



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 1 | № 2 | апрель-июнь 2018

Издается Противораковым Обществом России



EDITOR-IN-CHIEF

Otis Webb Brawley, MD
American Cancer Society

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

EDITORIAL ADVISORY BOARD

William Chambers, PhD
American Cancer Society

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

**Senior Director,
Journals and Books
Publishing**

Esmeralda Galan Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Assistant Managing Editor

Lindsey Mitchell
American Cancer Society

Publisher

Vickie Thaw
Wiley

Senior production Editor

Rich Nagurka
Wiley

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

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

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 Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

Главный редактор

Д.Г. Заридзе

Заместитель

главного редактора

А.Ф. Мукерия

Редакционная коллегия:

Д.Г. Заридзе

А.Ф. Мукерия

Е.А. Османов

О.П. Трофимова

А.Д. Ширин

Редакционный совет:

А.В. Беляев

Е.Н. Имянитов

А.Д. Каприн

М.А. Красильников

М.Р. Личиницер

В.Б. Матвеев

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзон

Перевод

Е.В. Кокарева

Редактор

И.И. Жданюк

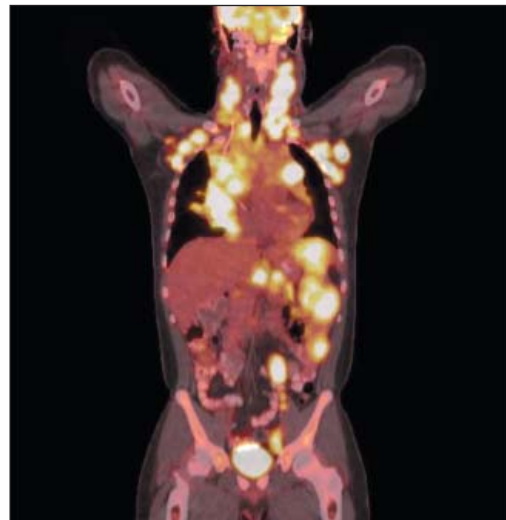
Предпечатная подготовка

ООО «ИМА-ПРЕСС»

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 1 № 2 апрель–июнь 2018

- 93 **От редактора**
- 94 **Лимфома Ходжкина: обзор и последние достижения**
Сатиш Шанбхаг, MBBS; Ричард Ф. Амбиндер, MD, PhD
- 113 **Случайно выявляемые узлы щитовидной железы**
Сара Б. Фишер, MD; Нэнси Д. Перьер, MD, FACS
- 123 **Связь ожирения с риском развития рака молочной железы и прогнозом заболевания: механизм, стратегия профилактики и лечения**
Мануэль Пикон-Руис, PhD; Синтия Мората-Тарифа, PhD; Жанейро Ж. Валле-Гоффин, MD; Эйтан Р. Фридман, MD; Джойс М. Слингерланд, MD, PhD
- 145 **Важность иммунизации для профилактики рака, лечения и выживаемости онкологических больных**
Элизабет М. Уорд, PhD; Кристофер Р. Флауэрс, MD, MS; Тед Ганслер, MD, MBA, MPH; Саад Б. Омер, MBBS, PhD; Роберт А. Бернарчик, PhD
- 157 **Принятие решений, направленных на снижение риска рака молочной железы**
Д-р Лара С. Пуллен, PhD
- 159 **Преимущества применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа по сравнению с доцетакселом в терапии второй линии у больных с немелкоклеточным раком легкого**
Майк Филон
- 161 **Обнадёживающие отдаленные результаты применения стереотаксической абляционной лучевой терапии у больных с I стадией немелкоклеточного рака легкого**
Мэри Кей Бартон, MD



ПЭТ/КТ у пациента с IV стадией ЛХ. До начала лечения определяется массивное поражение в области средостения, шеи, подмышечных и внутрибрюшных лимфатических узлов, селезенки

От редактора *Уважаемые читатели!*

Я надеюсь, что некоторые из вас уже знакомы с русским изданием журнала SA Cancer Journal for Clinicians. Журнал издается Противораковым обществом России и ориентирован на многотысячную русскоязычную аудиторию онкологов России и других стран СНГ и Евразии. Журнал будет способствовать расширению вашего кругозора и сократит срок доступа к достижениям передовой онкологической науки и практики. Перед нами стоит нелегкая задача – снизить смертность от злокачественных новообразований. А это под силу только образованным, ориентирующимся в мировой онкологической науке врачам.

В журнале публикуются обзоры, посвященные важнейшим проблемам клинической и фундаментальной онкологии, решение которых может привести или уже привело к значительным прорывам в профилактике и лечении рака. Особого внимания заслуживает обзор, посвященный лимфоме Ходжкина, в котором критически осмысливаются все аспекты классификации, диагностики и лечения этого практически излечимого онкологического заболевания. Хотя и режимы химиотерапии с использованием таких препаратов, как доксорубицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин, составляют основу успешного лечения этого заболевания на протяжении последних 30 лет, новые методы избирательной терапии нашли применение у пациентов с рецидивирующей и рефракторной формами лимфомы Ходжкина. Обзор основан на самых последних публикациях в престижных международных журналах и представляет интерес для онкогематологов и медицинских онкологов или химиотерапевтов.

Весьма актуален обзор, посвященный диагностике и лечению случайно обнаруженных узлов щитовидной железы, так как широкое распространение УЗИ привело к росту выявления клинически незначимых образований этого органа. В обзоре, к сожалению, нет окончательного ответа на вопросы, связанные с дифференциальной диагностикой клинически незначимых образований, и четких рекомендаций по стратегии ведения этих больных. Тем не менее он представляет интерес, так как, наряду с другими публикациями, которых достаточно много в международных англоязычных онкологических журналах, привлекает внимание к этой серьезной и, увы, практически не обсуждаемой в отечественной онкологической литературе проблеме.

Хочу обратить ваше внимание на обзор, посвященный влиянию чрезмерной массы тела и недостатка физической активности на риск развития рака молочной железы. Эти два фактора приобретают особое значение для профилактики рака, поскольку они повышают риск и других форм рака, как у женщин, так и у мужчин. Ожирение влияет и на эффективность лечения рака молочной железы, а соответственно, и на выживаемость. В статье подробно анализируются молекулярные механизмы, связывающие ожирение с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, опухолевым ангиогенезом и ростом популяции высокозлокачественных опухолевых стволовых клеток, стимулирующих инвазию и метастазирование опухоли. Обсуждаются изменения образа жизни, которые могут повлечь за собой снижение риска развития рака молочной железы и улучшение прогноза и выживаемости больных, страдающих ожирением.

И, наконец, проблеме коммуникации врача и пациента, к которой мы будем возвращаться и в последующих номерах журнала, так как она широко обсуждается онкологами всего мира, но, к сожалению, пока игнорируется в нашей стране, посвящено короткое сообщение «Принятие решения для снижения риска рака молочной железы».

Уважаемые читатели! Уверен, что вы полюбите наш журнал и что он станет самым читаемым онкологическим периодическим изданием нашей страны.

До новых встреч!

Главный редактор – президент Противоракового общества России, член-корреспондент РАН, профессор Д.Г. Заридзе

Журнал находится в свободном доступе на сайте Противоракового общества России – www.PROR.ru

Лимфома Ходжкина: обзор и последние достижения

Сатиш Шанбхаг, MBBS¹; Ричард Ф. Амбиндер, MD, PhD²

¹Доцент отделения медицины и онкологии, Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд; ²руководитель отделения гематологических опухолей, профессор отделения медицины и онкологии, Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin*; 2018;68:116-132 © 2017 American Cancer Society.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественная опухоль лимфоидной ткани, характерным признаком которой является наличие гигантских клеток Рид–Штернберга, обнаруживаемых при микроскопическом исследовании пораженных лимфатических узлов. Диагноз ЛХ обычно устанавливается в возрасте 20–30 лет; типичная клиническая картина обычно представлена наддиафрагмальной лимфаденопатией, часто сопровождается системными В-симптомами. Даже на поздних стадиях ЛХ имеет высокие показатели излечения при использовании комбинированной химиотерапии, лучевой терапии или программы комбинированной химиорадиотерапии. Хотя и режимы химиотерапии с использованием таких препаратов, как доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин, составляют основу лечения ЛХ на протяжении последних 30 лет, риск-адаптированная лечебная тактика позволила снизить интенсивность терапии у пациентов с низким риском, сохранив ее для групп высокого риска. Даже пациенты, не достигшие излечения после терапии первой линии, могут рассчитывать на применение альтернативных цитостатических препаратов, новых конъюгатов антитело-препарат – брентуксимаба ведотина – или высокодозной химиотерапии с ауто- или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Ингибиторы белка программируемой клеточной смерти – 1 (PD-1), ниволумаб и пембролизумаб, продемонстрировали высокие показатели ответа и длительную ремиссию у пациентов с рецидивами и рефрактерной ЛХ. Альтернативные источники донорского материала и подготовка к трансплантации с использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности создали возможности для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток все большему числу пациентов. Дальнейшие исследования должны помочь внедрению новых стратегий в уже существующие линии и схемы терапии с целью повышения показателей излечения от ЛХ и минимизации долговременных токсических эффектов.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, конъюгат антитело-препарат, брентуксимаб ведотин, лимфома Ходжкина, иммунотерапия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ-адаптированная терапия, ингибиторы белка программируемой клеточной смерти – 1 (ингибиторы PD-1).

Введение

Первое описание заболевания, которое позже получило название болезни Ходжкина, относится к 1832 г., когда известный британский патолог Томас Ходжкин представил результаты секции семи пациентов с лимфаденопатией и спленомегалией.¹ Только в конце 1990-х годов понимание природы заболевания как злокачественной опухоли, развивающейся из В-клеток зародышевого центра или на последующих постгерминальных этапах дифференцировки, привело к тому, что предпочтение было отдано названию «лимфома Ходжкина» (ЛХ).² Характерной чертой лимфомы является то, что злокачественные клетки образуют малую часть опухоли и окружены реактивной воспалительной средой, содержащей лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, гистиоциты и плазматические клетки. Эти патогномичные

для ЛХ злокачественные клетки могут быть гигантскими многоядерными или крупными одноядерными и носят общее название клеток Ходжкина и Рид–Штернберга (ХРШ).

