мочеточники

Хотя почки радиочувствительны даже к низким дозам в 10–20 Гр, токсические эффекты можно минимизировать, учитывая параллельную структуру почки и возможность избежать облучения части почечной паренхимы высокими дозами. Радиационная нефропатия обычно наблюдается при облучении всего тела при трансплантации костного мозга, злокачественных опухолях брюшной полости у детей, включая опухоль Вильмса и нейробластома (в этом случае часто возникает необходимость нефрэктомии и химиотерапии), и у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек.¹⁴⁶ Нефротоксичность проявляется подострым снижением почечной функции, развивающимся в течение 2 лет после ЛТ. Эффект вызывается повреждением эндотелия капилляров, которое приводит к прогрессирующему гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу.¹⁴⁷ Стриктуры мочеточников, вызывающие гидронефроз, являются редким осложнением, но могут образоваться при использовании дистанционной ЛТ с последующим интраоперационным облучением.¹⁴² Правильное экранирование мочеточников и/или избегание их облучения во время интраоперационной ЛТ достаточно для минимизации риска.

Половые органы

Женщины

У пациенток репродуктивного возраста применение ЛТ и химиотерапии для лечения опухолей малого таза может негативно повлиять на фертильность, выработку гормонов и половое развитие. ЛТ практически во всех случаях противопоказана беременным женщинам из-за тератогенных эффектов. Облучение яичников даже низкими дозами (от 2 до 5 Гр) может снизить фертильность и привести к ранней менопаузе из-за ускоренного истощения пула ооцитов и окружающих фолликулов, продуцирующих эстроген и прогестерон.¹⁴⁸ Сохранить фертильность можно с помощью криоконсервации эмбриона или яйцеклеток. Хирургическая транспозиция яичников (оофоропексия) в зону, не подвергающуюся облучению (над подвздошным гребнем), может сохранить как фертильность, так и выработку гормонов.¹⁴⁹

Облучение снижает размер и функции взрослой матки вследствие сосудистой недостаточности и фиброзных изменений. Это, в свою очередь, снижает вероятность наступления беременности и повышает риск осложнений при беременности, а также рождения детей с низкой массой тела. Изучались возможности использования

гормонозаместительной терапии (для нормального развития матки), пентоксифиллина и витамина Е (для уменьшения фиброза), однако данные по их эффективности ограничены.^{48, 150, 151}

Женщины, получающие ЛТ на область таза (включая влагалищную манжету и цервикальную брахитерапию), подвержены риску сексуальной дисфункции. Нарушение выработки влагалищной смазки, наряду со стенозом и укорочением влагалища (вследствие атрофии вагинального эпителия и фиброза) может привести к диспареунии и отсутствию сексуального удовлетворения.^{152, 153} Лечение обычно ограничено использованием топических эстрогенов и вагинального расширителя для поддержания эластичности влагалища.¹⁵⁴ У женщин, получающих ЛТ по поводу анарктальных опухолей, лечение с установленным вагинальным расширителем может за счет визуализации снизить дозу облучения передней части влагалища, потенциально предотвращая стеноз, уменьшая участок влагалища, подверженного ЛТ-ассоциированному фиброзу.¹⁵⁵ Физиотерапия тазового дна — важный элемент лечения, направленный на оптимизацию качества жизни таких пациенток.¹⁵⁶

Мужчины

На процесс сперматогенеза влияют даже низкие дозы ЛТ, так как незрелые сперматогонии обладают наибольшей радиочувствительностью; сперматоциты и сперматиды являются также радиочувствительными. Из-за теоретического риска эмбриологических аномалий в результате оплодотворения генетически дефектными сперматозоидами, многие врачи не рекомендуют зачатие в период от 1 года до 2 лет после ЛТ на область таза.¹⁵⁷ Необратимое бесплодие может наступить при облучении яичек дозами >6 Гр; более низкие дозы вызывают азооспермию, которая может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.¹⁵⁸ Для сохранения фертильности рекомендуется экранирование яичек и криоконсервация спермы. Клетки Лейдига относительно радиорезистентны, гипотестеронемия развивается при дозах облучения >20 Гр.⁴⁹

Эректильная дисфункция возможна после ЛТ рака предстательной железы из-за воздействия на нейроваскулярные пучки и луковицу полового члена,¹⁵⁹ хотя оценки часто затруднены из-за возрастных изменений и использования андроген-депривационной терапии. ЛТ-ассоциированная эректильная дисфункция нарастает в течение многих лет после лечения, в отличие от импотенции, вызванной простатэктомией, которая наступает сразу же и обычно является более тяжелой.^{139, 140, 160} Лечение включает фармакотерапию, вакуумные устройства и инъектирование/протезирование полового члена.¹⁶¹

Гематологические осложнения

Причиной гематологических осложнений лечения рака главным образом является химиотерапия, и дополнительные эффекты от ЛТ обычно незначительны. Тем не менее облучение больших объемов крови и костного мозга может

вызывать лимфопению, которая ассоциируется с менее благоприятными результатами химиорadiотерапии многих видов рака.^{162, 163} Однако из-за взаимодействия противоположных эффектов — истощения пула лимфоцитов и их активации (за счет усиления антигенной презентации) — ЛТ обладает как иммуноподавляющими, так и иммуностимулирующими свойствами, которые сейчас активно изучаются, на фоне растущего использования иммунотерапии и стереотаксической радиотерапии.¹⁶⁴ Радиочувствительность компонентов гемопозитической системы варьируется: наиболее чувствительными являются лимфоциты, наиболее резистентными — циркулирующие тромбоциты. На эритроциты ЛТ влияет незначительно, однако фиброз костного мозга может отразиться на развитии хронической анемии.¹⁶⁵ Несмотря на радиорезистентность тромбоцитов, выраженная тромбопения способна развиться после облучения селезенки даже низкими дозами у пациентов с экстрамедуллярным гемопоэзом.¹⁶⁶

Канцерогенез

Воздействие ионизирующего излучения на клетку может привести как к ее гибели, так и к полному восстановлению поврежденной ДНК, однако сублетальные изменения с сопутствующими хромосомными аномалиями или мутациями могут вызвать рак или способствовать развитию предрасположенности к онкологическим заболеваниям. Облучение в терапевтических и диагностических целях, а также ядерные инциденты / ядерное оружие имеют канцерогенный потенциал.^{167, 168} С учетом длительного латентного периода развития рака этим процессам присуща особая клиническая значимость для пациентов молодого возраста, ткани которых отличаются быстрым ростом и потому особенно подвержены образованию вторичных опухолей. Например, облучение развивающейся молочной железы у девочек-подростков на фоне повышенной выработки гормонов в 5–15 раз увеличивает риск рака молочной железы как во взрослом, так и в раннем возрасте.¹⁶⁹ Многочисленные исследования с участием детей и подростков также демонстрируют значительное повышение частоты опухолей ЦНС, слюнных желез, мягких тканей (например, саркомы), щитовидной железы и кожи. Риск особенно высок у пациентов с генетической предрасположенностью, например, с нейрофиброматозом или синдромом Ли–Фраумени.¹⁷⁰

Радиационный канцерогенез, по-видимому, обладает «стохастическим» эффектом, при котором риск возрастает с увеличением дозы облучения и порог, ниже которого риск равен нулю, отсутствует. Для солидных опухолей риск прогрессивно возрастает с течением времени (спустя годы и десятилетия после лечения), в то время как гематологические виды рака развиваются всего через 2 года после лечения и их риск снижается через 5–10 лет.¹⁷¹ Хотя риск второго рака у взрослых людей трудно поддается количественной оценке из-за естественного роста частоты онкологических заболеваний с возрастом, опухоли, которые возникают в пределах полей облучения, вероятно, связаны с ЛТ. Данные по раку

шейки матки указывают на то, что для тканей, получающих умеренные дозы, риск злокачественных изменений в среднем вдвое выше, чем в общей популяции.¹⁷² Данные по раку предстательной железы подтверждают увеличение в 1,7 раза риска развития позднего рака прямой кишки.¹⁷³ Однако абсолютное повышение риска зависит от общей заболеваемости раком, а польза ЛТ в плане повышения выживаемости и облегчения страданий пациентов значительно превышает риск канцерогенеза.

Выводы

Важные технологические достижения, включая планирование ЛТ на основании данных КТ и МРТ, IMRT, ЛТ заряженными частицами и усовершенствованная диагностическая визуализация позволили значительно сократить дозы облучения здоровых тканей и риск развития острых и поздних токсических эффектов (см. рис. 3). Тем не менее избыточные дозы облучения могут вызвать негативные изменения в любом органе. Различные атласы планирования

ЛТ, клинические руководства по толерантности органов к различным дозам, методические рекомендации и целые журнальные выпуски посвящаются токсическим эффектам облучения, чтобы помочь клиницистам добиться оптимального соотношения пользы и риска ЛТ для пациентов. Однако даже тщательно разработанное планирование не принесет пользы, если его реализация не будет полной, поэтому широко внедряемые программы по гарантии качества ЛТ требуют взаимодействия большого числа специалистов (лучевых терапевтов, дозиметристов, физиков и врачей) для совершенствования рабочего процесса и обеспечения безопасности пациентов. Изучение радиационной токсичности в контексте успехов иммунотерапии, новых хирургических методик и гипофракционированных режимов облучения продолжается.^{115, 174, 175} Там, где это возможно, мы рекомендуем консультирование у лучевого терапевта для помощи в диагностике и лечении осложнений, связанных с применением ЛТ; оценка и анализ дозиметрических планов ЛТ особенно полезны.

Литература

- Royce TJ, Qureshi MM, Truong MT. Radiotherapy utilization and fractionation patterns during the first course of cancer treatment in the United States from 2004 to 2014. *J Am Coll Radiol.* 2018;15:1558-1564.
- Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer.* 2005;104:1129-1137.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 suppl):S10-S19.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:109-122.
- Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer.* 2021;146:56-73.
- Jahn U, Ilan E, Sandstrom M, Lubberink M, Garske-Roman U, Sundin A. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with (177)Lu-Dotatate; differences in tumor dosimetry, vascularity and lesion metrics in pancreatic and small intestinal neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel).* 2021;13:962.
- Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:702-713.
- Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:28-46.
- Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1% to reduce high-grade acute radiation dermatitis in breast cancer patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101:325-333.
- Haruna F, Lipsett A, Marignol L. Topical management of acute radiation dermatitis in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2017;37:5343-5353.
- Herst PM, Bennett NC, Sutherland AE, Peszynski RI, Paterson DB, Jasperse ML. Prophylactic use of Mepitel Film prevents radiation-induced moist desquamation in an intra-patient randomised controlled clinical trial of 78 breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2014;110:137-143.
- Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnyder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141:1985-1994.
- Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:753-764.
- Dikmans RE, Negenborn VL, Bouman MB, et al. Two-stage implant-based breast reconstruction compared with immediate one-stage implant-based breast reconstruction augmented with an acellular dermal matrix: an open-label, phase 4, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:251-258.
- Naoum GE, Salama L, Niemierko A, et al. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has lower complication rates than tissue expander and implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106:514-524.
- Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:1509-1517.
- Schaverien MV, Macmillan RD, McCulley SJ. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice?: a systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:1637-1651.
- Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21:2545-2550.
- Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, Bodeker K, Buatti J. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:604-608.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:500-515.
- Gross JP, Sachdev S, Helenowski IB, et al. Radiation therapy field design and lymphedema risk after regional nodal irradiation for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102:71-78.

22. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, et al. A review of treatment for breast cancer-related lymphedema: paradigms for clinical practice. *Am J Clin Oncol*. 2018;41:178-190.
23. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1463-1472.
24. Krasin MJ, Constine LS, Friedman DL, Marks LB. Radiation-related treatment effects across the age spectrum: differences and similarities or what the old and young can learn from each other. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20:21-29.
25. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA*. 2005;294:2587-2593.
26. Ramlov A, Pedersen EM, Rohl L, et al. Risk factors for pelvic insufficiency fractures in locally advanced cervical cancer following intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:1032-1039.
27. Thibault I, Whyne CM, Zhou S, et al. Volume of lytic vertebral body metastatic disease quantified using computed tomography-based image segmentation predicts fracture risk after spine stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:75-81.
28. Hsiao CP, Daly B, Saligan LN. The etiology and management of radiotherapy-induced fatigue. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2016;1:323-328.
29. Wang K, Pearlstein KA, Moon DH, et al. Assessment of risk of xerostomia after whole-brain radiation therapy and association with parotid dose. *JAMA Oncol*. 2019;5:221-228.
30. Wang K, Tobillo R, Mavroidis P, et al. Prospective assessment of patient-reported dry eye syndrome after whole brain radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105:765-772.
31. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 suppl):S20-S27.
32. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*. 2002;8:955-962.
33. Belka C, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity—molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer*. 2001;85:1233-1239.
34. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15:1429-1437.
35. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:1653-1659.
36. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020;38:1019-1029.
37. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:1507-1513.
38. Correa DD, Shi W, Abrey LE, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol*. 2012;14:101-108.
39. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31:3971-3979.
40. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:449-457.
41. Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol*. 2011;105:423-431.
42. Xu Y, Rong X, Hu W, et al. Bevacizumab monotherapy reduces radiation-induced brain necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101:1087-1095.
43. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1487-1495.
44. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation. *JAMA Oncol*. 2018;4:1123-1124.
45. Kaidar-Person O, Zagar TM, Deal A, et al. The incidence of radiation necrosis following stereotactic radiotherapy for melanoma brain metastases: the potential impact of immunotherapy. *Anticancer Drugs*. 2017;28:669-675.
46. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-fraction versus multifraction (3×9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: a comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:1142-1148.
47. Patel MA, Luo L, Yang TJ, Yamada Y, Chan TA, Beal K. Hypofractionated stereotactic radiosurgery (9 Gy \times 3) for intact brain metastasis: excellent local control and very low rates of radiation necrosis [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(1 suppl):S142.
48. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2374-2381.
49. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:3408-3416.
50. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, et al. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36:2854-2862.
51. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:879-887.
52. Nguyen SM, Sison J, Jones M, et al. Lens Dose-response prediction modeling and cataract incidence in patients with retinoblastoma after lens-sparing or whole-eye radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:1143-1150.
53. El-Fayeh C, Haddy N, Allodji RS, et al. Cerebrovascular diseases in childhood cancer survivors: role of the radiation dose to Willis circle arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:278-286.
54. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 suppl):S36-S41.
55. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 suppl):S42-S49.
56. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 suppl):S28-S35.
57. Uh J, Merchant TE, Li Y, et al. Differences in brainstem fiber tract response to radiation: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:292-297.
58. Schultheiss TE, Stephens LC, Jiang GL, Ang KK, Peters LJ. Radiation myelopathy in primates treated with

- conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:935-940.
59. Ang KK, Price RE, Stephens LC, et al. The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:459-464.
 60. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937-1944.
 61. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of doxepin mouthwash or diphenhydramine-lidocaine-antacid mouthwash vs placebo on radiotherapy-related oral mucositis pain: the Alliance A221304 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:1481-1490.
 62. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2808-2814.
 63. Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2815-2820.
 64. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J Clin Oncol.* 2014;32:1571-1577.
 65. Ruo Redda MG, Allis S. Radiotherapy-induced taste impairment. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:541-547.
 66. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 suppl):S58-S63.
 67. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:3339-3345.
 68. Chambers MS, Jones CU, Biel MA, et al. Open-label, long-term safety study of cevimeline in the treatment of postirradiation xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1369-1376.
 69. Chambers MS, Posner M, Jones CU, et al. Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1102-1109.
 70. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127-136.
 71. Greco E, Simic T, Ringash J, Tomlinson G, Inamoto Y, Martino R. Dysphagia treatment for patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy: a meta-analysis review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101:421-444.
 72. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results. *J Clin Oncol.* 2010;28:2732-2738.
 73. Chera BS, Amdur RJ, Green R, et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019;37:2661-2669.
 74. Pearlstein KA, Wang K, Amdur RJ, et al. Quality of life for patients with favorable-risk HPV-associated oropharyngeal cancer after de-intensified chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103:646-653.
 75. Moon DH, Moon SH, Wang K, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* 2017;72:98-103.
 76. Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:4893-4900.
 77. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111:49-54.
 78. Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible after dentoalveolar surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104:530-539.
 79. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:832-839.
 80. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics.* 2021; 109(5):1206-1218. doi:10.1016/j.ijrobp. 2020.12.043.
 81. WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol.* 2006;24:1904-1909.
 82. Bhandare N, Mendenhall WM, Antonelli PJ. Radiation effects on the auditory and vestibular systems. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42:623-634.
 83. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2014;110:31-38.
 84. Wang K, Moon DH, Amdur RJ, et al. Shoulder symptoms and quality of life impact of limited neck dissection after de-intensified chemoradiotherapy: secondary analysis of two prospective trials. *Head Neck.* 2019;41:1213-1219.
 85. Chen AM, Wang PC, Daly ME, et al. Dose-volume modeling of brachial plexus-associated neuropathy after radiation therapy for head-and-neck cancer: findings from a prospective screening protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:771-777.
 86. Galecki J, Hicer-Grzenkowicz J, Grudzien-Kowalska M, Michalska T, Zalucki W. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer—a review. *Acta Oncol.* 2006;45:280-284.
 87. Farag AM, Malacarne A, Pagni SE, Maloney GE. The effectiveness of acupuncture in the management of persistent regional myofascial head and neck pain: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2020;49:102297.
 88. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:1029-1035.
 89. Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:641-648.
 90. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 suppl):S70-S76.
 91. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaia NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2:1607-1616.
 92. Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, Landes M, Stemmer SM, Salamon F. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother.* 2017;29:113-117.
 93. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:1919-1929.
 94. Robbins ME, Brunso-Bechtold JK, Peiffer AM, Tsien CI, Bailey JE, Marks LB. Imaging radiation-induced normal tissue injury. *Radiat Res.* 2012;177:449-466.

95. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:213-219.
96. Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:116-125.
97. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1316-1325.
98. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, et al. The HILUS-trial—a prospective Nordic multicenter phase 2 study of ultracentral lung tumors treated with stereotactic body radiotherapy. *J Thorac Oncol.* Published online April 3, 2021. doi:10.1016/j.jtho.2021.03.019
99. Lauk S, Kizsel Z, Buschmann J, Trott KR. Radiation-induced heart disease in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:801-808.
100. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1007-1017.
101. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol.* 2017;35:1171-1178.
102. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:214-223.
103. Zagar TM, Kaidar-Person O, Tang X, et al. Utility of deep inspiration breath hold for left-sided breast radiation therapy in preventing early cardiac perfusion defects: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97:903-909.
104. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol.* 2015;2:e492-e502.
105. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:656-665.
106. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol.* 2017;35:1387-1394.
107. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:1395-1402.
108. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:56-62.
109. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:893-911.
110. Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:690-696.
111. Movsas B, Hu C, Sloan J, et al. Quality of life analysis of a radiation dose-escalation study of patients with non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the Radiation Therapy Oncology Group 0617 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2:359-367.
112. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1213-1236.
113. Zhang Y, Li Z, Zhang W, Chen W, Song Y. Risk factors for esophageal fistula in patients with locally advanced esophageal carcinoma receiving chemoradiotherapy. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2311-2317.
114. Koay EJ, Owen D, Das P. Radiation-induced liver disease and modern radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28:321-331.
115. Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects for liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110:196-205.
116. Toesca DA, Osmundson EC, Eyben RV, et al. Central liver toxicity after SBRT: an expanded analysis and predictive nomogram. *Radiother Oncol.* 2017;122:130-136.
117. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:810-821.
118. Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol.* 1966;48:597-611.
119. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 suppl):S101-S107.
120. Rowbottom L, McDonald R, Turner A, Chow E, DeAngelis C. An overview of radiation-induced nausea and vomiting. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2016;47(3S):S29-S38.
121. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F, Can G, Kavgaci H. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:195-202.
122. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:336-346.
123. Webb GJ, Brooke R, De Silva AN. Chronic radiation enteritis and malnutrition. *J Dig Dis.* 2013;14:350-357.
124. Phillips F, Muls AC, Lalji A, Andreyev HJ. Are bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea important causes of loose stool complicating cancer therapy? *Colorectal Dis.* 2015;17:730-734.
125. Gemici C, Sargin M, Uygur-Bayramicli O, et al. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2013;107:195-199.
126. Wydmanski J, Polanowski P, Tukiendorf A, Maslyk B. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2016;118:535-539.
127. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376:125-135.
128. Quezada-Diaz FF, Smith JJ, Jimenez-Rodriguez RM, et al. Patient-reported bowel function in patients with rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy after neoadjuvant therapy: a case-control study. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:897-902.
129. Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, et al. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:264-269.
130. Joseph K, Vos LJ, Warkentin H, et al. Patient reported quality of life after helical IMRT based concurrent chemoradiation of locally advanced anal cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120:228-233.
131. Mazoner R, Fokdal LU, Kirchheiner K, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016;120:412-419.
132. Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind

- controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci.* 1991;36:103-107.
133. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:1135-1140.
 134. Lee JK, Agrawal D, Thosani N, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy for bleeding from chronic radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc.* 2019;90:171-182.e1.
 135. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1019-1034.
 136. Faithfull S, Lemanska A, Aslet P, et al. Integrative review on the non-invasive management of lower urinary tract symptoms in men following treatments for pelvic malignancies. *Int J Clin Pract.* 2015;69:1184-1208.
 137. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol.* 2009;27:3916-3922.
 138. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;296:2329-2335.
 139. Chen RC, Basak R, Meyer AM, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA.* 2017;317:1141-1150.
 140. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1425-1437.
 141. Liu M, Pickles T, Berthelet E, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005;74:197-201.
 142. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1257-1280.
 143. Mendenhall WM, Henderson RH, Costa JA, et al. Hemorrhagic radiation cystitis. *Am J Clin Oncol.* 2015;38:331-336.
 144. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, et al. Quality of life in long-term survivors of muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:1028-1036.
 145. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003;170:1772-1776.
 146. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 suppl):S108-S115.
 147. Cohen EP, Robbins ME. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003;23:486-499.
 148. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:738-744.
 149. Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. *Fertil Steril.* 2012;97:1387-1393.e1-e2.
 150. Larsen EC, Schmiegelow K, Reznitzer C, Loft A, Muller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:96-102.
 151. Revelli A, Rovei V, Racca C, Gianetti A, Massobrio M. Impact of oncogenic treatments for childhood malignancies (radiotherapy and chemotherapy) on uterine competence to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:803-811.
 152. Hofsjö A, Bergmark K, Blomgren B, Jähren H, Böhm-Starke N. Radiotherapy for cervical cancer – impact on the vaginal epithelium and sexual function. *Acta Oncol.* 2018;57:338-345.
 153. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:937-949.
 154. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD007291.
 155. Briere TM, Crane CH, Beddar S, et al. Reproducibility and genital sparing with a vaginal dilator used for female anal cancer patients. *Radiother Oncol.* 2012;104:161-166.
 156. Cyr MP, Dumoulin C, Bessette P, et al. Feasibility, acceptability and effects of multimodal pelvic floor physical therapy for gynecological cancer survivors suffering from painful sexual intercourse: a multicenter prospective interventional study. *Gynecol Oncol.* 2020;159:778-784.
 157. Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. *Fertil Steril.* 2013;100:1187-1191.
 158. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;34:12-17.
 159. Rasmussen E, Gunnlaugsson A, Wieslander E, et al. Erectile dysfunction and absorbed dose to penile base structures in a randomized trial comparing ultrahypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107:143-151.
 160. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:436-445.
 161. Mahmood J, Shamah AA, Creed TM, et al. Radiation-induced erectile dysfunction: recent advances and future directions. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1:161-169.
 162. Ellsworth SG. Field size effects on the risk and severity of treatment-induced lymphopenia in patients undergoing radiation therapy for solid tumors. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3:512-519.
 163. Hughes MA, Parisi M, Grossman S, Kleinberg L. Primary brain tumors treated with steroids and radiotherapy: low CD4 counts and risk of infection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1423-1426.
 164. Brandmaier A, Formenti SC. The impact of radiation therapy on innate and adaptive tumor immunity. *Semin Radiat Oncol.* 2020;30:139-144.
 165. Fu B, Ok CY, Goswami M, et al. The clinical importance of moderate/severe bone marrow fibrosis in patients with therapy-related myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2013;92:1335-1343.
 166. Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, et al. Splenic irradiation for splenomegaly: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:47-52.
 167. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;380:499-505.
 168. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res.* 2007;168:1-64.
 169. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:971-980.
 170. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet.* 2006;43:289-294.

171. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994;137(2 suppl):S68-S97.
172. Boice JD Jr, Day NE, Andersen A, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst.* 1985;74:955-975.
173. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;128:819-824.
174. Milano MT, Grimm J, Soltys SG, et al. Single and multi-fraction stereotactic radiosurgery dose tolerances of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110:87-99.
175. Pollom EL, Chin AL, Diehn M, Loo BW, Chang DT. Normal tissue constraints for abdominal and thoracic stereotactic body radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27:197-208.

Антибиотикорезистентность у онкологических больных: новые вызовы и пути решения

Амила К. Нанаяккара, PhD¹; Хелен У. Буше, MD²; Вэнс Дж. Фаулер-мл., MD, MHS³; Аманда Джезек⁴; Кевин Ауттерсон, JD, LL.M.^{5, 6}; Дэвид Э. Гринберг, MD^{1, 7}

¹Отделение инфекционных заболеваний и географической медицины,

Юго-западный медицинский центр Техасского университета, Даллас, Техас;

²Отделение географической медицины и инфекционных заболеваний, Медицинский центр Тафтса, Бостон, Массачусетс;

³Отделение инфекционных заболеваний, Медицинский центр Университета Дюка, Дарем, Северная Каролина;

⁴Американское общество инфекционных болезней, Арлингтон, Вирджиния;

⁵CARB-X, Бостон, Массачусетс;

⁶Школа права Бостонского университета, Бостон, Массачусетс;

⁷Отделение микробиологии, Юго-западный медицинский центр Техасского университета, Даллас, Техас

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2021;71(6):488–504.

© 2019 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21697.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. Инфекции являются второй ведущей причиной смертности онкологических больных. Снижение эффективности антибиотиков из-за развития резистентности к ним является угрозой для достигнутых успехов в лечении рака. В этом обзоре приведены последние данные о влиянии антибиотикорезистентности на лечение онкологических больных, в частности данные о влиянии патогенов ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*). Авторы освещают как медицинские, так и экономические последствия антибиотикорезистентности у онкологических больных. Кроме того, авторы рекомендуют определенные меры по контролю за развитием антибиотикорезистентности, уделяя особое внимание факторам риска, связанным с лечением онкозаболеваний. Недостаток данных об этиологических причинах развития инфекций, особенно у больных, получающих противоопухолевую терапию в США, авторы считают одной из важных проблем и выступают за создание централизованных и специализированных систем мониторинга, которые позволили бы прогнозировать и предотвращать развитие антибиотикорезистентности. Поиск оптимальных путей для прогнозирования, профилактики и лечения антибиотикорезистентных инфекций окажет положительное влияние на всю систему онкологической помощи. **CA Cancer J Clin 2021;71(6):488–504. © 2021 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians**, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотики, бактериальные инфекции, рак

Введение

Резистентность бактерий к пенициллину была отмечена у пациентов¹ спустя всего 2 года после начала его массового производства в 1945 г.^{2, 3} С тех пор сообщалось о случаях резистентности практически ко всем известным на сегодняшний день антибиотикам.⁴ Некоторые организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Центры по контролю и профилактике заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention, CDC), признали существование антибиотикорезистентности глобальной угрозой.^{5, 6} Неправильное или чрезмерное использование антибиотиков является основной причиной развития антибиотикорезистентности.^{4, 7} Если научное сообщество будет не в состоянии обновлять запас антибиотиков, то, согласно прогнозам, к 2050 г. антибиотикорезистентные инфекции (АРИ) могут вызвать дополнительно почти 10 млн смертей.^{8–10} При неэффективности антибиотиков многие медицинские вмешательства, которые сейчас кажутся само собой разумеющимися, окажутся под угрозой. Это касается медицинских достижений в общей хирургии,¹¹

лечения пациентов с иммунодефицитом¹² и реципиентов трансплантированных органов,¹³ пациентов с имплантированными протезами.¹⁴ Важно отметить, что антибиотикорезистентность уже оказала существенное влияние на лечение онкологических больных.¹⁵ Задача «Покончить с раком в том виде, в каком он существует сегодня» является приоритетной для администрации Байдена,¹⁶ как и для всего медицинского сообщества,¹⁷ однако достижение этой цели потребует также борьбы с антибиотикорезистентными микроорганизмами.

Инфекции у онкологических больных — частые и опасные осложнения, и их профилактика и лечение зависят от эффективности применяемых антибиотиков. Неэффективность антимикробных препаратов повышает частоту развития сепсиса и сепсис-ассоциированной смертности, а также расходов на лечение септических осложнений.^{18–23} Поэтому неудивительно, что онкологи оказались в числе первых, кто указал на клиническое значение возрастающей бактериальной резистентности к известным антибиотикам. Например, в недавнем британском исследовании сообщалось, что 46 % онкологов в Соединенном Королевстве

обеспокоены тем, что в результате резистентных к антибиотикотерапии инфекций проведение химиотерапии онкологическим больным будет затруднено.²⁴ Адекватное использование существующих препаратов и разработка новых должны в будущем сыграть решающую роль в защите онкологических больных от АРИ, поскольку резистентность к антибиотикам может свести на нет с трудом достигнутый прогресс в борьбе с раком.²⁵

Антибиотикорезистентность определяется как способность микроорганизмов выживать при воздействии на них антибиотиков, которые обычно вызывают их гибель или препятствуют размножению.²⁶ Некоторые из ключевых факторов, способствующих развитию антибиотикорезистентности, — это неправильное назначение препаратов, использование их в животноводстве и пищевой индустрии, отсутствие быстрых диагностических процедур и наличие антибиотиков в окружающей среде.²⁷

Антибиотикорезистентность может быть изначальной или приобретенной в результате действия различных генетических механизмов. Основные механизмы развития антибиотикорезистентности представлены в табл. 1.^{28–41}

Таблица 1. Механизмы антибиотикорезистентности у бактерий группы ESKAPE^a

Тип резистентности (J.M. Blair и соавт. ²⁸)	Примеры молекулярных механизмов (R. Vax, D. Griffin ²⁹)	Класс антибиотиков, к которым сформировалась резистентность (G. Кароог и соавт. ³⁰)	Примеры антибиотикорезистентных изолятов, выделенных у онкологических больных (источник)
Инактивация антибиотика	<ul style="list-style-type: none"> • Бета-лактамазы • Аминогликозид-модифицирующие ферменты 	<ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины • Аминогликозиды 	<ul style="list-style-type: none"> • ESBL-продуцирующая <i>K. pneumoniae</i> (Y. Zhang и соавт.³¹) • ESBL-продуцирующая <i>E. coli</i> (P. Cornejo-Juarez и соавт.³²) • CRE <i>K. pneumoniae</i> (M.J. Satlin и соавт.³³) • Карбапенем-резистентная <i>A. baumannii</i> (Bodro 2014³⁴) • Метициллин-резистентный <i>S. aureus</i> (M. Bodro и соавт.³⁴) • Металло-бета-лактамаза-продуцирующая <i>P. aeruginosa</i> (M.A. Toleman и соавт.³⁵)
Таргетная модификация антибиотика	<ul style="list-style-type: none"> • Изменение пути синтеза пептидогликанов • Мутации ДНК-гиразы Рибосомальные мутации 	<ul style="list-style-type: none"> • Гликопептиды • Фторхинолоны • Тетрациклины 	<ul style="list-style-type: none"> • Ванкомицин-резистентный <i>E. faecium</i> (P. Alatorre-Fernandez и соавт.⁶⁵) • Фторхинолон-резистентные изоляты <i>E. coli</i> (S. Conrad и соавт.³⁷)
Повышенный эффлюкс антибиотика	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия мультирезистентного эффлюксного насоса 	<ul style="list-style-type: none"> • Тетрациклины и фторхинолоны 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>K. pneumoniae</i> и <i>E. coli</i> с гиперэкспрессией эффлюксного насоса (S.M. Hamed и соавт.³⁸)
Сниженная проницаемость антибиотика	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение продукции или мутации белков-поринов 	<ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины • Цефалоспорины 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>K. pneumoniae</i> с делецией поринов (M.J. Satlin и соавт.³⁹)

Сокращение: CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии, ESBL – бета-лактамаза расширенного спектра.

^aESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*

^bESBL разрушает многие распространенные антибиотики, включая пенициллины и цефалоспорины (Центры по контролю и профилактике заболеваний⁴⁰).

^cПодобные CRE *E. coli* и *K. pneumoniae* развивают резистентность к карбапенемам (Центры по контролю и профилактике заболеваний⁴¹).

Некоторые механизмы приводят к развитию резистентности к антибиотикам класса 1 или 2, остальные способствуют развитию множественной лекарственной резистентности (МЛР), которая характеризуется устойчивостью организмов к 3 и более различным классам антибиотиков.^{42, 43} В 2008 г. L. В. Rice и др. обозначили 6 групп бактерий (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*), которые в основном ассоциировались с антибиотикорезистентностью в лечебных учреждениях и назвали их патогенами ESKAPE.⁴⁴ В этом обзоре мы сосредоточим внимание на последних данных, касающихся инфекций, вызванных организмами ESKAPE, включая факторы риска, использование антибиотиков, лечение и профилактику развития резистентности у онкологических больных.

Использование антибиотиков и распространенность антибиотикорезистентности у онкологических больных

Инфекции являются наиболее частыми осложнениями у онкологических больных,⁴⁵ и у пациента с диагнозом «рак» риск умереть от фатальной инфекции в 3 раза выше, чем у обычного больного.⁴⁶ Инфекции, как полагают, являются основной причиной или фактором риска смерти примерно

у 50 % пациентов с гематологическими или солидными опухолями,⁴⁷ хотя АРИ редко фигурируют в качестве причины смерти в официальных документах.⁴⁸ Самой распространенной причиной инфекций у онкологических больных являются бактерии.^{47, 49} Риски развития инфекции включают нарушение анатомических барьеров,⁵⁰ хирургические вмешательства,⁵¹ нейтропению, связанную с химио- и лучевой терапией,⁵² и пересадку стволовых клеток.⁵³ Недавно появились сообщения о повышенном риске инфекций в связи с попытками снижения токсичности с помощью новых иммунотерапевтических препаратов.^{54–56} Онкологические больные с нейтропенией проходят длительные курсы лечения антибиотиками.^{57, 58} Однако часто длительное использование антибиотиков широкого спектра действия для снижения заболеваемости и смертности от инфекций у онкологических больных вносит свой вклад в развитие резистентности.^{59–61} Кроме того, онкологические пациенты подвержены внутрибольничным инфекциям, которые являются основным источником появления резистентных организмов.^{32, 62, 63} Мы приводим результаты нескольких исследований, в которых бактериальные патогены ESKAPE были выделены у больных раком с 2015 г. (табл. 2).^{31, 59–62, 64–74} Они иллюстрируют преобладание МЛР у различных патогенов ESKAPE и подчеркивают, что предшествующий прием антибиотиков и нозокомиальные инфекции являются основными

Таблица 2. Антибиотикорезистентность у онкологических больных: основные исследования за последние 5 лет

Популяция	Резистентный микроорганизм	Факторы риска развития резистентности	Интерпретация	Источник
Эпизоды инфекции кровотока (ИК) у онкологических больных (январь 1995 г. – май 2015 г.)	<i>Enterococcus faecium</i> (EF)	<ul style="list-style-type: none"> Длительное использование антибиотиков 	<ul style="list-style-type: none"> 403 эпизода ИК, вызванных EF, из 21 695 положительных культур крови Рост ИК, вызванных EF, с 2005 по 2015 г. 	A.P. Tedim и соавт. ⁶⁰
Гематологические пациенты с нейтропенией (июль 2009 г. – июль 2012 г.)	EF	<ul style="list-style-type: none"> Предшествующая госпитализация Длительная профилактика левофлоксацином 	<ul style="list-style-type: none"> Колонизация ампициллин-резистентным (AP) EF (AP-EF) у 32 (61,4 %) из 52 пациентов Клоны AP-EF с множественной лекарственной резистентностью (МЛР) в кишечнике пациентов стимулировали развитие бактериемии 	A.M. Sanchez-Diaz и соавт. ⁶⁴
ИК у пациентов с гематологическим раком (январь 2008 г. – декабрь 2012 г.)	EF	<ul style="list-style-type: none"> Профилактика антибиотиками Терапия ванкомицином в предшествующие 3 мес 	<ul style="list-style-type: none"> 58 эпизодов ИК, вызванных EF, из 15 095 культур крови Высокая смертность, ассоциированная с ванкомицин-резистентными изолятами 	P. Alatorre-Fernandez и соавт. ⁶⁵
ИК у онкологических и гематологических пациентов (2008–2014 гг.)	EF	<ul style="list-style-type: none"> Предшествующая терапия антибиотиками 	<ul style="list-style-type: none"> В исследование включены 96 пациентов с ИК, вызванными EF Более высокая смертность к 30-му дню ассоциировалась с ванкомицин-резистентными изолятами 	O. Xie и соавт. ⁵⁹

Продолжение таблицы 2

Популяция	Резистентный микроорганизм	Факторы риска развития резистентности	Интерпретация	Источник
ИК у пациентов с гематологическим раком (январь 2012 г. – декабрь 2014 г.)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA)	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая госпитализация • Предшествующее лечение фторхинолонами 	<ul style="list-style-type: none"> • В исследование включены 64 пациента с ИК, вызванными PA • 37,5 % изолятов с МЛР • PA является важным патогеном у пациентов с гематологическим раком, т.к. ассоциируется с высокой смертностью 	P. Tofas и соавт. ⁶¹
ИК у пациентов с гематологическим раком и реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (январь 2012 г. – март 2018 г.)	PA	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика фторхинолонами 	<ul style="list-style-type: none"> • 55 эпизодов PA бактериемии у 51 пациента • Профилактика фторхинолонами ассоциировалась с нечувствительностью к меропенему, но не к анти-псевдомонадным бета-лактамам или аминогликозидам 	M. Hakki и соавт. ⁶⁶
ИК у онкологических больных с нейтропенией (январь 2006 г. – май 2018 г.)	PA	<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая терапия пиперацillin-тазобактамом • Предшествующее использование карбапенема против PA • Профилактика фторхинолонами 	<ul style="list-style-type: none"> • 1217 эпизодов ИК, вызванных PA в 34 центрах в 12 странах • За время исследования уровень МЛР значительно вырос 	C. Gudiol и соавт. ⁶⁷
Респираторные инфекции у пациентов с раком легкого (сентябрь 2017 г. – октябрь 2018 г.)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (KP)	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрибольничные инфекции (ВБИ) 	<ul style="list-style-type: none"> • KP выявлена у 27 из 47 пациентов с раком легкого и респираторными инфекциями • 51,4 % изолятов KP обладали МЛР, доминирующий штамм вызывал у пациентов легочные инфекции 	L. Ding и соавт. ⁶⁸
Онкологические пациенты с ИК, ВБИ и внутрибрюшными инфекциями (февраль – июль 2013 г.)	KP	<ul style="list-style-type: none"> • Прием системных стероидов в анамнезе • Комбинированная антимикробная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • В исследование включены 230 последовательных случаев инфекций^{KP} • 12,6 % гипервирулентных изолятов KP продуцировали бета-лактамазу расширенного спектра 	Y. Zhang и соавт. ³¹
ИК у онкологических и гематологических пациентов (январь 2014 г. – сентябрь 2018 г.)	KP	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение карбапенемом в течение 30 дней до начала ИК 	<ul style="list-style-type: none"> • В исследование включены 89 пациентов с KP-бактериемией • Карбапенем-резистентная KP вызвала более высокую смертность, чем карбапенем-чувствительная KP (55,0 % vs 15,9 %; P = 0,001) 	J. Liu и соавт. ⁶⁹

Продолжение таблицы 2

Популяция	Резистентный микроорганизм	Факторы риска развития резистентности	Интерпретация	Источник
Онкологические больные (2006 г. – март 2015 г.)	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	• ВБИ	<ul style="list-style-type: none"> У 21,1 % из 450 пациентов, инфицированных <i>S. aureus</i>, зарегистрирован MRSA Защитные факторы включали удаление катетера и начало адекватной терапии против <i>S. aureus</i> <48 ч после положительного теста 	O.Y. Bello-Chavolla и соавт. ⁷⁰
Пациенты с эритродермической кожной Т-клеточной лимфомой (КТКЛ) (2012–2016 гг.)	<i>Staphylococcus aureus</i>		<ul style="list-style-type: none"> Из 50 эпизодов 17 (34 %) вызваны MRSA Высокие показатели MRSA у пациентов эритродермической КТКЛ 	D.A. Emge и соавт. ⁷¹
Онкологические больные (июнь 2014 г. – март 2016 г.)	MRSA		<ul style="list-style-type: none"> В исследование включены 120 изолятов MRSA (40 внебольничных и 80 внутрибольничных) У пациентов с внебольничным MRSA быстро развивалась МЛР после лучевой терапии 	M.M.K. Shehata и соавт. ⁷²
Онкологические больные (июль 2017 г. – январь 2018 г.)	<i>Acinetobacter baumannii (AB)</i>		<ul style="list-style-type: none"> 48 изолятов AB были выделены из 520 образцов крови Карбапенемазы идентифицированы в качестве основного механизма резистентности AB к карбапенему 	R. Wasfi и соавт. ⁷³
Онкологические больные – вспышка началась с 1 пациента (март 2011 г.)	AB	• ВБИ	<ul style="list-style-type: none"> 66 штаммов AB (62,3 %) считались инфекцией, 40 (37,7 %) – колонизацией Перевод пациентов, колонизированных МЛР штаммами, из одной больницы в другую представляет угрозу 	R. Cornejo-Juarez и соавт. ⁶²
Пациенты с гематологическим раком (январь 2014 г. – июнь 2015 г.)	AB	<ul style="list-style-type: none"> Предшествующее лечение карбапенемом Предшествующая госпитализация 	<ul style="list-style-type: none"> Выявлено 40 пациентов с AB-бактериемией, что составило 40 (2,9 %) из 1358 случаев бактериемии Карбапенем-резистентные AB-инфекции ассоциировались с более длительной госпитализацией 	X. Wang и соавт. ⁷⁴

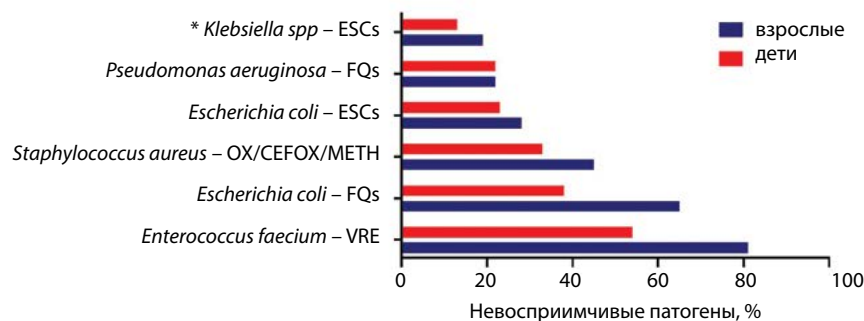
Сокращения: AP – ампициллин-резистентный, ВБИ – внутрибольничные инфекции, ИК – инфекции кровотока, КТКЛ – кожная Т-клеточная лимфома, МЛР – множественная лекарственная резистентность, AB – *Acinetobacter baumannii*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, PA – *Pseudomonas aeruginosa*.

факторами риска развития антибиотикорезистентности у онкологических больных. Для рисунка мы взяли данные отчетов Национальной сети безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network, NHSN) по антибиотикорезистентности у детей и взрослых с 2015 по 2017 г.,^{75, 76} чтобы проиллюстрировать различия в процентном содержании долей катетер-ассоциированных инфекций патогенами ESKAPE, нечувствительными к отдельным антибиотикам. Резистентность *Enterococcus faecium* к ванкомицину и нечувствительность *Escherichia coli* к фторхинолону оказались

значительно выше у взрослых онкологических пациентов по сравнению с детьми.

Антибиотикорезистентность связана с неблагоприятными клиническими исходами у онкологических пациентов

Антибиотикорезистентность может иметь пагубные последствия для онкологических больных, которым антибиотики необходимы для лечения и профилактики инфекций. Хотя выживаемость при онкологических заболеваниях



Антибиотикорезистентность у онкологических больных. На диаграмме представлен процент патогенов, выделенных у взрослых и детей с катетер-ассоциированными ИК, нечувствительными к отдельным антибиотикам, применявшимся в онкологических отделениях больниц в США в 2015–2017 гг. Данные взяты из отчетов по антибиотикорезистентности Национальной сети безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network, NHSN) за 2015–2017 гг. * *Klebsiella spp* включает *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*; ESCs – цефалоспорины широкого спектра действия (цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон); FQs – фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин); OX/CEFOX/METH – оксациллин, цефокситин или метициллин); VRE – ванкомицин-резистентный энтерококк.

значительно повысилась благодаря успехам современной медицины, существующие методы лечения по-прежнему повышают риск развития инфекций у пациентов.^{77–79} В результате метаанализа, проведенного A. Teillant и соавт., установлено, что 26,8 % патогенов, вызвавших инфекции после химиотерапии, оказались резистентными к стандартной антибиотикопрофилактике. В этом исследовании прогнозировалось, что снижение эффективности антибиотиков на 30–70 % приведет дополнительно к 4000–10 000 случаев инфекций и 500–1000 дополнительных смертей в год среди американских пациентов, проходящих химиотерапию по поводу гематологических видов рака.¹⁵

Многочисленные исследования демонстрируют влияние возрастающей резистентности на клинические исходы в этой уязвимой категории больных.^{80–82} Бодро и соавт.³⁴ сообщили о персистирующей бактериемии (25 % vs 9,7 %), метастатических инфекциях (8 % vs 4 %) и более ранней летальности (23 % vs 11 %) у онкологических пациентов, инфицированных антибиотикорезистентными патогенами ESKAPE, по сравнению с другими бактериальными патогенами. Факторы риска, ассоциирующиеся с АРИ, включают сопутствующие заболевания, предшествующую терапию антибиотиками, установку мочевых катетеров, а также наличие источника инфекции в мочевом тракте. Эти же авторы идентифицировали широкий спектр патогенов, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA); *K. pneumoniae*, продуцирующую бета-лактамазу расширенного спектра (extended spectrum beta-lactamase, ESBL); карбапенем-резистентную *A. baumannii*; карбапенем- и хинолон-резистентную *P. aeruginosa* и штаммы *Enterobacter* с депрессией хромосомных бета-лактамаз и продукцией ESBL.³⁴

Результатами исследования 2015 г. установлено, что причиной 58 (23 %) из 282 смертей онкологических больных, которым потребовалась интенсивная терапия, была внутрибольничная инфекция. У 51 (88 %) из 58 умерших

пациентов был идентифицирован бактериальный патоген с МЛР. Среди всех микроорганизмов, выделенных у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, общая доля таких патогенов составила почти 40 %. Из них на штаммы *E. coli* (из которых 94,4 % были ESBL-продуцирующими) приходилось 20 %, *S. aureus* (90,6 % из них были MRSA) – 12 %, *E. faecium* (18,7 % были резистентны к ванкомицину) – 12 % и *A. baumannii* (все МЛР) – 6 %.³²

В исследовании, включавшем 109 пациентов с гематологическими видами рака, которые получили химиотерапию, на 30-й день была проанализирована общая выживаемость среди тех, у кого диагностированы граммотрицательные инфекции кровотока (ИК). У пациентов с инфекциями, вызванными бактериями с МЛР, показатели выживаемости были значительно ниже по сравнению с теми, кто был инфицирован другими организмами (86 % vs 55,9 %; $P < 0,001$).⁸³ Кроме того, многочисленные недавние исследования подтверждают связь антибиотикорезистентности с неблагоприятными исходами у пациентов с гематологическими видами рака и солидными опухолями.^{84–88} Влияние резистентности не ограничивается взрослыми пациентами. По данным одной из детских онкологических клиник за 2010–2014 г., у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, ИК, вызванные карбапенем-резистентными организмами, по сравнению с ИК, вызванными карбапенем-чувствительными организмами, ассоциировались с более длительной бактериемией (3,8 vs 1,7 дня), более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии (44,4 % vs 10,1 %) и более высокой смертностью (33 % vs 5,8 %).⁸⁹

Инфекции антибиотикорезистентными бактериями меньше изучены у пациентов с солидными опухолями, чем у пациентов с гематологическими видами рака.⁹⁰ Это отчасти объясняется тем, что ИК реже встречаются при нейтропенических состояниях у пациентов, имеющих солидные опухоли, чем у пациентов со злокачественными заболеваниями

крови.⁹¹ Основным отличием инфекций у пациентов с солидными опухолями и гематологическими видами рака является сам источник инфекции: пневмония и инфекции мочевого тракта часто встречаются при солидных опухолях, тогда как эндогенные и катетер-ассоциированные ИК более характерны для гематологических видов рака.⁹¹ Риск инфекций у пациентов с солидными опухолями может повышаться под действием таких факторов, как нейтропения, вызванная химио- или лучевой терапией; нарушение анатомических барьеров, связанное с использованием медицинских инструментов при проведении хирургических и диагностических процедур; обструкция, вызванная первичной опухолью или метастазами и приводящая к постобструктивной пневмонии, легочным абсцессам или инфекциям мочевыводящих путей. У пациентов с солидными опухолями распространенными локализациями инфекций являются кровотоки (результат нейтропении) и хирургические раны.⁴⁵ Недавние эпидемиологические исследования подтверждают высокую частоту мультирезистентных патогенов у этой категории больных.^{92–94} В одном из исследований установлено, что у пациентов старше 70 лет, имеющих солидные опухоли, инфекции мультирезистентными патогенами встречаются гораздо чаще, чем у пациентов моложе 70 лет.⁸⁷ Еще одно исследование показало, что пациенты с солидными опухолями более подвержены бактериемическому холангиту, вызванному *Enterobacteriaceae* и *E. faecium*, что еще раз подчеркивает проблему МЛР, особенно у пациентов со вторичным эпизодом бактериемии.⁹⁵ Антибиотикорезистентность может иметь важное значение даже при диагностической оценке солидных опухолей. Например, в большинстве публикаций отмечается повышенное число госпитализаций и смертей в результате АРИ после биопсии предстательной железы.^{96,97} Широкое профилактическое применение фторхинолонов, вероятно, связано с увеличением числа резистентных штаммов *E. coli*, которые могут вызывать инфекции после биопсии простаты;⁹⁸ в результате, рекомендуется проведение более длительной профилактики антибиотиками широкого спектра действия.^{96,99} Важно отметить, что таргетная антибиотикопрофилактика с выполнением скрининга перед биопсией снизила число инфекций после процедуры.^{100,101}

Злокачественные опухоли и АРИ усугубляют различия в показателях здоровья между социальными и этническими группами. Среди определенных цветных сообществ в США, таких как афро-, латиноамериканцы и коренных народов, заболеваемость многими видами рака выше, а показатели выживаемости ниже. Это неравенство обусловлено многими факторами.¹⁰² Эксперты также установили причины неодинаковой распространенности антибиотикорезистентности: различия в использовании назначенных врачом и принимаемых без рецепта антибиотиков, возможность доступа к медицинской помощи, более частые поездки в регионы с высокими показателями АРИ, более высокая занятость в отраслях, занимающихся переработкой продуктов животноводства.¹⁰³ Совокупный эффект от онкологической заболеваемости и антибиотикорезистентности вносит

значительный вклад в сохранение неравенства в показателях здоровья среди различных групп населения.

Антибиотикорезистентность и затраты на лечение рака

Снижение эффективности антибиотиков вследствие развития резистентности связано с дополнительными затратами со стороны системы здравоохранения из-за роста числа госпитализаций.¹⁰⁴ Финансовые потери, связанные с антибиотикорезистентностью, оцениваются в 20 млрд долл., дополнительно затрачиваемых на лечение, и в 35 млрд долл., недополучаемых ежегодно из-за снижения продуктивности экономики США.^{4,105} Стоимость лечения инфекций у онкологических больных существенно увеличивает общую стоимость получаемого ими лечения. Например, из общих затрат на проведение химиотерапии 1-й линии затраты, связанные с фебрильной нейтропенией у пациентов с мелкоклеточным раком легкого составляют 32,2%.¹⁰⁶ По данным одного опубликованного исследования, изучавшего госпитализацию взрослых и детей с онкологическими диагнозами по поводу нейтропении (91 560 и 16 859 соответственно), затраты на 1 госпитализацию составили 24 770 долл. для взрослых и 26 000 долл. для детей.¹⁰⁷ К. Тоги и соавт. оценили стоимость лечения одного эпизода фебрильной нейтропении после химиотерапии в 2020 г.: она составила в среднем 50 000–60 000 долл.¹⁰⁸

Хотя исследования оценивали возросшую стоимость услуг здравоохранения, связанную с антибиотикорезистентностью, непосредственные затраты на АРИ, обусловленные противоопухолевой терапией, изучались редко. В 2004 г. К. Watters и соавт.¹⁰⁹ оценивали стоимость лечения пациентов с новообразованиями органов головы и шеи, колонизированных или инфицированных штаммами MRSA после хирургических вмешательств. Продолжительность пребывания таких пациентов в больнице была почти в 3 раза выше по сравнению с пациентами с отрицательным тестом на MRSA. Кроме того, авторы отметили, что из-за MRSA стоимость курса антибиотиков на 1 пациента увеличилась на 2470 долл.¹⁰⁹

Тактика предотвращения антибиотикорезистентности у онкологических больных Дезэскалация антибактериальной терапии

Антибиотикопрофилактика является обычной практикой для предотвращения инфекций и инфекционных осложнений при нейтропении у онкологических пациентов.^{110,111} У пациентов при нейтропении развивается лихорадка (фебрильная нейтропения), что указывает на возможную инфекцию. У онкологических больных с фебрильной нейтропенией смертность может составлять 11%,^{112,113} а при тяжелом сепсисе она достигает 50%.¹¹⁴ По данным некоторых исследований, профилактическое использование хинолонов снижает частоту лихорадки, вероятность инфекций, число госпитализаций^{115,116} и общую смертность.^{110,117} Однако при этом следует учитывать,

что онкологические пациенты, получающие длительную антибиотикопрофилактику, подвержены риску развития прорывных АРИ.^{67, 118–120} Предшествующее использование антибиотиков признано одним из основных факторов риска развития антибиотикорезистентности у некоторых онкологических пациентов.^{59–61, 67} Среди онкологов до сих пор ведутся дискуссии о профилактическом использовании хинолонов и его длительности у некоторых пациентов, поскольку такая тактика не приводит к снижению общей смертности и, по данным некоторых исследований, увеличивает вероятность появления резистентных штаммов.^{121–124}

Минимизация инфекционных поражений дает возможность снизить применение антибиотиков у онкологических больных с нейтропенией, а также у пациентов, которым выполняются хирургические операции или другие инвазивные процедуры. Центры по контролю и профилактике заболеваний, Американское противораковое общество и Национальная всеобщая онкологическая сеть создали рекомендации для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, а также для медицинских работников по предотвращению развития инфекций у онкологических больных. Эти рекомендации включают информацию о ежедневных гигиенических процедурах для профилактики заражения, а также о ранних признаках инфицирования.^{125–127}

Назначение антибиотиков или химиотерапевтических препаратов может привести к изменениям кишечной микробиоты.^{128–130} Дисбиоз кишечной микробиоты повышает риск появления резистентных бактерий,¹³¹ инвазивных инфекций,⁵⁰ посттрансплантационных осложнений (таких как реакция «трансплантат-против-хозяина» после пересадки гемопоэтических стволовых клеток)¹³² и снижает эффективность иммунотерапии у онкологических больных.¹³³ Мониторинг состава кишечной микробиоты, назначение протективных комменсальных бактерий для снижения вероятности АРИ и создание здорового микробиома являются перспективными тактиками, способствующими профилактике антибиотикорезистентности, минимизации использования антибиотиков и в конечном счете благоприятным исходам лечения.^{134–136}

Еще одной проблемой для онкологических больных является географическая вариабельность явления антибиотикорезистентности. Резистентность часто развивается в одном регионе, а затем распространяется на другие. Например, ванкомицин-резистентный энтерококк был идентифицирован в 1987 г. в Европе, и в следующее десятилетие уже составлял >25 % энтерококков, ассоциированных с ИК у госпитализированных пациентов в США.¹³⁷ M.S. Arcilla и соавт. в 2017 г. установили, что 34,3 % из 1847 путешественников с отрицательным тестом на бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL) до приезда в Нидерланды заразились ESBL-продуцирующими *Enterobacteriaceae* во время поездки, причем есть примеры передачи инфекции внутри семей.¹³⁸ Кроме того, лица, практикующие медицинский туризм, перемещаются между лечебными учреждениями с различными уровнями АРИ, являясь потенциальными распро-

странителями резистентных патогенов.¹³⁹ При возобновлении международного туризма после пандемии COVID-19 уязвимые категории населения, в данном случае онкологические больные, должны осознавать риск инфекций, в том числе они должны получать информацию о преобладании резистентных патогенов в тех местах, которые они собираются посетить.

Пропаганда рационального применения антибиотиков среди врачей и пациентов поможет минимизировать их неправомерное и чрезмерное назначение, а также снизить затраты на здравоохранение.^{140–142} Важно также отметить, что это позволит продолжить использование уже имеющегося арсенала антибиотиков.^{143–145} Оптимальная длительность назначения антибиотиков в онкологии точно не установлена и является предметом обсуждения в онкологическом сообществе, что приводит к неоправданно длительным курсам и отсутствию единых стандартов их использования в различных лечебных учреждениях.^{146–148} После всесторонних исследований требуются четко определенные рекомендации по установлению оптимальной продолжительности введения антибиотиков для уменьшения чрезмерного применения антибиотиков в онкологических учреждениях.¹⁴⁹ Например, было показано, что ванкомицин неоправданно назначался в качестве эмпирической терапии, что привело к развитию у патогенов резистентности к нему.¹⁵⁰ В Руководстве по клинической практике по применению противомикробных препаратов у больных раком с нейтропенией (обновление 2010 г.), подготовленном Американским обществом инфекционных болезней (*Infectious Diseases Society of America*), указано, что ванкомицин не рекомендован в качестве стандартного компонента первоначальной антибиотикотерапии при нейтропении и лихорадке и должен назначаться по специальным показаниям. Кроме того, в этом же Руководстве подчеркивается важность прекращения приема ванкомицина при отсутствии грамположительных возбудителей.¹⁵¹ Деэскалация или отмена антибактериальной терапии должны рассматриваться при стабилизации состояния пациента или установлении возбудителя, чтобы избежать чрезмерного использования антибиотиков.¹⁵² Ранняя отмена эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с лихорадкой неизвестного происхождения, как было показано, является безопасной,^{153, 154} и накапливающиеся данные подтверждают, что продолжение приема эмпирических антибиотиков до восстановления абсолютно количества нейтрофилов может оказаться ненужным.^{155, 156} Успешность тактики деэскалации и отмены антибактериальной терапии продемонстрирована даже у онкологических пациентов с нейтропенией высокого риска при значительном сокращении использования антибиотиков.^{157–159}

Оптимизация применения антибиотиков

Рациональное применение антибиотиков (antimicrobial stewardship) — это назначение наилучшего в данных условиях антимикробного препарата в максимально эффективной дозе с оптимальной длительностью для достижения благо-

приятного результата лечения и профилактики инфекций с минимальной токсичностью и минимальным риском развития последующей резистентности.^{160, 161}

В лечебных учреждениях рациональным планированием и применением антибиотиков должны заниматься специальные команды, возглавляемые в идеале инфекционистами, в которые входят также фармацевты с определенными знаниями в области инфекционных болезней, клинические микробиологи, специалисты по профилактике инфекций. Рациональное применение антибиотиков особенно важно для онкологических больных и реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, которые подвержены серьезным инфекциям и получают множественные курсы антибиотикотерапии во время лечения.¹⁶² Именно такие пациенты могут получить максимальную пользу от четкой и правильной тактики использования антибиотиков, поскольку многократное назначение антибиотиков является основным фактором риска развития АРИ. Как уже отмечалось, у онкологических больных с резистентностью худший прогноз по сравнению с теми, кто инфицирован антибиотикочувствительными организмами.¹⁶³ R. G. Rosa и соавт. оценивали результаты рационального применения антибиотиков у пациентов с фебрильной нейтропенией, в частности, показатели смертности больных с гематологическими и солидными опухолями. Исследование показало, что соблюдение правильного режима антибиотикотерапии ассоциировалось со снижением смертности.¹⁶⁴ Однако, согласно обзору, опубликованному К. Е. Pillinger и соавт. в 2020 г., эта категория пациентов часто исключается из подобных исследований, поэтому необходимо больше усилий, чтобы оценить роль оптимизационных тактик в этой уязвимой популяции пациентов.¹⁶⁵ Тем не менее несколько других исследований, изучавших внедрение программ по оптимизации использования антибиотиков в стационарах, продемонстрировали повсеместный положительный эффект этой стратегии в плане снижения антибиотикорезистентности и уменьшения расходов на лечение.^{166–170} Но несмотря на недостаток данных, можно заключить, что снижение числа внутрибольничных инфекций, вызванных резистентными патогенами, приведет к улучшению результатов лечения различных групп пациентов. Страховые службы Medicare и Medicaid требуют, чтобы в отделениях неотложной помощи и стационарах для длительного пребывания больных реализовывались программы рационального применения антибиотиков, хотя это не всегда возможно из-за отсутствия во многих клиниках необходимых ресурсов.¹⁷¹ Только в последнее время этой теме стали уделять внимание при амбулаторном лечении, где широко распространено неоправданное назначение антимикробных препаратов. Недавно принятая Центрами по контролю и профилактике заболеваний США программа «Основные элементы рационального использования антибиотиков у амбулаторных пациентов» содержит инструкции для врачей первичного звена, которые назначают антибиотики амбулаторным больным.¹⁷² Увеличение ресурсов является ключевым для повсеместной реализации данной стратегии,

которая должна принести максимальную пользу пациентам с наибольшим риском заболеваемости и смертности от инфекций, вызванных резистентными патогенами, в частности онкологическим больным.¹⁷³

Помимо лечебных учреждений, важно также учитывать и другие сферы, в которых могут происходить процессы, стимулирующие распространение антибиотикорезистентных бактерий. Одна из них — сельское хозяйство, в частности животноводство и птицеводство.¹⁷⁴ Эта отрасль потребляет огромное количество антибиотиков для защиты животных от инфекций и стимуляции их роста.^{175, 176} Согласно «Сводному отчету о продаже и распределении антибиотиков для использования у сельскохозяйственных животных» за 2019 г., опубликованному Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration), 54 % из почти 11 метрических тонн антибиотиков, использованных в животноводстве, являются необходимыми и широко востребованными с медицинской точки зрения, в частности тетрациклины и пенициллины.¹⁷⁴ Резистентные бактерии, которые развиваются в таких условиях, могут передаваться человеку.^{177–179} Хотя исследований, устанавливающих связь между антибиотикорезистентностью у сельскохозяйственных животных и онкологических больных, не проводилось, вполне вероятно, что у таких пациентов могут развиваться осложнения из-за колонизации кишечника резистентными штаммами бактерий. Чтобы справиться с антибиотикорезистентностью потребуется последовательная, многогранная работа в различных областях нашей жизни.