По оценкам, ЛХ составляет около 10% всех вновь диагностируемых случаев лимфомы в США (8260 из 80,5 тыс.), остальные случаи составляют неходжкинские лимфомы (НХЛ). Из 21 210 ежегодных смертей от лимфомы примерно 1070 (5%) приходится на ЛХ. Это составляет около 0,5% от всех вновь диагностируемых злокачественных опухолей в США и 0,2% всех смертей от рака. При этом лимфомы являются самыми распространенными злокачественными опухолями, диагностируемыми у подростков в возрасте 15–19 лет. Они составляют примерно 21%, две трети из них приходится на ЛХ.³

Эпидемиология и патогенез

Согласно прогнозам, в 2017 г. 56% всех новых случаев ЛХ будут диагностированы у мужчин.³ Средний возраст на момент постановки диагноза — 39 лет. Чаще всего ЛХ встречается в возрастной группе 20–34 лет, что составляет почти треть всех новых случаев. Показатели заболеваемости практически не различаются у белых и темнокожих американцев (3,1 нового случая на 100 тыс. мужчин), но они почти вдвое ниже у представителей азиатской расы, жителей островов Тихого океана, американских индейцев и коренных жителей Аляски (1,6 случая на 100 тыс. мужчин). Заболеваемость среди латиноамериканцев также несколько ниже, по сравнению с белыми и темнокожими жителями США (2,6 случая на 100 тыс. мужчин). С середины 70-х годов XX в. заболеваемость ЛХ не увеличивается, но смертность устойчиво снижается — с 1,3 случая на 100 тыс. в 1975 г. до 0,3 случая в 2014 г. Независимо от стадии заболевания на момент постановки диагноза, ожидаемая 5-летняя выживаемость больных ЛХ за тот же период выросла с 70 до 85%.⁴

Этиология ЛХ до конца не ясна. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) — это распространенный представитель семейства гаммагерпесвирусов, в основном передающийся через слюну и являющийся возбудителем инфекционного мононуклеоза. ВЭБ-кодированные малые РНК являются некодирующими, в изобилии присутствуют в клетках, латентно инфицированных ВЭБ, и могут быть обнаружены при гибридизации *in situ*. ВЭБ обнаруживается в клетках ХРШ в большинстве биопсий при ЛХ, полученных от больных из развивающихся стран, однако гораздо реже встречается в образцах пациентов из индустриально развитых стран Северной Америки и Европы.^{5,6} Риск развития ВЭБ-положительной ЛХ существенно возрастает после перенесенного инфекционного мононуклеоза: относительный риск (ОР) 4,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,4–4,5. Инкубационный период, по оценкам, составляет 4,1 года (95% ДИ 1,8–8,3). Однако абсолютный риск развития ЛХ после инфекционного мононуклеоза невелик — примерно 1 случай на 1000.⁷ Положительный тест на наличие в плазме ВЭБ-ДНК является независи-

мым предиктором неудачного лечения как при постановке диагноза, так и через 6 мес после начала терапии.⁸

Иммunosupрессия, развивающаяся при целом ряде заболеваний, повышает риск развития ЛХ. Заболеваемость ЛХ значительно выше среди ВИЧ-инфицированных, чем в популяции в целом: стандартизированный показатель (СП) заболеваемости — 14,7. Появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) косвенно способствовало росту заболеваемости ЛХ среди ВИЧ-инфицированных пациентов (СП возрос с 11,7 в 1992–1995 гг. до 17,9 в 2000–2003 гг.).⁹ В большинстве случаев ЛХ является ВЭБ-положительной и может развиваться у пациентов с нормальными показателями CD4, демонстрируя более агрессивный гистологический фенотип. Однако показатели выживаемости при ВИЧ-ассоциированной ЛХ существенно возросли за период, последовавший после внедрения в практику ВААРТ.^{10,11} Кроме того, риск развития ЛХ связан с пересадкой органов, а также с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (ОР 2,7), системная красная волчанка (ОР 5,8) и саркоидоз (ОР 14,1).¹²

Классификация

ЛХ подразделяется на классическую (кЛХ) и нодулярную с лимфоидным преобладанием в зависимости от морфологических и иммуногистохимических особенностей.^{13,14} Более 90% всех случаев ЛХ составляет кЛХ, которая ведет себя как агрессивная опухоль, в то время как ЛХ с лимфоидным преобладанием (ЛПЛХ) в большинстве случаев имеет индолентное течение. В настоящей статье в основном рассматривается кЛХ, которая, в свою очередь, подразделяется на четыре гистологических варианта в зависимости от морфологического строения, количества клеток ХРШ и состава инфильтрата. Злокачественные клетки ХРШ при всех вариантах кЛХ демонстрируют характерную иммунофенотипическую картину: антигены CD15 и CD30 экспрессированы, антиген CD45 отсутствует.

Нодулярный склероз

Классическая ЛХ с нодулярным склерозом является самым распространенным вариантом, который составляет около 70% всех случаев кЛХ в развитых странах и характеризуется наличием злокачественных клеток ХРШ лакунарного типа и склерозирующими изменениями с образованием фиброзных тяжей в воспалительном инфильтрате. Лимфаденопатия средостения наблюдается в 80% случаев, значительно увеличенные лимфатические узлы (>10 см в диаметре) имеют место примерно у половины больных.¹⁵ Связь с ВЭБ выявляется не так часто, и этот вариант кЛХ имеет более благоприятный прогноз, чем другие.¹³

Смешанно-клеточный вариант

Смешанно-клеточный вариант в Соединенных Штатах составляет от 20 до 25% кЛХ, но чаще встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией; этот вариант также более характерен для развивающихся стран. Клетки ХРШ рассеяны

в диффузном воспалительном инфильтрате, содержащем различные типы клеток; склерозирующие фиброзные изменения отсутствуют. При этом варианте гораздо чаще экспрессирован латентный мембранный белок,¹ кодируемый ВЭБ, и транскрипты малых ядерных РНК, чем при нодулярном склерозе.¹⁶

Богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина

Классическая ЛХ, богатая лимфоцитами, составляет всего 5% от всех кЛХ. Биоптаты содержат рассеянные клетки ХРШ на фоне нодулярного или диффузного клеточного окружения, состоящего из мелких лимфоцитов; нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют. У пациентов наблюдается тенденция к периферической лимфаденопатии без массивного вовлечения лимфатических узлов средостения, т. е. картина, обычно характерная для ранних стадий болезни. При использовании современных режимов химиотерапии лечение в абсолютном большинстве случаев является успешным.^{17,18}

Вариант с лимфоидным истощением

Классическая ЛХ, сопровождающаяся лимфоидным истощением, является самым редким вариантом, встречающимся в развитых странах: ее доля составляет менее 1%. В биоптатах наблюдается диффузная инфильтрация клеток ХРШ при отсутствии значительного реактивного воспалительного инфильтрата. Этот вариант с более агрессивным течением, по сравнению с другими вариантами кЛХ, часто встречается вместе с ВИЧ-инфекцией.

В целом, кЛХ с лимфоидным истощением и смешанно-клеточный вариант имеют гораздо худший прогноз, по сравнению с нодулярным склерозом. Наиболее благоприятный прогноз отмечается при кЛХ, богатой лимфоцитами.¹⁹ В дополнение к этой классификации разработаны и другие системы, включающие такие характеристики опухоли, как степень инфильтрации злокачественными клетками, эозинофилия и лимфоцитарное истощение. Они могут иметь прогностическое значение для исхода заболевания, однако редко используются.^{20,21}

Клиническая картина и первичная диагностика

ЛХ чаще всего диагностируется в возрастной группе 20–34 лет (31% всех новых случаев), однако она встречается у лиц всех возрастных групп, от подростков до пожилых людей. Самым распространенным первичным симптомом является безболезненное увеличение лимфатических узлов, сохраняющееся в течение нескольких месяцев. Три самые распространенные локализации включают средостение, левую и правую половины шеи. Увеличение лимфатических узлов в этих анатомических областях наблюдается у 60% пациентов, причем одна локализация не исключает другие. Помимо этого, может наблюдаться увеличение селезеночных, подмышечных, внутрибрюшных, внутригрудных и паховых лимфатических узлов (в порядке уменьшения частоты).²²

Опухоль в области средостения может достигнуть значительных размеров, прежде чем будет поставлен диагноз. Массивное поражение определяется при поперечном диаметре опухоли более 10 см и связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов с ранней стадией заболевания. «В-симптомы» — лихорадка, озноб, ночная потливость, необъяснимая потеря более 10% массы тела — часто отмечаются у пациентов на поздних стадиях болезни или при массивном поражении и имеют прогностическое значение, поэтому они включены в систему стадирования. Тяжелый непрекращающийся зуд при отсутствии видимой кожной патологии, не поддающийся местной и системной терапии, может быть ранним признаком клинически скрытой ЛХ.²³

Воспалительные маркеры, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), часто повышаются и могут служить важными лабораторными показателями ответа организма на заболевание. Кроме того, у пациентов с распространенным заболеванием могут наблюдаться лейкоцитоз/нейтрофилия и анемия, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Эксцизионная биопсия пораженных лимфатических узлов (реже — пораженной ткани вне лимфатического узла или кости) используется для подтверждения диагноза. Иногда используют тонкоигольную пункционную биопсию, однако образец малого размера часто непригоден для постановки диагноза, поскольку в него могут не попасть клетки ХРШ, а морфологическая оценка образца может быть неточной. Хотя иногда с помощью пункционной биопсии можно поставить диагноз, образцы, полученные таким способом, не дают представления о морфологии опухоли, а поскольку злокачественные клетки ЛХ не выявляются методом проточной цитометрии, тонкоигольная биопсия никогда не бывает достаточной для постановки диагноза.

Стадирование лимфомы Ходжкина

Система стадирования ЛХ, разработанная в Анн-Арборе, с последующей модификацией, принятой на конференции в Котсволде, используется с 1989 г., но включает в себя довольно «старомодные» по современным меркам процедуры, такие как биопсия печени, лапаротомия и трепанобиопсия костного мозга, которые используются для первоначального стадирования.²⁴ Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ), обладает чрезвычайно высокими чувствительностью и специфичностью в диагностике ЛХ. Международный семинар в Довиле (Франция) в 2009 г. способствовал достижению консенсуса по установлению простых, воспроизводимых критериев для интерпретации результатов ПЭТ при ЛХ. Разработанная на этом семинаре 5-балльная шкала Довиль создала предпосылки для использования риск-адаптированной терапии, основанной на промежуточных результатах ПЭТ, а позже помогла определить роль ПЭТ/КТ как при начальном стадировании ЛХ, так и на конечных этапах лечения.²⁵ Клас-

Стадирование ЛХ и факторы риска

Стадия	Области поражения
Ограниченная стадия, благоприятный прогноз:	
I	Один лимфатический узел или группа сопредельных лимфатических узлов
II	Две или более группы лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (выше или ниже)
Ограниченная стадия, неблагоприятный прогноз:	
I/ II	Ограниченная стадия с дополнительными факторами риска: ^a <ul style="list-style-type: none"> • >3–4 зон (областей) лимфатических узлов • повышенная СОЭ • пожилой возраст • более одного экстранодулярного региона • В-симптомы
Распространенная стадия:	
II массивное поражение («bulky»)	Единая нодулярная опухоль (конгломерат узлов, в отличие от множественных мелких лимфатических узлов) размером >10 см или более трети диаметра грудной клетки на любом уровне грудных позвонков
III	Лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы, наддиафрагмальные лимфатические узлы с одновременным поражением селезенки
IV	Помимо лимфоидной, поражены нелимфоидные ткани (легкие, печень, костная ткань)
Индексы А и В в дополнение к стадии	Отсутствие или наличие В-симптомов (см. ниже) классифицирует любую стадию как А или В соответственно: <ol style="list-style-type: none"> 1) лихорадка, необъяснимое повышение температуры тела >38 °С 2) ночная потливость: проливной пот 3) потеря массы тела: необъяснимая потеря >10% от обычной массы тела в течение 6 мес, предшествующих диагнозу

Примечание. ^aФакторы риска по-разному определяются разными исследовательскими группами.

сификация, принятая в Лугано в 2014 г., модернизировала стадирование лимфомы и официально признала ПЭТ/КТ с использованием ФДГ стандартом стадирования. Модифицированная терминология Анн-Арбора используется для описания анатомического распространения опухоли, однако выбор терапии зависит от того, является ли поражение ограниченным (I и II стадии, немассивное поражение) или распространенным (III и IV стадии); стадия II с массивным поражением может быть отнесена либо к ограниченному, либо к распространенному заболеванию в зависимости от гистологических характеристик опухоли и других прогностических факторов (см. таблицу).^{26,27} Стадирование и оценка ответа на лечение по классификации Лугано являются новыми и пока используются не везде; в большинстве исследований используется шкала Довиль.

ФДГ ПЭТ/КТ также заменила собой процедуру биопсии костного мозга в диагностике ЛХ. Крупное ретроспективное исследование показало, что ни один пациент с поражением костного мозга не был оценен по данным ПЭТ/КТ как имеющий ограниченную стадию болезни, хотя в нескольких случаях состояние пациентов было переклассифицировано с III стадии по данным ПЭТ/КТ на IV стадию на основании вовлечения в злокачественный процесс костного мозга. Однако это не повлияло на выбор терапии, поскольку лечение распространенной ЛХ проводится вне зависимости от стадии.²⁸

Лечение вновь диагностированной лимфомы Ходжкина

Химиотерапия и лучевая терапия являются основными методами лечения кЛХ, в отличие от некоторых видов индолентных НХЛ, при которых допускается стратегия наблюдения. До появления комбинированной химиотерапии ЛХ считалась неизбежно фатальной злокачественной прогрессирующей опухолью с показателем 5-летней ожидаемой выживаемости <10%.²⁹ Успехи, достигнутые в понимании биологии этого заболевания, а также усовершенствование методов химио- и радиотерапии позволили значительно улучшить выживаемость при всех стадиях кЛХ (рис. 1 и 2). Классическая ЛХ имеет высокие показатели излечения: 5-летняя ожидаемая выживаемость для пациентов, у которых кЛХ была диагностирована в возрасте от 0 до 19 лет, составляет 96,4%, а у тех, кому диагноз был установлен в возрасте от 20 до 64 лет, — 89,8% (данные программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» — SEER, 2007–2013 гг.).⁴

Лучевая терапия использовалась для лечения ЛХ (болезни Ходжкина) с начала XX в. Однако потребовалось несколько десятилетий, чтобы понять особенности распространения патологического процесса и определить необходимые объемы и дозы облучения, что позволило превратить паллиативное лечение этой болезни в потенциально curaбельное. Создание высокоэнергетического линейного ускорителя в Стэнфорде в 50-х годах прошлого века позволило проводить более ограниченное облучение.

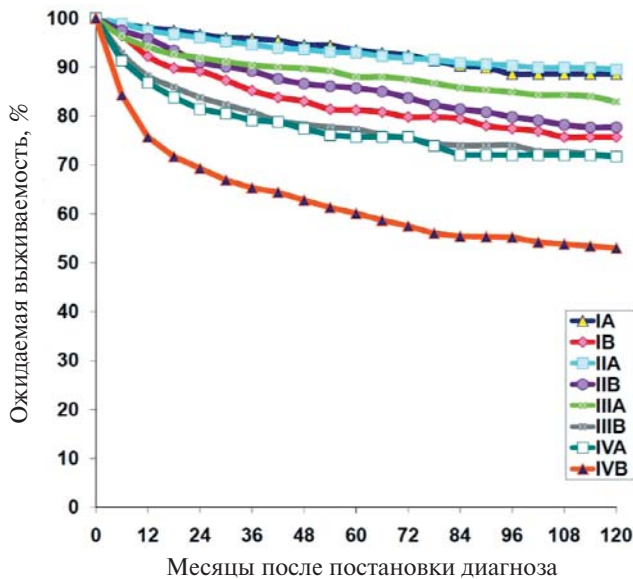


Рис. 1. ЛХ: ожидаемая выживаемость (%) в зависимости от стадии и наличия В-симптомов; возраст >15 лет (SEER, 1988–2001)

В большинстве случаев при кЛХ атипичные клетки распространяются на ближайшие лимфатические узлы. Соответственно пораженные области и участки, прилегающие к ним, могут направленно облучаться, что позволяет излечивать пациентов с начальными, а в некоторых случаях и с поздними стадиями болезни.^{31,32} Облучение только лимфатических узлов зон поражения (involved node radiotherapy – INRT) было заменено облучением расширенными полями (involved site radiotherapy – ISRT), при которых в зону облучения включаются смежные регионы. Мантиевидное поле (включающее шейные, подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон, лимфатические узлы средостения и корней легких), а также с перевернутым Y-образным полем, охватывающим лимфатические узлы брюшной полости и селезенку, вместе формируют объем тотального облучения всех групп лимфатических узлов (total nodal irradiation). Результаты Стэнфордского исследования продемонстрировали 80% длительную выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получавших тотальное облучение лимфоидной ткани. Однако этот метод связан с высоким риском развития поздних радиационно-индуцированных повреждений здоровых тканей.^{33,34} В эпоху 3D-конформной ПЭТ-адаптированной радиотерапии были разработаны концепции ISRT и INRT, ограничивающие объем лучевой терапии до зон поражения и пораженных лимфатических узлов.

Ранние клинические исследования, в которых изучались схемы монокимиотерапии цитотоксическими препаратами, такими как мехлорэтамин, хлорамбуцил и циклофосфамид, продемонстрировали удовлетворительные показатели ответа на лечение (50%). Однако ни один из этих ответов не был достаточно продолжительным, несмотря на длительные курсы поддерживающей химиотерапии.²⁹

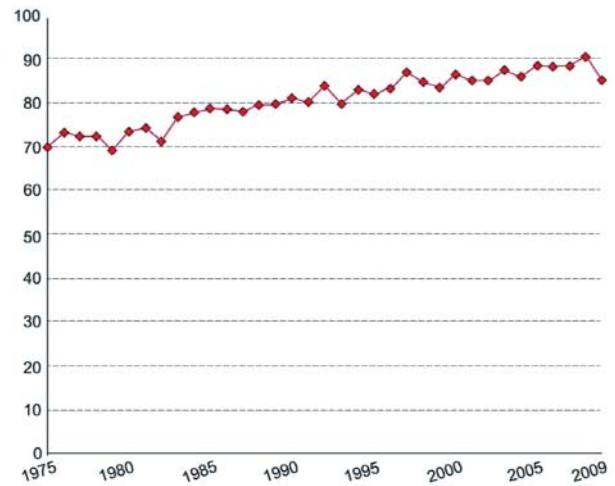


Рис. 2. Пятилетняя ожидаемая выживаемость (%) пациентов с ЛХ по годам постановки диагноза (1975–2013)⁴

Открытие новых препаратов, таких как алкалоиды барвинка розового (*vinca alkaloids*) и прокарбазин, привело к внедрению комбинированной химиотерапии. Комбинированная химиотерапия азотистым ипритом (мехлорэтамином), винкристином, прокарбазином и преднизолоном (МОРП) была разработана в Национальном институте рака (NCI, США) группой Винсента Девида (Vincent Devita); 6-месячная курсовая терапия МОРП привела к полной ремиссии у 81% пациентов с вновь диагностированной кЛХ. Это достижение изменило всю парадигму лечения. Теперь вместо длительной терапии лечение стали проводить до определенной конечной точки, поскольку почти у половины пациентов, у которых был достигнут полный ответ, рецидивов не наблюдалось спустя 4 года после его окончания.³⁵

Режим МОРП оказался более эффективным, чем лучевая терапия с расширенными полями, у пациентов с IB, IIA и IIB или IIIA стадиями кЛХ. Хотя частота полных ремиссий была сходной в обеих группах (96%), рецидивы реже развивались после применения МОРП (13% vs 35%). Прогнозируемая 10-летняя безрецидивная выживаемость пациентов, включенных в группу лучевой терапии, составила 60% по сравнению с 86% ($p=0,009$) в группе, получавшей МОРП.³⁶

Одновременно с разработкой режима МОРП в NCI (США), в Итальянском национальном институте рака группа под руководством Джанни Боннадонна (Gianni Bonnadonna) разработала схему комбинированной химиотерапии с использованием новых противоопухолевых препаратов: доксорубицина (Adriamycin), блеомицина, винбластин и дакарбазина (ABVD), основанный на их индивидуальной противоопухолевой активности и относительно невысокой токсичности. При сравнении оба режима (МОРП и ABVD) продемонстрировали сходные ре-

зультаты: показатели полной ремиссии у больных с генерализованной стадией кЛХ после 6 курсов любой из схем составили примерно 75%.³⁷ Несмотря на различные профили химиочувствительности к этим режимам, чередование курсов МОРП и АВВД на протяжении 12 мес не показало улучшения выживаемости по сравнению с использованием каждого режима отдельно в течение 6–8 мес. В крупном мультицентровом исследовании у пациентов с распространенными стадиями кЛХ полный ответ составил 67% для МОРП, 82% для АВВД и 83% для МОРП-АВВД ($p=0,006$ при сравнении между МОРП и двумя другими режимами).