Системы мониторинга антибиотикорезистентных инфекций у онкологических больных: прогнозирование и профилактика вспышек

Центрами по контролю и профилактике заболеваний США мониторинг определен как систематический непрерывный сбор, анализ и интерпретация медицинских данных, необходимых для планирования, реализации и оценки работы общественного здравоохранения, а также своевременной передачи этих данных всем заинтересованным организациям.¹⁸⁰ В разных странах разработаны собственные руководства по мониторингу антибиотикорезистентных бактерий.^{181–183} Мониторинг АРИ включает отслеживание и анализ результатов тестов на чувствительность к антибиотикам бактерий, выделенных из полученных биологических образцов. Эти результаты вместе с клиническими и демографическими данными пациентов позволяют врачам проводить обоснованные вмешательства, препятствующие развитию антибиотикорезистентности.¹⁸⁴ Результаты мониторинга могут быть использованы для прогнозов на будущее. Эти данные в сочетании с другими факторами риска должны учитываться при разработке прогностических моделей развития антибиотикорезистентности у клинически значимых бактериальных патогенов. В 2020 г. С. Gudiol и соавт. разработали на основе таких параметров, как возраст пациента и предшествующее использование антибиотиков,

прогностическую модель (доступна онлайн) для идентификации онкологических пациентов с нейтропенией, имеющих высокий риск инфицирования кровотока мультирезистентными штаммами *P.aeruginosa*. Хотя результаты этого исследования пока не были воспроизведены другими группами, авторы сообщили о положительном опыте применения этой модели у онкологических больных из 34 центров в 12 странах, что подтверждает ее практическую пользу, поскольку она позволяет оптимизировать назначение эмпирических антибиотиков, а также будет способствовать эффективной реализации программ рационального использования антибиотиков.⁶⁷ Полная прогностическая модель патогенов ESKAPE теоретически могла бы стать полезным инструментом для оценки вероятности развития АРИ у онкологических больных и эффективного использования антибиотиков. Центры по контролю и профилактике заболеваний усилили мониторинг антибиотикорезистентности в соответствии с первым *Национальным планом по борьбе с антибиотикорезистентными бактериями*, однако в наших знаниях все еще остаются значительные пробелы.¹⁸⁵ Например, отчеты об АРИ у взрослых и детей, опубликованные с 2015 по 2017 г. NHSN, были представлены только 17 взрослыми и 8 детскими онкологическими клиниками. Число отчитавшихся онкологических центров было относительно низким по отношению к общему числу лечебных учреждений, отправивших данные в NHSN (5626 взрослых и 2545 детских центров).^{75, 76} В сводном отчете NHSN был отдельно отражен процент нечувствительных к антибиотикам патогенов, выявленных в онкологических отделениях (см. рисунок). При сравнении доли нечувствительных к антибиотикам патогенов во взрослых и детских онкологических отделениях выявлены более высокие уровни ванкомицин-резистентных *E.faecium* и фторхинолон-резистентных *E.coli*. Однако такие данные по онкологическим отделениям отсутствуют в предыдущих отчетах NHSN, поэтому сравнение с предшествующими годами провести невозможно.^{186–189} Хронологический мониторинг данных по антибиотикорезистентности в онкологических отделениях мог бы сыграть важнейшую роль при анализе тенденций и установлении связи между развитием резистентности и определенными медицинскими вмешательствами у онкологических больных, и усилия Центров по контролю и профилактике заболеваний должны помочь в его реализации.

Будущие инновации в антибиотикотерапии и их влияние на резистентность

Хотя несколько международных и правительственных организаций спонсируют новые разработки в области антибактериальной терапии, такие как CARB-X (Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator),¹⁹⁰ некоторые эксперты предупреждают, что бизнес по производству антибиотиков испытывает кризис и требует значительного реформирования для того, чтобы на рынке появились действительно инновационные антимикробные препараты.^{191–195} Поскольку врачи часто прибегают

к новейшим препаратам в качестве последнего резерва для борьбы с инфекциями, это приводит к снижению объема продаж.⁴ Анализ, проведенный А. Towse и соавт. в 2017 г., показал, что стоимость разработки нового антибиотика составляет примерно 1581 млн долл., в то время как средний годовой доход от продаж антибиотика — всего около 46 млн долл.¹⁹⁶ Это существенно затрудняет разработку фармацевтической индустрией новых препаратов.⁴ Прогнозируемый возврат средств, вложенных в разработку новых антибиотиков, вероятно, потребует поддержки на федеральном уровне, чтобы предотвратить коллапс всей отрасли. Финансовое стимулирование инноваций в области производства антибиотиков должно быть направлено на разработку препаратов, которые смогут принести максимальную пользу пациентам, сильнее всего страдающим от отсутствия эффективных средств борьбы с инфекциями.¹⁹⁷

Основная масса антибиотиков, используемых в клинической практике, представлена препаратами широкого спектра действия. Они обычно активны против множественных бактериальных штаммов, а не только против 1 патогена, который может быть возбудителем инфекции у конкретного пациента.¹⁹⁸ Основным недостатком этих антибиотиков заключается в развитии МЛР не только у патогенных бактерий, но и у непатогенных комменсальных бактерий, составляющих нормальный микробиом.¹⁹⁹ Разработка антибиотиков узкого спектра действия представляет собой перспективный подход для борьбы с АРИ, поскольку более узконаправленные препараты снижают давление отбора на нецелевые патогены.^{200, 201} Примеры экспериментальных антибиотиков узкого спектра, воздействующих на патогены ESKAPE, включают бактериофаги,^{202, 203} моноклональные антитела,²⁰⁴ бактериоцины,^{205, 206} и антисмысловые (antisense) молекулы, такие как конъюгированные с пептидами фосфородиамидат-морфолиновые олигомеры.^{207–209} Бактериофаги представляют собой вирусы, инфицирующие бактериальные клетки, что приводит к лизису бактерий.²¹⁰ Бактериофаги специфичны для определенных бактерий и селективно связываются с особыми рецепторами на поверхности клетки-хозяина.²¹¹ Человеческие моноклональные антитела действуют по тому же принципу, что и фаги, и могут быть созданы для определенных бактерий, которые затем становятся мишенями для иммунной системы.^{212, 213} Бактериоцины представляют собой пептиды разного размера, вырабатываемые различными бактериями, которые проявляют бактерицидную активность против других бактерий.^{205, 214} Бактериоцины связывают различные рецепторы на поверхности бактерий-мишеней, вызывая бактерицидные эффекты.²¹⁵ Фосфородиамидат-морфолиновые олигомеры предназначены для таргетирования матричной РНК и блокируют трансляцию определенного гена.²⁰⁷ Новые технологии для быстрого распознавания патогенов позволят использовать антибиотики узкого спектра действия. Недавно разработанные диагностические тесты, такие как секвенирование нового поколения,^{36, 216–218} матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (matrix-assisted laser desorp-

tion (MALDI)-масс-спектрометрия)²¹⁹ и быстрые тесты на антигены,²²⁰ сделали перспективы патоген-специфической терапии вполне реальными. Необходимы дополнительные меры для поддержки диагностических инноваций и их внедрения в клиническую практику, включая своевременное информирование об успешных клинических исследованиях и соответствующее возмещение затрат.²²¹ Недавно Американское общество инфекционных болезней опубликовало новое клиническое руководство по лечению антибиотикорезистентных грамотрицательных инфекций с информацией по эффективности различных антибиотиков в зависимости от этиологии инфекции. В этом руководстве указаны предпочтительные или альтернативные возможности антибиотикотерапии с дозировками для ESBL-продуцирующих *Enterobacteriaceae*, карбапенем-резистентных *Enterobacteriaceae* и трудно поддающихся лечению *P. aeruginosa*, в зависимости от источника инфекции.²²²

Выводы

Число резистентных инфекций растет как и их стоимость, ставя под угрозу наши успехи в лечении онкологических больных. Онкологическое сообщество — пациенты, их близкие, клиницисты и ученые — выступает за существенное увеличение инвестиций в исследования и практическое внедрение способов борьбы с раком, расширение терапевтических возможностей для спасения и продления жизни.²²³ Поскольку антибиотикорезистентность может свести на нет достигнутый в этом отношении прогресс, онкологи должны использовать свой авторитет и влияние для разрешения этого кризиса общественного здравоохранения. Эксперты в области онкологии и инфекционных заболеваний должны объединить усилия для проведения реформ федеральной политики, необходимых для улучшения профилактики, диагностики и лечения АРИ и сохранения того, что было достигнуто в борьбе с раком за последние десятилетия.

Литература

- Spink WW, Ferris V. Penicillin-resistant staphylococci: mechanisms involved in the development of resistance. *J Clin Invest.* 1947;26:379-393. doi:10.1172/JCI101820
- Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134
- Hamilton KW. Miracle Cure: The Creation of Antibiotics and the Birth of Modern Medicine. *Emerging Infect Dis.* 2019;25:196. doi:10.3201/eid2501.181184
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT.* 2015;40:277-283.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 (2019 AR Threats Report). Accessed February 25, 2021. [cdc.gov/drugresistance/biggestthreats.html](https://www.cdc.gov/drugresistance/biggestthreats.html).
- World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2021. Accessed February 25, 2021. [who.int/publications/i/item/9789241509763](https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763)
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365:579-587. doi:10.1016/S0140-6736(05)17907-0
- O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. Review on Antimicrobial Resistance; 2014.* Accessed February 25, 2021. amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
- de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016;13:e1002184. doi:10.1371/journal.pmed.1002184
- Hollis A, Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med.* 2013;369:2474-2476. doi:10.1056/NEJMp1311479
- Cohen ME, Salmasian H, Li J, et al. Surgical antibiotic prophylaxis and risk for postoperative antibiotic-resistant infections. *J Am Coll Surg.* 2017;225:631-638.e3. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.010
- DeNegre AA, Ndeffo Mbah ML, Myers K, Fefferman NH. Emergence of antibiotic resistance in immunocompromised host populations: a case study of emerging antibiotic resistant tuberculosis in AIDS patients. *PLoS One.* 2019;14:e0212969. doi:10.1371/journal.pone.0212969
- Bartoletti M, Giannella M, Tedeschi S, Viale P. Multidrug-resistant bacterial infections in solid organ transplant candidates and recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:551-580. doi:10.1016/j.idc.2018.04.004
- Ravi S, Zhu M, Luey C, Young SW. Antibiotic resistance in early periprosthetic joint infection. *ANZ J Surg.* 2016;86:1014-1018. doi:10.1111/ans.13720
- Teillant A, Gandra S, Barter D, et al. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1429-1437. doi:10.1016/S1473-3099(15)00270-4
- Gourd E. Biden determined to “end cancer as we know it.” *Lancet Oncol.* 2021;22:759. doi:10.1016/S1470-2045(21)00282-5
- Ma J, Jemal A, Fedewa SA, et al. The American Cancer Society 2035 challenge goal on cancer mortality reduction. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:351-362. doi:10.3322/caac.21564
- Vazquez-Lopez R, Rivero Rojas O, Ibarra Moreno A, et al. Antibiotic-resistant septicemia in pediatric oncology patients associated with post-therapeutic neutropenic fever. *Antibiotics (Basel).* 2019;8:106. doi:10.3390/antibiotics8030106
- Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care.* 2004;8:R291-R298. doi:10.1186/cc2893
- Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:841-850. doi:10.1007/s10096-013-1819-7
- Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, et al. Third generation cephalosporin resistant *Enterobacteriaceae* and multidrug resistant Gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:11. doi:10.3389/fcimb.2015.00011
- Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative

- bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:200-210. doi:10.1097/QCO.000000000000038
23. Thorpe KE, Joski P, Johnston KJ. Antibiotic-resistant infection treatment costs have doubled since 2002, now exceeding \$2 billion annually. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37:662-669. doi:10.1377/hlthaff.2017.1153
 24. The Longitude Prize. Effectiveness of Cancer Treatments Threatened by Rising Antibiotic Resistance. Accessed November 24, 2020. longitudeprize.org/resources/effectiveness-cancer-treatments-threatened-rising-antibiotic-resistance
 25. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4274-4305. doi:10.3390/ijerph10094274
 26. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: new challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *J Orthop Res*. 2018;36:22-32. doi:10.1002/jor.23656
 27. Giacomini E, Perrone V, Alessandrini D, et al. Evidence of antibiotic resistance from population-based studies: a narrative review. *Infect Drug Resist*. 2021;14:849-858. doi:10.2147/IDR.S289741
 28. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:42-51. doi:10.1038/nrmicro3380
 29. Bax R, Griffin D. Introduction to antibiotic resistance. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;211:1-12. doi:10.1007/978-3-642-28951-4_1
 30. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33:300-305. doi:10.4103/joacp.JOACP_349_15
 31. Zhang Y, Zhao C, Wang Q, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:6115-6120. doi:10.1128/AAC.01127-16
 32. Cornejo-Juarez P, Vilar-Compte D, Perez-Jimenez C, et al. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 2015;31:31-34. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.022
 33. Satlin MJ, Chen L, Patel G, et al. Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the CRE epicenter of the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02349-16. doi:10.1128/AAC.02349-16
 34. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer*. 014;22:603-610. doi:10.1007/s00520-013-2012-3
 35. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. blaVIM-7, an evolutionarily distinct metallo-beta-lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:329-332. doi:10.1128/AAC.48.1.329-332.2004
 36. Kim J, Greenberg DE, Pifer R, et al. VAMPr: VARIant Mapping and Prediction of antibiotic resistance via explainable features and machine learning. *PLoS Comput Biol*. 2020;16:e1007511. doi:10.1371/journal.pcbi.1007511
 37. Conrad S, Oethinger M, Kaifek K, et al. gyrA mutations in high-level fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:443-455. doi:10.1093/jac/38.3.443
 38. Hamed SM, Elkhatab WF, El-Mahallawy H, Helmy MM, Ashour MS, Aboshanab KMA, et al. Multiple mechanisms contributing to ciprofloxacin resistance among Gram negative bacteria causing infections to cancer patients. *Sci Rep*. 2018;8:12268. doi:10.1038/s41598-018-30756-4
 39. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:799-806. doi:10.3109/10428194.2012.723210
 40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ESBL-Producing Enterobacteriales in Healthcare Settings. CDC; 2019. Accessed July 19, 2021. cdc.gov/hai/organisms/ESBL.html
 41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE). CDC; 2019. Accessed July 19, 2021. cdc.gov/hai/organisms/cre/index.html
 42. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance & Patient Safety Portal. Accessed May 28, 2021. arpsp.cdc.gov/profile/antibiotic-resistance?tab=antibiotic-resistance
 43. Centers for Disease Control and Prevention. Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance. Accessed May 28, 2021. cdc.gov/narms/resources/glossary.html
 44. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197:1079-1081. doi:10.1086/533452
 45. Rolston KV. Infections in cancer patients with solid tumors: a review. *Infect Dis Ther*. 2017;6:69-83. doi:10.1007/s40121-017-0146-1
 46. Zheng Y, Chen Y, Yu K, et al. Fatal infections among cancer patients: a population-based study in the United States. *Infect Dis Ther*. 2021;10:871-895. doi:10.1007/s40121-021-00433-7
 47. Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:43-89. doi:10.1007/978-3-319-04220-6_2
 48. O'Dowd A. Death certificates should record antimicrobial resistance as cause of deaths, says CMO. *BMJ*. 2018;362:k3832. doi:10.1136/k3832
 49. O'Connor D, Bate J, Wade R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124:1056-1061. doi:10.1182/blood-2014-03-560847
 50. Taur Y, Pamer EG. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. *Genome Med*. 2016;8:40. doi:10.1186/s13073-016-0306-z
 51. Park SY, Kim MS, Eom JS, et al. Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer. *Korean J Intern Med*. 2016;31:162-169. doi:10.3904/kjim.2016.31.1.162
 52. Rapoport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol*. 2011;38:424-430. doi:10.1053/j.seminoncol.2011.03.013
 53. Alonso CD, Marr KA. Clostridium difficile infection among hematopoietic stem cell transplant recipients: beyond colitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:326-331. doi:10.1097/QCO.0b013e3283630c4c
 54. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, et al. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer*. 2014;2:19. doi:10.1186/2051-1426-2-19
 55. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862-874. doi:10.1038/nri3552
 56. Del Castillo M, Romero FA, Arguello E, et al. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1490-1493. doi:10.1093/cid/ciw539
 57. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10:825-826.
 58. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection*. 2020;48:607-618. doi:10.1007/s15010-020-01462-z
 59. Xie O, Slavin MA, Teh BW, et al. Epidemiology, treatment and outcomes of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococci

- in cancer patients in a vanB endemic setting. *BMC Infect Dis.* 2020;20:228. doi:10.1186/s12879-020-04952-5
60. Tedim AP, Ruiz-Garbajosa P, Rodriguez MC, et al. Long-term clonal dynamics of *Enterococcus faecium* strains causing bloodstream infections (1995–2015) in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:48–55. doi:10.1093/jac/dkw366
 61. Tofas P, Samarkos M, Piperaki ET, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88:335–341. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.003
 62. Cornejo-Juarez P, Cevallos MA, Castro-Jaimes S, et al. High mortality in an outbreak of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* infection introduced to an oncological hospital by a patient transferred from a general hospital. *PLoS One.* 2020;15:e0234684. doi:10.1371/journal.pone.0234684
 63. Cornejo-Juarez P, Vilar-Compte D, Garcia-Horton A, et al. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2016;16:274. doi:10.1186/s12879-016-1592-1
 64. Sanchez-Diaz AM, Cuartero C, Rodriguez JD, et al. The rise of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* high-risk clones as a frequent intestinal colonizer in oncohaematological neutropenic patients on levofloxacin prophylaxis: a risk for bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:59.e1–59.e8. doi:10.1016/j.cmi.2015.08.008
 65. Alatorre-Fernandez P, Mayoral-Teran C, Velazquez-Acosta C, et al. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control.* 2017;45:260–266. doi:10.1016/j.ajic.2016.10.002
 66. Hakki M, Humphries RM, Hemarajata P, et al. Fluoroquinolone prophylaxis selects for meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2019;68:2045–2052. doi:10.1093/cid/ciy825
 67. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Laporte-Amargos J, et al. Clinical predictive model of multidrug resistance in neutropenic cancer patients with bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02494–19. doi:10.1128/AAC.02494-19
 68. Ding L, Yang Z, Lu J, et al. Characterization of phenotypic and genotypic traits of *Klebsiella pneumoniae* from lung cancer patients with respiratory infection. *Infect Drug Resist.* 2020;13:237–245. doi:10.2147/IDR.S229085
 69. Liu J, Wang H, Huang Z, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13:357–364. doi:10.3855/jidc.11189
 70. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Garciadiego-Fosass P, et al. Bloodstream infection caused by *S. aureus* in patients with cancer: a 10-year longitudinal single-center study. *Support Care Cancer.* 2018;26:4057–4065. doi:10.1007/s00520-018-4275-1
 71. Emge DA, Bassett RL, Duvic M, Huen AO. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an important pathogen in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:283–288. doi:10.1007/s00403-019-02015-7
 72. Shehata MMK, Radwan SM, Ali SAM. Effects of gamma-irradiation on antibiotic resistance and diagnostic molecular markers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Egyptian cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2019;95:1728–1743. doi:10.1080/09553002.2019.1664785
 73. Wasfi R, Rasslan F, Hassan SS, et al. Co-existence of carbapenemase-encoding genes in *Acinetobacter baumannii* from cancer patients. *Infect Dis Ther.* 2021;10:291–305. doi:10.1007/s40121-020-00369-4
 74. Wang X, Zhang L, Sun A, et al. *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicentre retrospective study from the Infection Working Party of Jiangsu Society of Hematology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:1073–1081. doi:10.1007/s10096-016-2895-2
 75. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Benin AL, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with pediatric healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:19–30. doi:10.1017/ice.2019.297
 76. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:1–18. doi:10.1017/ice.2019.296
 77. Allam O, Park KE, Chandler L, et al. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. *Gland Surg.* 2020;9:596–602. doi:10.21037/gs.2020.03.20
 78. Paskett ED, Stark N. Lymphedema: knowledge, treatment, and impact among breast cancer survivors. *Breast J.* 2000;6:373–378. doi:10.1046/j.1524-4741.2000.99072.x
 79. Moore JX, Akinyemiju T, Bartolucci A, et al. A prospective study of cancer survivors and risk of sepsis within the REGARDS cohort. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:30–38. doi:10.1016/j.canep.2018.05.001
 80. Johnson K, Boucher HW. Editorial commentary: imminent challenges: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancy. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1284–1286. doi:10.1093/cid/ciu056
 81. Zhao Y, Lin Q, Liu L, et al. Risk factors and outcomes of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis.* 2020;71(suppl 4):S386–S393. doi:10.1093/cid/ciaa1522
 82. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence.* 2017;8:391–402. doi:10.1080/21505594.2016.1213472
 83. Scheich S, Weber S, Reinheimer C, et al. Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2018;97:2225–2234. doi:10.1007/s00277-018-3423-5
 84. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;97:1717–1726. doi:10.1007/s00277-018-3341-6
 85. Levene I, Castagnola E, Haeusler GM. Antibiotic-resistant Gram-negative bloodstream infections in children with cancer: a review of epidemiology, risk factors, and outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:495–498. doi:10.1097/INF.0000000000001938
 86. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:143–149. doi:10.1097/MD.0000000000000026
 87. Antonio M, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, et al. Current etiology, clinical features and outcomes of bacteraemia in older patients with solid tumors. *J Geriatr Oncol.* 2019;10:246–251. doi:10.1016/j.jgo.2018.06.011
 88. Zhang Y, Zheng Y, Dong F, et al. Epidemiology of febrile neutropenia episodes with Gram-negative bacteria infection in patients who have undergone chemotherapy for hematologic malignancies: a retrospective study of 10 years' data from a single center. *Infect Drug Resist.* 2020;13:903–910. doi:10.2147/IDR.S241263

89. Vinker-Shuster M, Stepensky P, Temper V, et al. Gram-negative bacteremia in children with hematologic malignancies and following hematopoietic stem cell transplantation: epidemiology, resistance, and outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:e493-e498. doi:10.1097/MPH.0000000000001556
90. Gudiol C, Aguado JM, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence*. 2016;7:298-308. doi:10.1080/21505594.2016.1141161
91. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69:417-423. doi:10.1016/j.jinf.2014.05.018
92. Shrestha G, Wei X, Hann K, et al. Bacterial profile and antibiotic resistance among cancer patients with urinary tract infection in a national tertiary cancer hospital of Nepal. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6:49. doi:10.3390/tropicalme6020049
93. Fentie A, Wondimeneh Y, Balcha A, et al. Bacterial profile, antibiotic resistance pattern and associated factors among cancer patients at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2169-2178. doi:10.2147/IDR.S183283
94. Islas-Munoz B, Volkow-Fernandez P, Ibanes-Gutierrez C, et al. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*. 2018;71:59-64. doi:10.1016/j.ijid.2018.03.022
95. Royo-Cebrecos C, Gudiol C, Garcia J, et al. Characteristics, aetiology, antimicrobial resistance and outcomes of bacteraemic cholangitis in patients with solid tumours: a prospective cohort study. *J Infect*. 2017;74:172-178. doi:10.1016/j.jinf.2016.10.008
96. Boehm K, Siegel FP, Schneidewind L, et al. Antibiotic prophylaxis in prostate biopsies: contemporary practice patterns in Germany. *Front Surg*. 2018;5:2. doi:10.3389/fsurg.2018.00002
97. Johansen TEB, Zahl PH, Baco E, et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol*. 2020;38:17-26. doi:10.1007/s00345-019-02837-0
98. Derin O, Fonseca L, Sanchez-Salas R, Roberts MJ. Infectious complications of prostate biopsy: winning battles but not war. *World J Urol*. 2020;38:2743-2753. doi:10.1007/s00345-020-03112-3
99. Siczkowski M, Gibas A, Wasik A, et al. Drug-eluting biopsy needle as a novel strategy for antimicrobial prophylaxis in transrectal prostate biopsy. *Technol Cancer Res Treat*. 2017;16:1038-1043. doi:10.1177/1533034617722080
100. IRyu JW, Jung SI, Ahn JH, et al. Povidone-iodine rectal cleansing and targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy are associated with reduced incidence of postoperative infectious complications. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:1763-1770. doi:10.1007/s11255-016-1394-9
101. Cussans A, Somani BK, Basarab A, Dudderidge TJ. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. *BJU Int*. 2016;117:725-731. doi:10.1111/bju.13402
102. Zavala VA, Bracci PM, Carethers JM, et al. Cancer health disparities in racial/ethnic minorities in the United States. *Br J Cancer*. 2021;124:315-332. doi:10.1038/s41416-020-01038-6
103. Nadimpalli ML, Chan CW, Doron S. Antibiotic resistance: a call to action to prevent the next epidemic of inequality. *Nat Med*. 2021;27:187-188. doi:10.1038/s41591-020-01201-9
104. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3903-3910. doi:10.2147/IDR.S234610
105. Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, et al. National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72(suppl 1):S17-S26. doi:10.1093/cid/ciaa1581
106. Stokes ME, Muehlenbein CE, Marciniak MD, et al. Neutropenia-related costs in patients treated with first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:669-682. doi:10.18553/jmcp.2009.15.8.669
107. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract*. 2017;13:e552-e561. doi:10.1200/JOP.2016.019588
108. Tori K, Tansarli GS, Parente DM, et al. The cost-effectiveness of empirical antibiotic treatments for high-risk febrile neutropenic patients: a decision analytic model. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e20022. doi:10.1097/MD.00000000000020022
109. Watters K, O'Dwyer TP, Rowley H. Cost and morbidity of MRSA in head and neck cancer patients: what are the consequences? *J Laryngol Otol*. 2004;118:694-699. doi:10.1258/0022215042244732
110. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386. doi:10.1002/14651858.CD004386.pub3
111. Ziegler M, Landsburg D, Pegues D, et al. Fluoroquinolone prophylaxis is highly effective for the prevention of central line-associated bloodstream infections in autologous stem cell transplant patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:1004-1010. doi:10.1016/j.bbmt.2018.11.023
112. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015;33:465-471. doi:10.1200/JCO.2014.57.2347
113. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258-2266. doi:10.1002/cncr.21847
114. Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:43-49. doi:10.1097/CCM.0b013e31822b50c2
115. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-987. doi:10.1056/NEJMoA044097
116. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-998. doi:10.1056/NEJMoA050078
117. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 pt 1):979-995. doi:10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00008
118. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group Streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1469-1474. doi:10.1086/340352
119. Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1643-1648. doi:10.1086/379709
120. Kern WV, Steib-Bauer M, de With K, et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:57-60. doi:10.1093/jac/dkh510
121. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal

- of previous guidelines. *J Infect.* 2018;76:20-37. doi:10.1016/j.jinf.2017.10.009
122. Ramasamy K. Reducing infection-related morbidity and mortality in patients with myeloma. *Lancet Oncol.* 2019;20:1633-1635. doi:10.1016/S1470-2045(19)30649-7
 123. Slavin MA, Worth LJ, Seymour JF, Thursky KA. Better sepsis management rather than fluoroquinolone prophylaxis for patients with cancer-related immunosuppression. *J Clin Oncol.* 2019;37:1139-1140. doi:10.1200/JCO.18.01474
 124. Verlinden A, Schroyens WA, Gadisseur AP. Clinical and microbiological impact of long-term discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in haematological patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol.* 2021;107:377-379. doi:10.1111/ejh.13670
 125. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Infections in Cancer Patients. Accessed November 11, 2020. cdc.gov/cancer/preventinfections/index.htm
 126. American Cancer Society. Infections in People With Cancer. Accessed November 11, 2020. cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/low-blood-count/s/infections.html
 127. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Accessed February 26, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 128. Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:515-528. doi:10.1111/apt.13302
 129. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008;6:e280. doi:10.1371/journal.pbio.0060280
 130. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(suppl 1):4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107
 131. Pilmis B, Le Monnier A, Zahar JR. Gut microbiota, antibiotic therapy and antimicrobial resistance: a narrative review. *Microorganisms.* 2020;8:269. doi:10.3390/microorganisms8020269
 132. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:640-645. doi:10.1016/j.bbmt.2014.01.030
 133. Petrelli F, Iaculli A, Signorelli D, et al. Survival of patients treated with antibiotics and immunotherapy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9:1458. doi:10.3390/jcm9051458
 134. Kim SG, Becattini S, Moody TU, et al. Microbiota-derived lantibiotic restores resistance against vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Nature.* 2019;572:665-669. doi:10.1038/s41586-019-1501-z
 135. Koh AY. Potential for monitoring gut microbiota for diagnosing infections and graft-versus-host disease in cancer and stem cell transplant patients. *Clin Chem.* 2017;63:1685-1694. doi:10.1373/clinchem.2016.259499
 136. Salgia NJ, Bergerot PG, Maia MC, et al. Stool microbiome profiling of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors. *Eur Urol.* 2020;78:498-502. doi:10.1016/j.eururo.2020.07.011
 137. Willems RJ, Top J, van Santen M, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:821-828. doi:10.3201/1106.041204
 138. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:78-85. doi:10.1016/S1473-3099(16)30319-X
 139. Frost I, Van Boeckel TP, Pires J, et al. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Travel Med.* 2019;26:taz036. doi:10.1093/jtm/taz036
 140. Carling P, Fung T, Killion A, et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:699-706. doi:10.1086/502278
 141. Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;16:255-264. doi:10.1016/0732-893(93)90119-r
 142. Ansari F, Gray K, Nathwani D, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:842-848. doi:10.1093/jac/dkg459
 143. Cole KA, Rivard KR, Dumkow LE. Antimicrobial stewardship interventions to combat antibiotic resistance: an update on targeted strategies. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21:33. doi:10.1007/s11908-019-0689-2
 144. Klepser ME, Adams AJ, Klepser DG. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: leveraging innovative physician-pharmacist collaborations to reduce antibiotic resistance. *Health Secur.* 2015;13:166-173. doi:10.1089/hs.2014.0083
 145. Zhang ZG, Chen F, Ou Y. Impact of an antimicrobial stewardship programme on antibiotic usage and resistance in a tertiary hospital in China. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:579-584. doi:10.1111/jcpt.12544
 146. Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, et al. Use of antibiotics and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancers (Basel).* 2019;11:1174. doi:10.3390/cancers11081174
 147. Peyrony O, Gerlier C, Barla I, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. *PLoS One.* 2020;15:e0229828. doi:10.1371/journal.pone.0229828
 148. Spellberg B. The new antibiotic mantra – “shorter is better.” *JAMA Intern Med.* 2016;176:1254-1255. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3646
 149. Koenig C, Schneider C, Morgan JE, et al. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2020;28:1369-1383. doi:10.1007/s00520-019-04961-4
 150. Kim NH, Koo HL, Choe PG, et al. Inappropriate continued empirical vancomycin use in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:811-817. doi:10.1128/AAC.04523-14
 151. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93. doi:10.1093/cid/cir073
 152. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17:983-995. doi:10.1080/14787210.2019.1573670
 153. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond).* 2018;50:539-549. doi:10.1080/23744235.2018.1438649
 154. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96:1775-1792. doi:10.1007/s00277-017-3098-3

155. Rearigh L, Stohs E, Freifeld A, Zimmer A. De-escalation of empiric broad spectrum antibiotics in hematopoietic stem cell transplant recipients with febrile neutropenia. *Ann Hematol.* 2020;99:1917–1924. doi:10.1007/s00277-020-04132-0
156. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martin-Pena A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long Study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e573–e583. doi:10.1016/S2352-3026(17)30211-9
157. la Martire G, Robin C, Oubaya N, et al. De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:1931–1940. doi:10.1007/s10096-018-3328-1
158. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suarez-Lledo M, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship deescalation strategies. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:447–453. doi:10.1016/j.cmi.2018.07.026
159. Byun JM, Jeong DH. Antibiotic prophylaxis for gynecologic cancer surgery. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59:514–519. doi:10.1016/j.tjog.2020.05.008
160. Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv.* 2001;27:403–404. doi:10.1016/s1070-3241(01)27034-5
161. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:1113–1123. doi:10.4065/mcp.2011.0358
162. Gudiol C, Carratala J. Antibiotic resistance in cancer patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:1003–1016. doi:10.1586/14787210.2014.920253
163. Wolf J, Margolis E. Effect of antimicrobial stewardship on outcomes in patients with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2020;71:968–970. doi:10.1093/cid/ciz903
164. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:286. doi:10.1186/1471-2334-14-286
165. Pillinger KE, Bouchard J, Withers ST, et al. Inpatient antibiotic stewardship interventions in the adult oncology and hematopoietic stem cell transplant population: a review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2020;54:594–610. doi:10.1177/1060028019890886
166. Bantar C, Sartori B, Vesco E, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;37:180–186. doi:10.1086/375818
167. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA.* 1998;280:1233–1237. doi:10.1001/jama.280.14.1233
168. Cook PP, Catrou P, Gooch M, Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect.* 2006;64:348–351. doi:10.1016/j.jhin.2006.06.033
169. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29:1101–1108. doi:10.1097/00003246-200106000-00001
170. Timbrook TT, Hurst JM, Bosso JA. Impact of an antimicrobial stewardship program on antimicrobial utilization, bacterial susceptibilities, and financial expenditures at an academic medical center. *Hosp Pharm.* 2016;51:703–711. doi:10.1310/hpj5109-703
171. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, et al. Essential resources and strategies for antibiotic stewardship programs in the acute care setting. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1168–1174. doi:10.1093/cid/ciy255
172. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. Accessed May 24, 2020. [cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/outpatient.html](https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/outpatient.html)
173. Marcelet JR, Chung P, Van Schooneveld TC. Antimicrobial stewardship in the outpatient setting: a review and proposed framework. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:833–840. doi:10.1017/ice.2020.94
174. US Food and Drug Administration. 2019 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. Accessed May 24, 2021. [fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-relea-ses-annual-summary-report-antimicrobials-sold-or-distributed-2019-use-food-producing](https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-relea-ses-annual-summary-report-antimicrobials-sold-or-distributed-2019-use-food-producing)
175. Martin MJ, Thottathil SE, Newman TB. Antibiotics overuse in animal agriculture: a call to action for health care providers. *Am J Public Health.* 2015;105:2409–2410. doi:10.2105/AJPH.2015.302870
176. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep.* 2012;127:4–22. doi:10.1177/003335491212700103
177. Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004;51:374–379. doi:10.1111/j.1439-0450.2004.00789.x
178. Centers for Disease Control and Prevention. Food and Food Animals. Accessed May 24, 2021. [cdc.gov/drug-resistance/food.html](https://www.cdc.gov/drug-resistance/food.html)
179. Chen Y, Hammer EE, Richards VP. Phylogenetic signature of lateral exchange of genes for antibiotic production and resistance among bacteria highlights a pattern of global transmission of pathogens between humans and livestock. *Mol Phylogenet Evol.* 2018;125:255–264. doi:10.1016/j.ympev.2018.03.034
180. Thacker SB, Berkelman RL. Public health surveillance in the United States. *Epidemiol Rev.* 1988;10:164–190. doi:10.1093/oxford/journals.epirev.a036021
181. Simonsen GS. Antimicrobial resistance surveillance in Europe and beyond. *Euro Surveill.* 2018;23:1800560. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.42.1800560
182. Perez F, Villegas MV. The role of surveillance systems in confronting the global crisis of antibiotic-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:375–383. doi:10.1097/QCO.0000000000000182
183. Tsutsui A, Suzuki S. Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS): a model of sustainable national antimicrobial resistance surveillance based on hospital diagnostic microbiology laboratories. *BMC Health Serv Res.* 2018;18:799. doi:10.1186/s12913-018-3604-x
184. Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370:20140080. doi:10.1098/rstb.2014.0080
185. Kadri SS, Boucher HW. U.S. Efforts to curb antibiotic resistance – are we saving lives? *N Engl J Med.* 2020;383:806–808. doi:10.1056/NEJMp2004743
186. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:996–1011. doi:10.1086/591861
187. Lake JG, Weiner LM, Milstone AM, et al. Pathogen distribution and antimicrobial resistance among pediatric healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:1–11. doi:10.1017/ice.2017.236
188. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated

- infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1–14. doi:10.1086/668770
189. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:1288–1301. doi:10.1017/ice.2016.174
190. Alm RA, Gallant K. Innovation in antimicrobial resistance: the CARB-X perspective. *ACS Infect Dis.* 2020;6:1317–1322. doi:10.1021/acscinfecdis.0c00026
191. Rex JH, Fernandez Lynch H, Cohen IG, et al. Designing development programs for non-traditional antibacterial agents. *Nat Commun.* 2019;10:3416. doi:10.1038/s41467-019-11303-9
192. Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:500–505. doi:10.1016/S1473-3099(15)00500-9
193. Ardal Cm Findlay D, Savic M, et al. Revitalizing the Antibiotic Pipeline: Stimulating Innovation While Driving Sustainable Use and Global Access. Final Report. DRIVE-AB; 2018. Accessed February 21, 2021. drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/DRIVE-AB-Final-Report-Jan2018.pdf
194. Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (PACCARB). Recommendations for Incentivizing the Development of Vaccines, Diagnostics, and Therapeutics to Combat Antibiotic-Resistance. PACCARB; 2017. Accessed February 21, 2021. hhs.gov/web/508/sites/default/files/paccarb-final-incentives-report-sept-2017.pdf
195. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance; 2016. Accessed February 21, 2021. amr-amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
196. Towse A, Hoyle CK, Goodall J, et al. Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation. *Health Policy.* 2017;121:1025–1030. doi:10.1016/j.healthpol.2017.07.011
197. Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the development of new antibiotics: are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study. *Infect Drug Resist.* 2021;14:415–434. doi:10.2147/IDR.S287792
198. Spaulding CN, Klein RD, Schreiber HLT, et al. Precision antimicrobial therapeutics: the path of least resistance? *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2018;4:4. doi:10.1038/s41522-018-0048-3
199. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care.* 2016;20:136. doi:10.1186/s13054-016-1320-7
200. Boucher HW, Ambrose PG, Chambers HF, et al. White paper: developing antimicrobial drugs for resistant pathogens, narrow-spectrum indications, and unmet needs. *J Infect Dis.* 2017;216:228–236. doi:10.1093/infdis/jix211
201. Melander RJ, Zurawski DV, Melander C. Narrow-spectrum antibacterial agents. *Medchemcomm.* 2018;9:12–21. doi:10.1039/C7MD00528H
202. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00954-17. doi:10.1128/AAC.00954-17
203. Regeimbal JM, Jacobs AC, Corey BW, et al. Personalized therapeutic cocktail of wild environmental phages rescues mice from *Acinetobacter baumannii* wound infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:5806–5816. doi:10.1128/AAC.02877-15
204. Nielsen TB, Pantapalangkoor P, Luna BM, et al. Monoclonal antibody protects against *Acinetobacter baumannii* infection by enhancing bacterial clearance and evading sepsis. *J Infect Dis.* 2017;216:489–501. doi:10.1093/infdis/jix315
205. Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:95–105. doi:10.1038/nrmicro2937
206. Ghequire MG, Dingemans J, Pirnay JP, et al. O serotype-independent susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to lectin-like pyocins. *Microbiologyopen.* 2014;3:875–884. doi:10.1002/mbo3.210
207. Howard JJ, Sturge CR, Moustafa DA, et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01938-16. doi:10.1128/AAC.01938-16
208. Moustafa DA, Wu AW, Zamora D, et al. Peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomers retain activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *mBio.* 2021;12:e02411-20. doi:10.1128/mBio.02411-20
209. Geller BL, Li L, Martinez F, et al. Morpholino oligomers tested in vitro, in biofilm and in vivo against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:1611–1619. doi:10.1093/jac/dky058
210. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:649–659. doi:10.1128/AAC.45.3.649-659.2001
211. Drulis-Kawa Z, Majkowska-Skropek G, Maciejewska B, et al. Learning from bacteriophages – advantages and limitations of phage and phage-encoded protein applications. *Curr Protein Pept Sci.* 2012;13:699–722. doi:10.2174/138920312804871193
212. Zurawski DV, McLendon MK. Monoclonal antibodies as an antibacterial approach against bacterial pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:155. doi:10.3390/antibiotics9040155
213. Motley MP, Banerjee K, Fries BC. Monoclonal antibody-based therapies for bacterial infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:210–216. doi:10.1097/QCO.0000000000000539
214. Joerger RD. Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poult Sci.* 2003;82:640–647. doi:10.1093/ps/82.4.640
215. Yang SC, Lin CH, Sung CT, Fang JY. Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Front Microbiol.* 2014;5:241. doi:10.3389/fmicb.2014.00241
216. Shelburne SA, Kim J, Munita JM, et al. Whole-genome sequencing accurately identifies resistance to extended-spectrum beta-lactams for major Gram-negative bacterial pathogens. *Clin Infect Dis.* 2017;65:738–745. doi:10.1093/cid/cix417
217. Li X, Lin J, Hu Y, Zhou J. PARMAP: a pan-genome-based computational framework for predicting antimicrobial resistance. *Front Microbiol.* 2020;11:578795. doi:10.3389/fmicb.2020.578795
218. Hubbard ATM, Mason J, Roberts P, et al. Piperacillin/tazobactam resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli* due to IS26-mediated amplification of blaTEM-1B. *Nat Commun.* 2020;11:4915. doi:10.1038/s41467-020-18668-2
219. Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H. Advances in rapid identification and susceptibility testing of bacteria in the clinical microbiology laboratory: implications for patient care and antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Rep.* 2017;9:6839. doi:10.4081/idr.2017.6839
220. Maxson T, Mitchell DA. Targeted treatment for bacterial infections: prospects for pathogen-specific antibiotics coupled with rapid diagnostics. *Tetrahedron.* 2016;72:3609–3624. doi:10.1016/j.tet.2015.09.069
221. Trevas D, Caliendo AM, Hanson K, et al. Diagnostic tests can stem the threat of antimicrobial resistance: infectious disease professionals can help. *Clin Infect Dis.* 2021;72:e893–e900. doi:10.1093/cid/ciaa1527

222. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169-e183. doi:10.1093/cid/ciaa1478
223. Baselga J, Bhardwaj N, Cantley LC, et al. AACR Cancer Progress Report 2015. *Clin Cancer Res*. 2015;21(19 suppl):S1-S128. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1846

Виртуальные занятия физкультурой могут помочь онкологическим больным

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2021; Nov;71(6):457–458 © 2020 American Cancer Society

Социальное дистанцирование, ставшее необходимым из-за пандемии COVID-19, заставило врачей и пациентов приспосабливаться к новым условиям. В новом исследовании, проведенном сотрудниками отделения кинезиологии и здоровья Государственного университета Райта и некоммерческой организации Онкологический альянс Maple Tree (Maple Tree Cancer Alliance) (оба в Дейтоне, штат Огайо), а также отделения общественного здоровья Пенсильванского государственного медицинского колледжа в Херши (штат Пенсильвания), изучались возможность, приемлемость и эффективность дистанционных программ занятий физкультурой вместо традиционных групповых занятий. Результаты исследования, опубликованные в журнале *Current Sports Medicine Reports* (2021;20:271–276. 10.1249/JSR.0000000000000846), демонстрируют эффективность таких программ с позиции пользы для физического и психологического здоровья, что позволяет авторам сделать вывод о том, что дистанционные тренировки приемлемы в условиях, когда непосредственный контакт невозможен.

В исследование были включены пациенты ($n = 491$), проходившие лечение от рака в Медицинском центре Кеттеринга в Дейтоне (штат Огайо) с марта по июнь 2020 г. Все они являлись участниками бесплатной программы физической активности для онкологических больных и лиц, поборовших рак, спонсируемой Онкологическим альянсом Maple Tree.

Большинство ($n = 423$) участников были зарегистрированы в программе еще до начала пандемии COVID-19. Остальные начали заниматься уже в виртуальном формате в марте 2020 г. Возрастной диапазон участников был достаточно широким (18–83 лет), средний возраст – 60 лет. Большинство (84 %) составляли женщины, в том числе белые американки (74,7 %), афроамериканки (10,2 %), женщины латиноамериканского (3,9 %) и азиатского (5,7 %) происхождения, этническая принадлежность остальных неизвестна. Пациенты распределялись по виду онкологического заболевания: рак молочной железы (58,2 %), толстой кишки (4,5 %), предстательной железы (2 %) и легкого (3,9 %).