Общая выживаемость (ОВ) через 5 лет после лечения составила 66% для МОРП, 73% для АВВД и 75% для МОРП-АВВД ($p=0,28$ при сравнении между МОРП и режимами с использованием доксорубина).³⁸ Эти результаты, продемонстрировавшие улучшение ОВ, но не показавшие преимуществы схемы АВВД над МОРП в отношении ОВ, не изменились после 14-летнего периода последующего наблюдения.³⁹ Благодаря более низкой токсичности по сравнению с МОРП (меньшая супрессия костного мозга, сниженная миелотоксичность и минимальное воздействие на репродуктивную функцию), режим АВВД де факто стал стандартом химиотерапии, используемой в США для лечения кЛХ.

Ранние стадии классической лимфомы Ходжкина

Пациенты с ранними стадиями кЛХ имеют благоприятный прогноз и очень высокие показатели излечения — >90%. Предшествующие исследования показали, что риск смерти таких пациентов от долговременных осложнений лечения выше, чем риск смерти от самого заболевания. Поэтому цель последних исследований заключалась в минимизации отсроченных последствий химио- и радиотерапии. Высокие дозы и значительные объемы облучения связаны с отдаленной сердечно-легочной токсичностью и повышенным риском развития рака молочной железы у женщин. Комбинированное лечение (сочетание химиотерапии с лучевой терапией) позволяет снизить дозы радиотерапии и даже заменить ее комбинированной химиотерапией с сохранением эффективности лечения при минимизации его токсичности.

В ранних исследованиях в комбинированном химиолучевом лечении больных ЛХ использовался режим МОРП. Комбинация химио- и радиотерапии демонстрировала значительное снижение процента неудач лечения. Это было доказано в датском исследовании (1982) при сравнении результатов лечения больных ранними стадиями ЛХ с поражением лимфатических узлов выше диафрагмы — тотального облучения всех групп узлов и комбинации 6 курсов полихимиотерапии по схеме МОРП с последующей лучевой терапией мантиевидными полями.⁴⁰

В совместном исследовании Европейской организации по изучению и лечению рака и Группы по изучению лимфом у взрослых (EORTC/GELA) H8-F с участием 1500 пациентов сравнивались две группы больных. В пер-

вой проводилось три курса по схеме МОРП в сочетании с доксорубицином, блеомицином и винбластином (ABV) плюс облучение зон исходного поражения (involved-field radiotherapy — IFRT), во второй — только субтотальное облучение лимфатических узлов. В этом исследовании 5-летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival) была значительно выше в группе комбинированного лечения (химиорadiотерапии) — 98% по сравнению с 74% в группе только лучевой терапии. По оценкам, 10-летняя ОВ составила 97 и 92% соответственно ($p=0,001$), что позволило принять химиорadiотерапию в качестве стандарта лечения ранних стадий кЛХ у пациентов с благоприятным прогнозом.⁴¹

В немецком исследовании HD10 изучалась возможность дальнейшего снижения частоты побочных эффектов лечения у пациентов с благоприятным прогнозом. В этом исследовании сравнивались 4 группы, получавшие комбинированную химиотерапию двух различных режимов интенсивности с последующим облучением зон исходного поражения в дозах 20 и 30 Гр. В исследовании участвовали 1370 пациентов с вновь диагностированной кЛХ на ранних стадиях, имевших благоприятный прогноз. Они были распределены в группы, получавшие 2 или 4 курса по схеме АВВД с последующим облучением зон исходного поражения в суммарных дозах 20 или 30 Гр. Значительных различий в исходах лечения и ОВ в четырех группах не отмечено. Однако неблагоприятные побочные эффекты и острые токсические реакции чаще наблюдались у пациентов из группы 4 курсов АВВД с суммарной дозой облучения 30 Гр. Таким образом, два курса АВВД и облучение лимфатических узлов зон исходного поражения в суммарной дозе 20 Гр являются оптимальным вариантом химиорadiотерапии при ранних стадиях кЛХ у пациентов с благоприятным прогнозом.⁴² Попытки дальнейшей деэскалации химиотерапии путем исключения дакарбазина и/или блеомицина не принесли результатов. Исследование HD10 показало, что дакарбазин не может быть исключен из режима АВВД без значительного снижения эффективности терапии, а отмена блеомицина не удовлетворяет установленным требованиям по соблюдению принципа не меньшей эффективности (noninferiority margin)⁴³.

В исследовании HD.6, проведенном Группой по клиническим исследованиям Национального института рака Канады (NCIC CTG), сравнивался эффект курсового лечения по схеме АВВД (4–6 курсов) и только субтотального облучения лимфатических узлов у пациентов с ранними стадиями кЛХ. В группе пациентов с благоприятным прогнозом оба варианта лечения продемонстрировали отсутствие прогрессирования заболевания и одинаковую ОВ (98%) через 12 лет после лечения.⁴⁴ Таким образом, отказ от облучения возможен у пациентов с ранними стадиями кЛХ с благоприятным прогнозом и локализацией опухоли в областях, облучение которых может привести к серьезным поздним лучевым повреждениям, например области молочной железы или сердца.

Современный подход к лечению ранних стадий кЛХ заключается в попытке использовать результаты промежуточной ПЭТ для идентификации пациентов, которые могли бы избежать лучевой терапии после короткого курса по схеме ABVD. В исследовании EORTC H10 изучалась возможность отказа от облучения пораженных лимфатических узлов и проведения только химиотерапии. Этот подход сравнивался с использованием комбинированного метода (химиорадиотерапии) у пациентов с отрицательными результатами ПЭТ после двух курсов ABVD. Однако исследование было прекращено досрочно из-за высокой частоты прогрессирования заболевания в группе получавших только химиотерапию.⁴⁵ В исследовании RAPID пациенты с отрицательными результатами ПЭТ после проведения трех курсов ABVD были распределены либо в группу консолидирующей лучевой терапии с облучением зон исходного поражения, либо в группу, не получившую дальнейшего лечения. В этом исследовании была предпринята попытка продемонстрировать различие в показателях 3-летней ВБП в двух группах, составляющее <7%. Однако это не удалось: разница абсолютного риска составила 3,8 процентных пункта (95% ДИ 8,8–1,3).⁴⁶ В группе ABVD 3-летняя ВБП составила 90,8%. Следовательно, вклад лучевой терапии был хотя и небольшим, но статистически значимым для пациентов с отрицательными результатами ПЭТ. Таким образом, оптимальная терапия в группе пациентов с благоприятным прогнозом должна быть индивидуализированной, с учетом возраста, пола и сопутствующих заболеваний.

Ранняя стадия классической лимфомы Ходжкина с неблагоприятными прогностическими факторами

Критерии определения неблагоприятных прогностических факторов риска в разных странах мира различаются, что, естественно, затрудняет сравнение полученных результатов. Тем не менее все исследовательские группы включают в список неблагоприятных факторов такие показатели, как повышенная СОЭ, наличие В-симптомов, вовлечение в злокачественный процесс множественных групп лимфатических узлов и значительный объем опухоли (см. таблицу). Кроме того, в качестве неблагоприятного прогностического фактора EORTC рассматривает возраст 50 лет и старше, а немецкая Группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) классифицирует любое экстранодальное распространение опухоли как дополнительный фактор риска.

Исследование EORTC-GELA H8-U продемонстрировало одинаковую 5-летнюю бессобытийную выживаемость и 10-летнюю ОВ при трех вариантах лечения с использованием комбинированной терапии различной интенсивности. Четыре курса химиотерапии MOPP-ABV и радиотерапии с облучением только лимфатических узлов зон исходного поражения были эквивалентны 6 курсам химиотерапии в сочетании с субтотальной лучевой терапией лимфатических узлов.⁴¹ Более короткий и менее токсичный режим (4 курса химиотерапии с облучением зон

исходного поражения) с тех пор был принят в качестве стандарта лечения кЛХ у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами.

Немецкая Группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) провела исследование HD11 с дизайном 2x2, в котором сравнивались 4 курса по схеме ABVD и более интенсивный режим (блеомицин, эпопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизон – BEACOPP) в сочетании с облучением только исходных зон поражения в суммарных дозах 20 и 30 Гр. Режим BEACOPP не улучшил клинические исходы по сравнению с ABVD, но исследование помогло оценить эффективность облучения в суммарной дозе 30 Гр. Она была более эффективной, чем 20 Гр, при использовании лучевой терапии в комбинации с ABVD у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами.⁴⁷ Дальнейшая интенсификация режимов химиотерапии с использованием двух курсов по схеме BEACOPP (исследование HD14) способствовала увеличению 5-летней ВБП на 6,2% по сравнению с комбинированной терапией, состоящей из 4 курсов ABVD, но такой подход сопровождался большим количеством острых токсических реакций и не показал различий в ОВ.⁴⁸

Варианты лечения без использования лучевой терапии изучены в меньшей степени, однако очевидно, что они могут использоваться у пациентов с ранней стадией заболевания без массивного поражения. В исследовании HD.6, проведенном Группой по клиническим исследованиям Национального института рака Канады (NCIC CTG) и Восточной кооперативной онкологической группой, сравнивались следующие варианты терапии: 4 и 6 курсов по схеме ABVD (в зависимости от быстроты ответа) и 2 курса ABVD плюс лучевая терапия зон исходного поражения и сопредельных лимфатических узлов (extended-field radiotherapy – EFRT). Среди пациентов с кЛХ с немассивным поражением и неблагоприятными прогностическими факторами 12-летняя выживаемость была выше в группе, где использовалась только химиотерапия (94% vs 87%; ОР 0,05; p=0,04) несмотря на более низкие показатели 12-летней ВБП (87% vs 92%; ОР 1,91; p=0,05). Более низкая ОВ в группе пациентов, которым проводилась химиорадиотерапия, несмотря на более высокие показатели излечения, была обусловлена большим числом смертельных исходов, связанных с лечением.⁴⁴

Следует отметить, что в исследованиях, посвященных лечению больных с ранними стадиями кЛХ и неблагоприятными факторами риска, подобные HD.6, использовались старые технологии лучевой терапии, большие объемы облучения вместо современных методов прецизионной лучевой терапии, которые значительно ограничивают воздействие радиации на соседние здоровые ткани (основную причину долгосрочных токсических эффектов). У отдельных пациентов с немассивным поражением отмена лучевой терапии, вероятно, приводит к некоторой потере эффективности лечения, однако она может существенно снизить отдаленные токсические реакции.

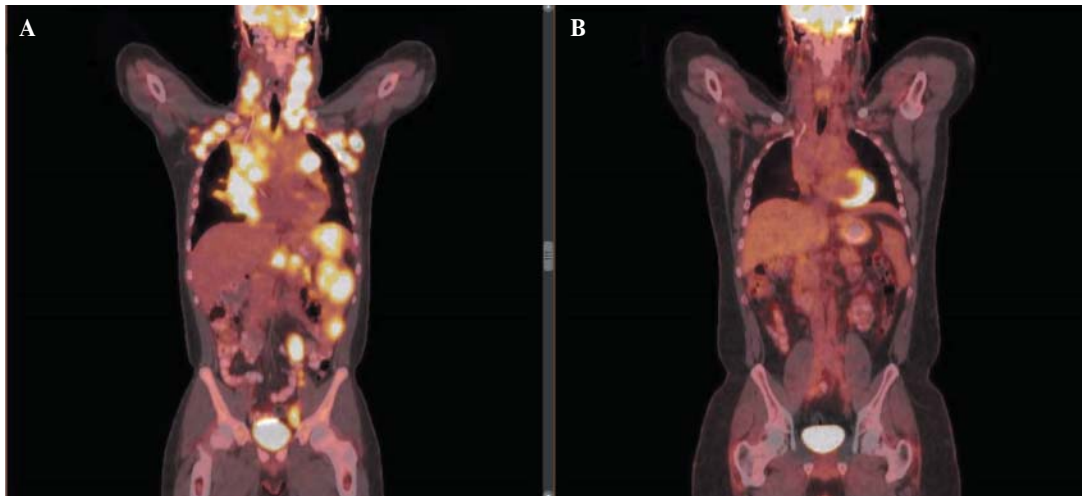


Рис. 3. ПЭТ/КТ у пациента с IV стадией ЛХ. А – до начала лечения определяется массивное поражение в области средостения, шеи, подмышечных и внутрибрюшных лимфатических узлов, селезенки; В – после 6 мес химиотерапии: признаки полной метаболической ремиссии и отсутствие признаков аденопатии

Поздние стадии классической лимфомы Ходжкина

На поздних стадиях для лечения кЛХ используется в основном комбинированная химиотерапия. Эволюция современных режимов цитотоксической комбинированной химиотерапии описана во введении к этому разделу и представляет схему ABVD в качестве основного режима для лечения поздних стадий кЛХ (рис. 3).

Группа из Стэнфордского университета разработала новый комбинированный подход – режим терапии Stanford V, при котором используются уменьшенные дозы доксорубина и блеомицина (с целью минимизации сердечно-сосудистой и легочной токсичности), применяемые в течение более короткого периода – 12 нед. Однако такой подход требует дополнительного облучения опухолей размером >5 см, а также селезенки (при значительном поражении). Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали практически одинаковые результаты ответа (response rate) по ВБП и ОВ при сравнении режимов лечения Stanford V и ABVD.^{49,50} Однако Stanford V остается схемой терапии кЛХ, при которой ограничение длительности химиотерапии или уменьшение доз антрациклина/блеомицина компенсирует потенциальную дополнительную токсичность, связанную с облучением.

Немецкая Группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) впервые применила сочетание 7 препаратов – усиленную комбинацию схемы BEACOPP (еBEACOPP) – в попытке усовершенствовать ABVD. Результаты многочисленных исследований, в которых изучались и сравнивались еBEACOPP и ABVD, в большинстве случаев продемонстрировали улучшение ответа и увеличение показателей ВБП, но без существенного влияния на ОВ.^{51,52}

В итальянском исследовании, сравнивавшем еBEACOPP и ABVD (с использованием «терапии спасения» в случае неудачного исхода лечения), 7-летняя выживаемость до первого рецидива составила 85% в группе, по-

лучавшей еBEACOPP, по сравнению с 73% в группе ABVD ($p=0,004$). Тяжелые токсические эффекты гораздо реже встречались в группе ABVD, по сравнению с группой еBEACOPP (43% vs 81% – гематологические токсические реакции; $p<0,001$, и 7% vs 19% – негематологические токсические реакции, в том числе тяжелые инфекции и мукозиты; $p=0,001$). Общая выживаемость не различалась в обеих группах благодаря эффективной «терапии спасения» второй линии, включающей ифосфамид-содержащие режимы в качестве реиндукционной терапии и высокие дозы кармустина, этопозида, цитарабина и мелфалана (BEAM) в качестве консолидирующей терапии. При использовании схемы еBEACOPP 7 из 8 пациентов подвергаются необоснованно высокому риску токсических реакций, поскольку необходимый ответ на терапию у этих пациентов может быть получен при использовании режима ABVD.⁵³

Недавно обновленный метаанализ Кокрановской группы (2017) включает в себя пять крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалась эффективность схем еBEACOPP и ABVD у пациентов с ранними стадиями кЛХ и неблагоприятными прогностическими факторами, а также у пациентов с поздними стадиями кЛХ. Было продемонстрировано значительное улучшение ВБП (ОР 0,54; 95% ДИ 0,45–0,64) и небольшое, но статистически значимое ОВ (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,97).⁵⁴ Однако цена таких показателей – это высокая токсичность. Особую озабоченность вызывают демографические последствия такого лечения для пациентов репродуктивного возраста: лечение по схеме еBEACOPP приводит к бесплодию у 50% женщин и к азооспермии у 90% мужчин.^{55,56} Как следствие, еBEACOPP ограниченно используется за пределами Германии, а в США для лечения поздних стадий кЛХ наиболее часто применяется режим ABVD.

Стратегия лечения поздних стадий кЛХ изменилась: на смену высоким дозам и высокой интенсивности лечения

пришел адаптивный подход, т. е. подход к лечению с учетом возможных рисков. А. Gallamini и соавт. продемонстрировали, что промежуточные результаты ФДГ ПЭТ/КТ после двух курсов химиотерапии имели высокую прогностическую ценность. У пациентов с положительными результатами ПЭТ/КТ ВБП через 2 года после лечения составляла всего 12,8%, в то время как у пациентов с полным ответом ВБП на этот срок достигала 95%.⁵⁷ Эти данные привели к деэскалации терапии у пациентов с отрицательными промежуточными результатами ПЭТ и к интенсификации лечения у пациентов с положительными результатами ПЭТ.

Исследование RATHL (Риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина) включало 1200 пациентов с поздними стадиями КЛХ, каждый из которых получил по два курса АВВД с последующим промежуточным ПЭТ-сканированием. Пациенты с отрицательными результатами ПЭТ (84% участников) были рандомизированы в группу, в которой продолжалось лечение по схеме АВВД, или в группу, где с третьего по шестой курс из терапии исключался блеомицин (группа АВД). Трехлетние ВБП (85%) и ОВ (97%) были идентичны в обеих группах, однако у пациентов из группы АВД реже наблюдались фебрильная нейтропения и легочная токсичность.

В отличие от них, пациенты с положительными результатами ПЭТ получали более интенсивный режим ВЕАСОРР, и у большинства из них (74,4%) при последующем ПЭТ-сканировании были отмечены отрицательные результаты. У пациентов в группе высокого риска 3-летняя ВБП составляла 67,5%, что было значительно выше, чем в предыдущих исследованиях, когда после промежуточного положительного результата ПЭТ была продолжена терапия по схеме АВВД. Такой подход позволяет избавить пациентов с хорошим прогнозом от дополнительных токсических эффектов, связанных с лечением. Интенсивные режимы терапии следует использовать только у тех больных, которым они могут принести реальную пользу.⁵⁸

В целом, 32,1% пациентов на момент их включения в исследование имели массивное опухолевое поражение, но этот факт не имел прогностического значения у пациентов с отрицательными результатами промежуточного ПЭТ-сканирования. Только 6,5% пациентов в ходе данного исследования получили консолидационное облучение очагов болезни, что доказывает обоснованность отказа от радиотерапии при отрицательных результатах промежуточного ПЭТ-сканирования.