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Большинство участников исследования сообщили, что по интенсивности виртуальные тренировки близки к реальным.
- Участники не отметили никаких нежелательных явлений, связанных с виртуальными тренировками.
- За время 12-недельного курса тренировок физические и психологические показатели участников значительно улучшились.

После проверки наличия необходимого для занятий оборудования дома у всех участников исследователи разработали виртуальную шкалу для оценки каждым пациентом своей физической формы. Затем они создали индивидуальные программы физических упражнений, учитывая цели каждого.

Все пациенты предоставили свои демографические данные и историю болезни во время первоначального визита. Они также заполнили форму из 35 пунктов с перечнем симптомов для оценки возможных побочных эффектов противоопухолевой терапии. В список вошли такие симптомы, как боль, кашель, головокружение, а также эмоциональные состояния: благополучие, грусть и др. Участники оценивали каждый симптом по шкале от 0 (отсутствует) до 10 (максимально выражен). Затем каждый участник встретился с тренером по физическим упражнениям для онкологических больных в виртуальном формате. Пациенты выполнили 12-недельную программу индивидуально подобранных упражнений. Целью была физическая активность в течение 150 мин в неделю, которая включала кардиотренировки (дли-



Фото предоставлено: Shutterstock/Alex Photo Stock

тельность каждой сессии составляла около 30 мин), силовые тренировки с утяжелителями, использованием эластичных лент и/или веса тела (в зависимости от наличия оборудования) на все основные групп мышц, а также упражнения на гибкость (статические растяжки).

Тренер встречался с участниками виртуально раз в неделю, давал домашние задания и напоминал о необходимости самостоятельных (личных) занятий по крайней мере 3 раза в неделю.

Поскольку длительность личных и онлайн-тренировок у участников была различной, исследователи анализировали процентные изменения физических и психологических показателей у всех участников вместе и отдельно для 4 вариантов тренировок:

- личные – виртуальные – личные,
- личные – виртуальные – виртуальные,
- виртуальные – личные,
- виртуальные – виртуальные.

Результаты исследования

Участники выполнили 4949 из 5892 запланированных тренировок, показатели посещаемости виртуальных и личных занятий составили 84 и 89 %, соответственно.

Восемнадцать (3,5 %) участников выбыли из программы до ее завершения, почти все указали в качестве причины проблемы со здоровьем и семейные проблемы. Участники не отметили ни одного нежелательного последствия виртуальных тренировок. «Хотя общее количество тренировок превысило 1000, ни один из почти 500 участников не сообщил о травмах или других проблемах, связанных с занятиями», – говорит ведущий автор исследования Кэтрин Шмитц, заслуженный профессор отделения общественного здоровья и отделения физиотерапии и реабилитологии Пенсильванского государственного медицинского колледжа в Херши (штат Пенсильвания). – Это очень важно, поскольку врачи часто от-

казываются давать пациентам направления на тренировки, опасаясь нежелательных побочных явлений».

В целом пациенты отметили положительные сдвиги по следующим параметрам:

- сердечно-сосудистая выносливость (15,2 %, $P < 0,05$),
- мышечная сила (18,2 %, $P < 0,05$),
- гибкость (31,9 %, $P < 0,05$),
- ощущения поддержки (58,7 %, $P < 0,05$),
- качество жизни (32,2 %, $P < 0,05$).

Также они отметили снижение:

- ощущения одиночества (54 %, $P < 0,05$),
- усталости (48,7 %, $P < 0,05$).

Большинство (67,3 %) участников сообщили, что интенсивность виртуальных тренировок мало отличалась от интенсивности личных занятий; 12,3 % посчитали виртуальные тренировки более трудными, остальные (21,4 %) – наоборот, более легкими.

Интерпретация результатов исследования

«С учетом наших знаний о пользе физических упражнений, особенно для онкологических больных, необходимо постоянно проявлять изобретательность для преодоления новых барьеров, препятствующих их выполнению, – говорит Эрика Рис-Пуниа, PhD, MPH, ведущий научный сотрудник Отделения демографии Американского противоракового общества в Атланте (штат Джорджия). – Это исследование является прекрасным примером виртуальной адаптации высоко персонализированных программ тренировок в период, когда очные контакты не всегда возможны и безопасны».

Доктор Рис-Пуниа считает, что, хотя пандемия заставила клиницистов быстро находить решения, основанные на технологическом прогрессе, важно еще и то, что они могут найти применение и быть полезны и в постпандемический период: «Вероятно, есть и другие ситуации, как

в науке, так и в клинике, где индивидуализированные виртуальные тренинги будут востребованы. Один из примеров – это виртуальные занятия для тех, кто не может собраться в определенном месте в очном формате, особенно это актуально для пациентов в сельской местности или с транспортными проблемами».

Доктор Шмитц полагает, что программы виртуальных тренировок для онкологических больных, созданные опытными специалистами, вполне реализуемы, безопасны и эффективны для улучшения физического и функционального состояния, снижения симптомов. «Это имеет большое значение, поскольку врачи решают, продолжать ли, например, химиотерапию в той же дозировке или нет, исходя из функционального состояния пациента и его симптомов при каждом визите, – считает она. – Физические упражнения являются мощным лекарством и должны быть включены в стандарт лечения онкологических больных».

Доктор Шмитц добавляет, что это не означает завершение работы по оценке роли физических упражнений в онкологии: «Приведу аналогию: когда мы разрабатываем новый химиотерапевтический препарат для определенного вида рака и видим его эффективность, мы не прекращаем поиск новых решений. Упражнения улучшают состояние многих систем организма, и наше понимание дозировки и механизмов их лечебного эффекта пока далеко от полного. Мы не отменяем известные эффективные режимы химиотерапии в ожидании накопления новых данных. Значит, мы должны уже сейчас назначать физические упражнения нашим пациентам».

Чтобы найти программы тренировок, подходящие для онкологических больных, находящихся в процессе активного лечения, или уже завершивших его, доктор Шмитц советует клиницистам воспользоваться ресурсом Moving Through Cancer (<http://www.exercisesmedicine.org/movingthroughcancer>).

doi: 10.3322/caac.21699

Трансплантаты фекальной микробиоты могут помочь преодолеть резистентность меланомы к иммунотерапии

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2021; Sep;71(4):285–366 © 2020 American Cancer Society

Необходимо ответить на несколько клинических, правовых и научных вопросов для того, чтобы этот метод получил одобрение в качестве терапии.

*Кристофер Г. Вулк, PhD,
и Александра Снайдер, MD*

По данным 2 небольших исследований 1-й фазы, опубликованных в журнале Science (2021;371:595–602. Doi: 10.1126/science.abf3363 и 2021; 371:602–609. Doi 10.1126/science.abb5920), трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) может помочь перепрограммировать кишечный микробиом у пациентов с поздними стадиями меланомы. Это будет способствовать преодолению резистентности к анти-PD-1-иммунотерапии.

Результаты нескольких обсервационных исследований указывали на возможную связь между кишечным микробиомом пациентов с метастатической меланомой и ответом опухоли на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Хотя эксперименты на мышах показали, что кишечная микробиота может влиять на ответ опухоли на анти-PD-1-иммунотерапию, клинические исследования ТФМ у пациентов с резистентной или прогрессирующей после анти-PD-1-иммунотерапии меланомой не проводились.

Одно из опубликованных исследований включало 7 доноров фекальной микробиоты (ФМ) и 15 реципиентов, прошедших лечение в Медицинском центре Хиллмана Питтсбургского университета (штат Пенсильвания) и в Клиническом

центре Национального института здоровья в Бетесде (штат Мэриленд). Второе исследование включало 2 доноров ФМ и 10 реципиентов из Института иммуноонкологии им. Эллы Лемельбаум в Медицинском центре Шибы в Тель-ха-Шомере (Израиль). Все доноры ФМ были пациентами с метастатической меланомой, у которых был получен ответ на анти-PD-1-иммунотерапию. Оба израильских донора продемонстрировали полный ответ, тогда как среди доноров из Питтсбурга у 4 наблюдался полный ответ и у 3 частичный ответ; исследователи предположили, что их кишечная микробиота являлась тем фактором, который сыграл роль в благоприятном исходе лечения и, следовательно, может помочь реципиентам, опухоли которых были резистентны к иммунотерапии.

Протокол ТФМ в обоих исследованиях включал первоначальное сокращение численности популяции нативных кишечных бактерий реципиента с помощью ванкомицина и неомицина. Затем пациентам в израильском исследовании выполнялась ТФМ с помощью колоноскопии или путем перорального приема капсул с фекальным содержимым, после чего возобновлялась терапия ингибитором PD-1 ниволумабом. В питтсбургском исследовании ТФМ выполнялась только через колоноскопию, затем пациенты получали лечение пембролизумабом.

Результаты исследования

По результатам исследования, проведенного в Питтсбурге, из 15 реципиентов ФМ у 3 наблюдался частичный ответ и еще у 3 – стабилизация заболевания. Аналогичные результаты были получены

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Два исследования 1-й фазы показали, что трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) может восстановить чувствительность к ингибиторам белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) у некоторых пациентов с метастатической меланомой, рефрактерной к ингибиторам PD-1 или прогрессирующей на фоне анти-PD-1-терапии.
- Необходимы дальнейшие исследования, чтобы идентифицировать микробные, циркулирующие и внутриопухолевые биомаркеры для отбора пациентов с меланомой, которым ТФМ с наибольшей вероятностью может принести пользу.

и у 10 реципиентов в израильском исследовании: 1 полный и 2 частичных ответа. Обе исследовательские группы пришли к выводу, что ТФМ является безопасной процедурой и что изменение состава бактерий кишечного микробиома может усилить эффективность иммунотерапии у определенной категории пациентов.

По мнению ведущего автора исследования в Питтсбурге Хассана М. Зарура, профессора медицины, иммунологии и дерматологии и со-руководителя программы меланомы в Онкологическом центре Хиллмана и Фонде по исследованию иммунотерапии меланомы им. Джеймса и Френсис МакГлоттин в Питтсбургском университете, это исследование «предоставляет принципиальное доказательство того, что мы можем манипулировать микробиомом пациентов с меланомой и таким образом повышать эффективность иммунотерапии с помощью перепрограммирования опухоли».

левого микроокружения и преодоления резистентности к ингибиторам PD-1 при метастазирующей меланоме».

Доктор Зарур и его группа также установили, что некоторые пациенты с PD-1-рефрактерными опухолями могут не отвечать на ТФМ по некоторым причинам, например, вследствие неспособности микробиоты независимо от ее состава реагировать на опухоль из-за иммунодефицитного статуса пациента или недостаточной иммуногенности опухоли. Эти исследователи также считают, что причиной может быть отсутствие в препаратах ТФМ бактериальных таксонов, необходимых для эффективности анти-PD-1-терапии или же трансплантаты ФМ могут не прижиться у реципиента и не вызвать необходимых изменений в нативной микробиоте.

Израильские исследователи наблюдали клинический ответ у 3 реципиентов, включая 2 частичных и 1 полный ответ.

Помимо получения клинического противоопухолевого ответа обе исследовательские группы провели ряд молекулярных тестов, поддерживающих гипотезу о том, что ТФМ меняет кишечный микробиом некоторых пациентов, что влияет на состав кишечных иммунных клеток и иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль.

«Примечательно, что лечение с помощью ТФМ ассоциировалось с благоприятными изменениями в иммуноклеточных инфильтратах и профилях генной экспрессии как в собственной пластинке сли-

зистой оболочки кишечника (lamina propria), так и в микроокружении опухоли», – написал ведущий исследователь Эрез Барух, MD, Ph D.

Релевантность исследования

В комментариях к обоим исследованиям, Кристофер Г. Вулк, PhD, возглавляющий направление системной биологии в Научно-исследовательском центре компании Merck & Co в Кембридже (штат Массачусетс), и Александра Снайдер, руководитель группы трансляционной онкологии и диагностики, а также глобальных клинических разработок в Merck & Co в Рауэй (штат Нью-Джерси), признают возможность терапевтического эффекта ТФМ у пациентов, получающих лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ). «Однако необходимо ответить на несколько клинических, правовых и научных вопросов для того, чтобы этот метод получил одобрение в качестве терапии. Нужны более крупные исследования среди отдельных групп пациентов, прошедших лечение ИКТ, для того чтобы продемонстрировать эффективность ТФМ», – пишут они в своих комментариях.

Доктор Барух предупреждает: «В настоящий момент из-за сложностей и возможных рисков при ненадлежащем выполнении процедуры модулирование микробиоты должно проводиться в строго контролируемых условиях в рамках клинических исследований». С ним соглашается доктор Зарур из Питтсбургского университета и говорит, что ему часто задают

вопрос о том, возможно ли воспроизвести результаты, полученные у небольшого числа пациентов, в более крупной популяции. «Мы пока не знаем ответа на этот вопрос, и нам трудно найти спонсоров для продолжения исследований», – говорит доктор Зарур. – Мы изучали принципиальную возможность такой терапии и не хотим переоценивать наши результаты, поскольку только у 6 из 15 пациентов наблюдался благоприятный клинический исход. Мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы более точно идентифицировать микробные, циркулирующие и внутриопухолевые маркеры для отбора пациентов с меланомой, которым такая терапия может принести максимальную пользу».

Доктор Барух указывает также на то, что предшествующие наблюдательные исследования, в которых сравнивали кишечную микробиоту пациентов, ответивших и не ответивших на иммунотерапию, дали толчок к проведению этих 2 анализов: «Это исследование было примером того, как определение различий между пациентами, которые отвечают или не отвечают на определенную терапию, может привести к разработке нового метода лечения в течение всего нескольких лет».

В своей редакционной статье доктор Вулк и доктор Снайдер заявляют: «Предстоит еще много работы для того, чтобы лучше понять, какой профиль донорской микробиоты, какая процедура трансплантации и какой фенотип реципиента больше всего подходят для успешной комбинированной терапии ИКТ – ТФМ».

doi: 10.3322/caac.21676

ПЛАН НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, ПРОВОДИМЫХ ПРОТИВОРАКОВЫМ ОБЩЕСТВОМ РОССИИ В 2022 ГОДУ

НАИМЕНОВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Рак молочной железы: эпидемиология, профилактика, скрининг и лечение»	🎧 ONLINE	18-19 февраля
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Профилактика, скрининг, ранняя диагностика и лечение ВПЧ-ассоциированных опухолей»	🎧 ONLINE	1-2 апреля
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Иммунотерапия рака»	🎧 ONLINE	19-20 мая
Вебинар «Рак шейки матки»	🎧 ONLINE	9 июня
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Рак легкого: первичная профилактика, скрининг и лечение»	🎧 ONLINE	8-9 сентября
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Онкогинекология: эпидемиология, профилактика, скрининг и лечение»	🎧 ONLINE	13-14 октября

Место проведения:
 личный кабинет сайта
 Противоракового
 общества России
<https://reg.pror.ru/login>

**По вопросам участия в мероприятиях
 обращайтесь к сотрудникам Общества**

Тел.: +7 (499) 324-1824, +7 (926) 181-6703

E-mail: info@pror.ru | **Сайт:** www.pror.ru



Продолжительность жизни россиян в 2019 г. выросла до исторического максимума – 73,34 года. Это достижение в значительной степени – результат профилактики.

*Президент Противоракового общества России
Д.Г. Заридзе*