Лечение рецидивов и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина

У большинства пациентов с КЛХ излечение наступает после проведения терапии первой линии. Однако у значительного числа больных (особенно с поздними стадиями КЛХ) либо возникают рецидивы, либо первичная опухоль оказывается рефрактерной, даже несмотря на эффективность комбинированных методов лечения и широкое внедрение адаптивной терапии.^{53,58} Пациенты с первичной

рефрактерной опухолью (т. е. те, у кого не достигнута ремиссия к окончанию лечения) и пациенты, у которых рецидивы развиваются менее чем через год после первого курса лечения, имеют наихудший прогноз в этой группе.⁵⁹

«Терапия спасения» (высокодозная комбинированная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — ауто-ТГСК) у тех пациентов, которые отреагировали на лечение, привела к наилучшим долгосрочным результатам и, вероятно, может стать курабельной примерно для 50% больных с рецидивами и рефрактерной КЛХ. В ретроспективном анализе, включавшем 141 пациента с рецидивами и рефрактерной КЛХ, которым была проведена ауто-ТГСК, при медиане наблюдения 6,3 года (от 1 года до 20 лет) предполагаемая ВБП через 5 и 10 лет составила 48% (95% ДИ 39–57%) и 45% (95% ДИ 36–54%) соответственно, а ОВ — 53% (95% ДИ 44–62%) и 47% (95% ДИ 37–57%) соответственно.⁶⁰

В двух рандомизированных исследованиях продемонстрирована большая эффективность высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК по сравнению с использованием только химиотерапии. Британская группа по изучению лимфомы при рецидивах ЛХ сравнивала результаты высокодозной химиотерапии (ВЕАМ) с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга и тех же противоопухолевых препаратов в более низких дозах (мини-ВЕАМ), после которых трансплантация костного мозга не требовалась.⁶¹ ВБП была значительно лучше при использовании ВЕАМ с аутологичной трансплантацией костного мозга ($p=0,005$). В аналогичном исследовании, проведенном GHSB, «терапия спасения» начиналась двумя циклами дексаметазона плюс ВЕАМ (Dexa-ВЕАМ), затем проводились либо два дополнительных курса Dexa-ВЕАМ, либо высокодозная ВЕАМ с ауто-ТГСК. Среди пациентов, чувствительных к химиотерапии (у которых наблюдался полный или частичный ответ), рецидивы спустя 3 года отсутствовали гораздо чаще при использовании ВЕАМ-ауто-ТГСК (55%), чем при применении Dexa-ВЕАМ (34%; $p=0,0019$).⁶² В Кокрановском обзоре 2013 г. отмечалось значительное улучшение ВБП при добавлении ауто-ТГСК к стандартному режиму химиотерапии. Однако улучшение ОВ при этом было незначительным.⁶³

Другие схемы «терапии спасения» больше подходят для амбулаторного лечения благодаря более низкому уровню токсичности и включают препараты, которые не используются в первой линии терапии, например ифосфамид в схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид) или гемцитабин в схеме GDP (гемцитабин, дексаметазон и цисплатин).^{64,65}

Пациенты с рецидивами КЛХ, не реагирующие на «химиотерапию спасения» (резистентные к химиотерапии), имеют значительно худший прогноз и должны рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов для лечения с применением новых схем, включающих, например, конъюгаты антитело-препарат или иммунотерапии.

Конъюгаты антитело-препарат

Характерной чертой кЛХ является универсальная экспрессия рецепторов CD30 на клетках ХРШ. Моноклональные антитела, такие как анти-CD20 антитело ритуксимаб, сыграли важную роль в увеличении доли излечившихся пациентов с НХЛ. Оснащение антител мощными токсическими агентами, способными избирательно проникать внутрь клеток, позволяет обеспечить направленную доставку необходимых доз цитотоксических препаратов, что невозможно при системной терапии. Brentuximab vedotin (BV) представляет собой конъюгат антитело-препарат, содержащий мощное антимитотическое средство монометилауристин Е, связанное с анти-CD30 моноклональным антителом посредством расщепляемого дипептидного линкера. Линкер подвергается протеолизу в лизосомах внутри CD30-положительной клетки, при этом высвобождается свободный монометилауристин Е. Внутриклеточная концентрация препарата остается высокой длительное время, однако высвобождаемое количество препарата также оказывается достаточным для того, чтобы оказать воздействие на окружающие CD30-отрицательные клетки.⁶⁶

В ключевой II фазе клинических исследований у пациентов с рецидивами и рефрактерной кЛХ после неудачной ауто-ТГСК при использовании BV общий ответ составил 75%, при этом полный ответ наблюдался у 34% больных. За 5-летний период последующего наблюдения ОВ составила 41%, а ВБП – 22%. Пациенты, у которых был достигнут полный ответ на BV (n=34), имели лучшие показатели ОВ и ВБП – 64% (95% ДИ 48–80%) и 52% (95% ДИ 34–69%) соответственно. Из 34 пациентов с полным ответом шести была выполнена с целью консолидации аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Показатели 5-летней ВБП и ОВ у них составили 67 и 83% соответственно. Остальные 28 пациентов с полным ответом, которым трансплантация не выполнялась, имели показатели 5-летней ВБП и ОВ 48% (95% ДИ 28–68%) и 60% (95% ДИ 41–78%) соответственно. В целом, у 9% из всех участников исследования полный ответ, достигнутый после лечения BV (препарат вводился посредством внутривенной инфузии раз в 3 нед; всего до 16 курсов) оказался устойчивым без какой-либо дальнейшей противоопухолевой терапии. Это подтвердило, что даже ограниченный курс BV может привести к излечению, в том числе у пациентов с рецидивами и рефрактерной кЛХ, которая трудно поддается лечению.⁶⁷ Для пожилых и пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда и ауто-ТГСК выполнить невозможно, BV может стать эффективным и хорошо переносимым альтернативным вариантом лечения.

Нейропатия является основным негематологическим осложнением BV, требующим снижения дозы препарата или временной его отмены. У большинства пациентов наблюдается исчезновение или смягчение симптомов через год после завершения терапии; этот процесс может занять несколько месяцев.⁶⁷

Почти у половины пациентов с рецидивами кЛХ после проведенной терапии первой линии можно добиться излечения с помощью «химиотерапии спасения» и ауто-ТГСК. Однако пациенты с первичной рефрактерной кЛХ (не достигшие ремиссии) и пациенты с ранними рецидивами после завершения терапии первой линии имеют гораздо худший прогноз. Целью исследования AETHERA было установить, может ли ранняя консолидирующая терапия BV после выполнения ауто-ТГСК предотвратить развитие рецидивов. Пациенты с неблагоприятным прогнозом и рецидивами или первичной рефрактерной кЛХ после ауто-ТГСК были случайным образом распределены в группы, получавшие 16 курсов либо BV, либо плацебо. Медиана ВБП была существенно выше у пациентов, получавших BV (42,9 мес), по сравнению с пациентами из группы плацебо (24,1 мес; ОР 0,57; 95% ДИ 0,40–0,81).⁶⁸ ОВ не различалась в обеих группах. Этот результат, вероятно, является неточным, поскольку 85% пациентов из группы плацебо получали BV после прогрессирования заболевания. В обеих группах показатели трехлетней ОВ превышали 80%, что говорит в пользу BV как в качестве консолидирующей терапии, так и в качестве «терапии спасения» у пациентов с высоким риском развития рецидивов после ауто-ТГСК.

В настоящее время изучается возможность использования BV на ранних линиях терапии кЛХ. Исследование I фазы, включающее пациентов с поздними стадиями кЛХ, которые получали терапию первой линии или терапию BV в сочетании со стандартным (ABVD) либо модифицированным (AVD) режимом химиотерапии, продемонстрировало неприемлемо высокую легочную токсичность (44%) в группе BV+ABVD. При этом показатели легочной токсичности были гораздо выше по сравнению с предыдущим опытом использования ABVD. Таким образом, можно предположить, что BV усиливает токсическое влияние блеомицина на легкие и, следовательно, эти два препарата нельзя использовать в такой комбинации.⁶⁹ BV в сочетании с AVD хорошо переносилась, не имела неожиданных побочных эффектов и не вызывала повреждения легких, что делает ее перспективной в качестве ранней линии терапии, особенно у пациентов с легочными заболеваниями. Исследование терапии первой линии у пациентов с поздними стадиями кЛХ, в котором сравниваются режимы BV+AVD и ABVD, закончено, и его результаты скоро будут опубликованы.

Иммунотерапия

Эффективность комбинированной химиотерапии кЛХ очевидна, однако для пациентов с рецидивами и рефрактерной кЛХ иммунотерапия кардинальным образом изменила исходы и прогноз заболевания. Классическая ЛХ – уникальная опухоль, поскольку она состоит из небольшой популяции злокачественных клеток (клетки ХРШ) в море нефункциональных, реактивных иммунных элементов (лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и т. д.), составляющих основной объем опухоли.

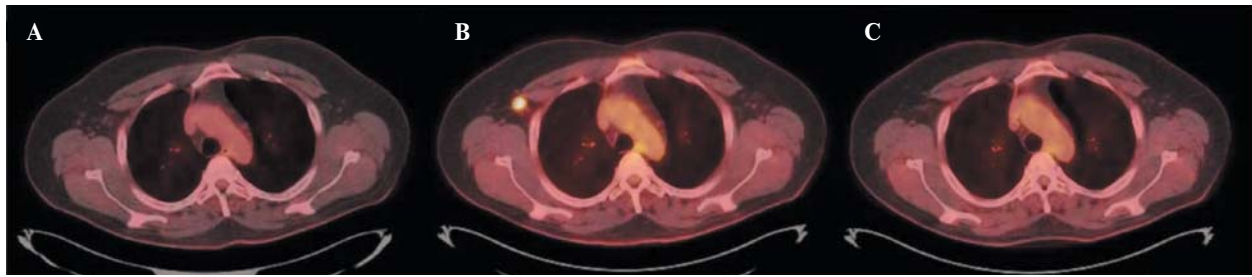


Рис. 4. Результаты ПЭТ/КТ в динамике. А – картина псевдопрогрессирования у пациентов с рецидивом кЛХ на фоне иммунотерапии; В – картина полной ремиссии через 6 мес после начала иммунотерапии; С – картина аденопатии (1,8 см) через 3 мес на фоне продолжающегося лечения при повторном ПЭТ/КТ

Неопластические клетки ХРШ секретируют различные цитокины и хемокины для того, чтобы манипулировать своим микроокружением и избегать атак иммунной системы.⁷⁰ Один из путей, нарушающих функционирование Т-клеток и позволяющих опухоли стать невидимой для иммунных клеток, – это сигнальная система, включающая PD-1 и PD-1-лиганд (PD-L1). Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности лиганд PD-1, который, связываясь с рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток, подавляет их активацию и пролиферацию.

Экспрессия белка PD-1 существенно повышена в Т-клетках, образующих опухолевый инфильтрат кЛХ, а экспрессия PD-L1 – в злокачественных клетках ХРШ.⁷¹ ВЭБ также вызывает экспрессию PD-L1 в клетках кЛХ.⁷² В большинстве биоптатов при кЛХ отмечаются изменения в хромосоме 9p24.1 (56% – дополнительные копии, 5% – полисомия и 36% – амплификация), которые приводят к гиперэкспрессии лигандов PD-1 и способствуют их индукции через Янус-киназные проводники сигналов и активаторы транскрипции.⁷³ Все эти факторы делают PD-1/PD-L1 перспективным объектом таргетной терапии с блокированием иммунных контрольных точек.

В группе пациентов с кЛХ, уже получавших лечение (78% из которых имели рецидивы после ауто-ТГСК и 78% – после терапии BV), объективный ответ на новое PD-1-антитело, ниволюмаб, наблюдался у 87% пациентов, включая 17% с полной ремиссией. Ответ был длительным, показатель ВБП через 24 нед составил 86%.⁷⁴ В аналогичной группе пациентов с кЛХ, ранее получавших интенсивное лечение, ниволюмаб продемонстрировал объективный ответ у 53 из 80 (66,3%; 95% ДИ 54,8–76,4%). Препарат не только эффективно уменьшал размеры опухоли, но и хорошо переносился. Наиболее частые побочные эффекты включали утомляемость, реакции на инфузии и сыпь.⁷⁵

Пембролизумаб, ингибитор PD-1, изучался в крупном исследовании, включавшем 210 взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерной кЛХ после ауто-ТГСК (n=129) и/или после лечения BV (n=175), которые до этого получили в среднем 4 курса предшествующей системной терапии. Общий ответ составил 69% (95% ДИ 62–75%), частичный ответ – 47%, а полный – 22%. Медиана длительности ответа составила 11,1 мес.⁷⁶

Ингибирование иммунных контрольных точек не вызывает токсических эффектов традиционной цитотоксической терапии – тошноты, рвоты, выпадения волос и т. д. Однако существует риск некоторых побочных аутоиммунных реакций. Эти реакции связаны с гиперактивным Т-клеточным ответом и приводят к повышению уровней цитокинов, выделяемых CD4 Т-хелперами, или повышенной миграции цитолитических CD8 Т-клеток в здоровые ткани.⁷⁷ Кожная сыпь является наиболее распространенным иммуноопосредованным побочным эффектом ингибиторов иммунных контрольных точек и чаще всего бывает макулопапулезной. Отмечались также более серьезные побочные реакции, такие как синдром Свита, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Пневмонит встречался у 5% пациентов, получавших лечение ингибиторами PD-1 при раке легкого. Данные о пациентах с кЛХ отсутствуют.⁷⁹ Кроме того, были отмечены случаи скоротечного миокардита при использовании комбинированной блокады иммунных контрольных точек и обоих ингибиторов PD-1, описанных выше.^{80–83} Часто сообщалось о таких побочных реакциях, как диарея/колит, эндокринные токсические реакции (гипофизит, гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность).⁸⁴ При появлении клинически значимых побочных реакций анти-PD-1-терапия обычно приостанавливается; в тяжелых случаях может потребоваться назначение иммуносупрессоров.

При использовании ингибиторов иммунных контрольных точек данные визуализационных исследований во время лечения могут свидетельствовать о прогрессировании болезни, несмотря на очевидную клиническую пользу. Иммуноопосредованное транзиторное обострение болезни (tumor flare), или псевдопрогрессирование, может привести к раннему прекращению лечения. Для решения этой проблемы, связанной с иммуномодулирующей терапией лимфомы, были разработаны модифицированные критерии ответа, включающие не окончательный ответ, идентифицирующий поражение как сомнительное, пока последующей визуализацией не установлено, являются ли они случаем «псевдопрогрессирования» или реального прогрессирования болезни (рис. 4).⁸⁵

Алло-ТГСК может быть эффективной при рецидивах и рефрактерной кЛХ, но частота рецидивов остается на

уровне 40%, даже при использовании альтернативных донорских источников, например при HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) гаплоидентичной трансплантации.⁸⁶ Ранние исследования по использованию ниволумаба и пембролизумаба при кЛХ исключали пациентов с ранее проведенной алло-ТГСК из-за возможного обострения или реактивации реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при ингибировании PD-1. Во французском ретроспективном исследовании оценивались эффективность и токсичность ниволумаба у 20 пациентов с рецидивом кЛХ, развившимся после алло-ТГСК. Показатель общего ответа был убедительным и составил 95%, а показатель полного ответа – 42%; медиана периода наблюдения составила 1 год, медиана ВБП и ОВ не достигнута.⁸⁷

РТПХ, развившаяся в результате использования ниволумаба, наблюдалась у 6 пациентов (30%) в течение 1 нед после первого применения, что потребовало отмены лечения после одной инфузии. Все эти пациенты имели в анамнезе острую РТПХ. РТПХ при применении ниволумаба не отмечалась у пациентов с хронической, но не острой РТПХ в анамнезе. У пациентов с ниволумаб-индуцированной РТПХ отрезок времени, прошедший между алло-ТГСК и началом терапии ниволумабом, был значительно короче: в среднем 8,5 (2–19) мес против 28,5 (7–111) мес ($p=0,0082$).⁸⁷

Еще одно американское мультицентровое ретроспективное исследование продемонстрировало показатель ответа 77% при блокировании PD-1 после алло-ТГСК, однако более чем у половины (55%) пациентов наблюдалась РТПХ после начала терапии ингибиторами PD-1, обычно после одного-двух введений. Подводя итоги, можно сказать, что ингибирование PD-1 у пациентов с рецидивами кЛХ после алло-ТГСК продемонстрировало высокую эффективность, однако часто осложнялось быстрым началом тяжелой и трудно поддающейся лечению РТПХ.⁸⁸ Следовательно, ингибирование иммунных контрольных точек может служить альтернативой инфузии донорских лимфоцитов для отдельных пациентов с рецидивами и рефрактерной кЛХ после алло-ТГСК, однако такое лечение нередко осложняется высокой частотой РТПХ.

Еще одним предметом активных дебатов является безопасность алло-ТГСК у пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1. В международном ретроспективном исследовании 39 пациентов с лимфомами, которым перед выполнением алло-ТГСК проводилось лечение ингибиторами PD-1, общая частота острой РТПХ (2–4-й и 3–4-й степени) в течение 1 года составила 44 и 23% соответственно, а частота хронической РТПХ в течение 1 года – 41%. У всех пациентов, одновременно получавших ипилимумаб, анти-CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4) моноклональные антитела и ингибиторы PD-1, развилась острая РТПХ. В одном случае острая РТПХ 4-й степени привела к смерти пациента. Атипичный неинфекционный фе-

брильный синдром отмечался у 7 пациентов. Этот синдром развивался вскоре после трансплантации и требовал длительного курса терапии стероидами. Несмотря на эти проблемы, показатели 1-годичной ОВ и ВБП составили 89% (95% ДИ 74–96%) и 76% (95% ДИ 56–87%) соответственно, что свидетельствует о возможности проведения алло-ТГСК у пациентов, получавших ранее ингибиторы PD-1.⁸⁹

Удовлетворительная переносимость, высокий уровень и потенциальная продолжительность ответа на лечение у пациентов с кЛХ делают иммунотерапию многообещающим и перспективным методом. В новых исследованиях рассматривается возможность включения иммунотерапии в программы лечения кЛХ на ранних стадиях и применения новых комбинаций с ВV вместо химиотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерной кЛХ.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Применение алло-ТГСК может приостановить заболевание благодаря эффекту «трансплантат против лимфомы» (ТПЛ). Однако в прошлом использование этого метода было ограничено в связи с недостатком совместимых доноров и высокой смертностью в перитрансплантационный период.⁹⁰ Значительные изменения в технологии трансплантации, произошедшие в последние 15 лет, способствовали улучшению исходов алло-ТГСК. Метаанализ исследований алло-ТГСК, включавший 1850 пациентов с кЛХ, показал, что 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 31% (25–37%), а 3-летняя ОВ – 50% (41–58%). С начала 2000-х годов показатели смертности и частота рецидивов снизились на 5–10%, а показатели безрецидивной выживаемости и ОВ выросли на 15–20%.⁹¹

Подготовка к трансплантации с использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности

При миелоаблативном подготовительном режиме используют высокодозную химиотерапию и предтрансплантационное облучение для максимального уничтожения опухолевых клеток и индукции иммуносупрессии, обеспечивающей приживаемость донорских гемопоэтических стволовых клеток. Однако миелоабляция ассоциируется с более высокой краткосрочной токсичностью и более высокой смертностью. При немиелоаблативном режиме или подготовке к трансплантации с использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности используются более низкие дозы препаратов, посттрансплантационная смертность сокращается. Этот режим в большей степени опирается на иммунологические свойства трансплантата в борьбе с лимфомой. Эффект ТПЛ, ответственный за долгосрочный контроль над заболеванием, не зависит от интенсивности подготовительного режима кондиционирования.^{90,92}

В ретроспективном европейском исследовании, в которое были включены пациенты с рецидивами и рефрактер-

ной ЛХ, перенесшие алло-ТГСК, было отмечено снижение показателей смертности (ОР 2,85; 95% ДИ 1,62–5,02) и улучшение ОВ (ОР 2,05; 95% ДИ 1,27–3,29; $p=0,04$) при использовании режима кондиционирования сниженной интенсивности по сравнению с миелоаблативным.⁹³

Использование альтернативных донорских ресурсов

Менее чем у 30% пациентов есть братья и сестры, подходящие в качестве доноров для алло-ТГСК. Поиск неродственного потенциального донора с нужным HLA-фенотипом через Национальную программу доноров костного мозга может занять несколько месяцев. Альтернативные источники стволовых клеток, такие как пуповинная кровь и HLA-гаплоидентичные доноры, могут помочь решить большинство проблем, связанных с доступностью донорского материала для алло-ТГСК.

В ретроспективном анализе алло-ТГСК сообщалось о сходных результатах алло-ТГСК при использовании пуповинной крови неродственных доноров и клеток костного мозга от родных братьев и сестер у пациентов с поздними стадиями ЛХ; 2-летняя ВБП в обеих группах была сопоставимой – 25% для пуповинной крови и 20% для костного мозга сиблингов соответственно.⁹⁴

Однократная трансплантация пуповинной крови может не иметь достаточного количества функционально активных предшественников гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к более медленной приживаемости трансплантата и более высокому риску его отторжения. Использование двух трансплантатов (двойная трансплантация) для алло-ТГСК с подготовкой в режиме сниженной интенсивности может уменьшить некоторые из этих рисков и, как было показано, является не только возможным, но и эффективным (5-летняя ВБП – 31,3%) у пациентов с предшествующей терапией ЛХ.⁹⁵

Почти все пациенты имеют родственников первой линии (либо родителей, либо детей), идентичных по одному HLA-гаплотипу, которые могут быть гаплоидентичными донорами. Современные режимы иммуносупрессии с использованием циклофосфида после трансплантации дают возможность эффективно снижать частоту РТПХ у пациентов, которым выполнена гаплоидентичная алло-ТГСК. В мультицентровом ретроспективном обзоре алло-ТГСК с использованием режима кондиционирования сниженной интенсивности у 90 пациентов с рецидивами и рефрактерной ЛХ сравнивались результаты среди реципиентов, получавших трансплантаты от родственных ($n=538$) и неродственных доноров ($n=524$), совместимых по HLA-фенотипу, или HLA-гаплоидентичных родственных доноров ($n=528$). Двухлетние ОВ и ВБП составляли 53 и 23% у реципиентов трансплантатов от подходящих по HLA-фенотипу родственных доноров; 58 и 29% – у неродственных доноров; 58 и 51% – у HLA-гаплоидентичных родственных доноров. Риск рецидивов был ниже у HLA-гаплоидентичных реципиентов по сравнению с двумя другими группами. Кроме того, не было отмечено увеличения частоты острых или хронических РТПХ.⁸⁶

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

Нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) составляет около 5% от всех ЛХ. В целом, это гораздо более медленно прогрессирующая опухоль, обычно бессимптомная и всегда ВЭБ-отрицательная. В отличие от кЛХ, при которой клетки ХРШ экспрессируют CD15 и CD30 и не экспрессируют CD45, злокачественные клетки НЛПЛХ являются CD15- и CD30-отрицательными, CD45-положительными В-клетками зародышевого центра и неизменно экспрессируют CD20. Злокачественные клетки демонстрируют нодулярную картину роста, являются лимфогистиоцитарными элементами, по виду напоминающими попкорн; фиброз обычно отсутствует. Этот тип лимфомы встречается преимущественно у мужчин (75% всех случаев) и связан с выраженной семейной предрасположенностью (в одном финском исследовании стандартизированный показатель заболеваемости для родственников первой линии составлял 19).^{96,97} Почти у 80% пациентов ко времени постановки диагноза отмечается лимфаденопатия I или II стадии. Болезнь характеризуется благоприятным долгосрочным прогнозом.¹⁷

В отличие от кЛХ, лечение НЛПЛХ разработано не так четко: в ранних исследованиях НЛПЛХ часто объединялась с кЛХ, хотя естественное течение двух этих типов лимфомы различается. Рандомизированные контролируемые исследования терапии НЛПЛХ не проводились, а существующие рекомендации по лечению в основном носят эмпирический характер и основаны на единичных клинических наблюдениях.

Ранняя стадия нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

- Полное хирургическое удаление опухоли без применения адьювантной терапии показало прекрасные результаты у детей с ранней стадией НЛПЛХ: Группа педиатрической онкологии сообщила о 5-летней бессобытийной выживаемости более чем у 75% пациентов.^{98,99}
- Лучевая терапия, применяемая самостоятельно, является потенциально излечивающей при ранних стадиях НЛПЛХ. В австралийском исследовании была продемонстрирована 15-летняя ВБП у 82% и ОВ у 83% пациентов, получавших локальное облучение.¹⁰⁰ Пациенты со стадией IA НЛПЛХ, включенные в исследование GHSG (German Hodgkin Study Group) с 1988 по 2009 г., получали комбинированную химио-радиотерапию ($n=72$), облучение расширенными полями ($n=49$) и облучение лимфатических узлов зон исходного поражения ($n=108$) или 4 еженедельные стандартные дозы ритуксимаба ($n=27$). Через 8 лет показатели ВБП и ОВ составили 91,9 и 99,0% соответственно в группе с облучением лимфатических узлов зон исходного поражения. Аналогичные результаты были достигнуты и в других группах, где также применялась лучевая терапия.¹⁰¹ В клиническом руко-

водстве, разработанном Международной группой по лучевой терапии лимфом для лечения ранних стадий НЛПЛХ, рекомендуется облучение пораженных лимфатических узлов или пораженных зон в суммарной дозе 30–36 Гр.¹⁰²

Поздние стадии нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

Пациенты с поздними (III/IV) стадиями НЛПЛХ имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с теми, у кого заболевание диагностировано на ранних стадиях. Системные симптомы могут персистировать, и опухоль может рецидивировать на протяжении длительного времени. Прогноз у таких пациентов также хуже в сравнении с пациентами с поздними стадиями кЛХ. По своему течению заболевание часто напоминает НХЛ низкой степени злокачественности.¹⁰³ Мультицентровое ретроспективное исследование, проведенное в 90-х годах прошлого века (еще до введения в практику терапии моноклональными антителами), показало, что практически у всех пациентов был получен ответ на химиотерапию первой линии, но примерно у 38% больных с III стадией и 76% с IV стадией в последующие 8 лет после завершения химиотерапии развились рецидивы.¹⁸

Особое беспокойство вызывает повышенный риск трансформации НЛПЛХ в агрессивную В-клеточную лимфому, которая представляет собой один из типов НХЛ. В ретроспективном исследовании в клинике Мэйо частота трансформации составила 7,6% в течение 16-летнего периода наблюдения (частота трансформации – 0,74 на 100 пациенто-лет), однако Онкологическое агентство Британской Колумбии сообщило о более высоком риске трансформации – 7 и 30% через 10 и 20 лет соответственно.^{104,105} Оба исследования подтвердили, что поражение селезенки было фактором высокого риска трансформации.

- Ритуксимаб (моноклональное антитело, направленное против антигена CD20) произвел революцию в лечении CD20-положительных В-клеточных НХЛ. Ритуксимаб имеет благоприятный профиль токсичности, без побочных эффектов, обычно связанных с использованием цитотоксических препаратов. У пациентов с вновь диагностированной НЛПЛХ или ее рецидивом 4-недельный курс ритуксимаба (один раз в неделю) показал 100% ответ (полный ответ – 67%; частичный ответ – 33%), однако у большинства пациентов наблюдались рецидивы заболевания (расчетная 5-летняя ВБП – 39,1%). При проведении поддерживающей терапии ритуксимабом (каждые 6 мес в течение 2 лет) расчетная 5-летняя ВБП увеличилась до 58,9%.¹⁰⁶ Эти результаты близки к таковым в других исследованиях, в которых изучалось использование ритуксимаба при НЛПЛХ.^{107,108}
- Полихимиотерапия по схемам ABVD или CHOP в сочетании с ритуксимабом является наиболее часто используемым режимом лечения пациентов с поздними стадиями НЛПЛХ в США. В ретроспективном обзоре 59 пациентов с поздними стадиями НЛПЛХ, полу-

чавших лечение в Онкологическом центре Андерсона Техасского университета по схеме R – CHOP (комбинация ритуксимаба и CHOP), полный ответ достигнут у 89% пациентов, а расчетная 5- и 10-летняя ВБП составила 89 и 60% соответственно без какой-либо трансформации.¹⁰⁹ Хотя данные проспективных исследований такой схемы терапии ограничены из-за малого числа пациентов с этим заболеванием, диагностированным на поздних стадиях, мы следуем клиническому руководству Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), используя для лечения НЛПЛХ комбинацию ритуксимаба и химиотерапии – тактику, хорошо зарекомендовавшую себя в лечении НХЛ.¹¹⁰

Выживаемость

При современных успехах терапии около 90% всех пациентов с ЛХ имеют шанс на длительную выживаемость. ЛХ – это болезнь молодых людей, чаще всего встречающаяся в возрастной группе от 20 до 34 лет, и, следовательно, могут потребоваться десятилетия наблюдений, прежде чем проявится весь спектр потенциальных побочных эффектов, которые могут стать альтернативной причиной заболеваемости и смертности. В голландском исследовании, в котором на протяжении длительного времени изучались причины смерти пациентов, лечившихся от ЛХ, был продемонстрирован постоянный рост в этой когорте больных показателей относительного риска смерти от любых причин, кроме ЛХ. Риск был в 6,8 раза выше по сравнению с общей популяцией и сохранялся на очень высоком уровне (5,1) спустя 30 лет после лечения.¹¹¹ Доступные данные о долговременной токсичности не всегда применимы к пациентам, которые сейчас получают лечение от ЛХ. Так, в настоящее время почти не используются более старые режимы химиотерапии, например MOPP, облучение мантиевидными полями или субтотальное облучение лимфатических узлов, однако их результаты могут оказаться полезными в оценке побочных эффектов современных режимов химиорадиотерапии.

Хорошим примером необходимости сохранения баланса между эффективностью и риском поздних токсических проявлений служит исследование HD.6, включавшее пациентов с ранними стадиями кЛХ и неблагоприятным прогнозом. В этом исследовании долговременная выживаемость была лучше в группе получавших только химиотерапию (94% vs 87%), несмотря на более низкую ВБП (87% vs 92%), чем в группе химиорадиотерапии, в основном из-за более высокой отсроченной смертности, связанной с отдаленными последствиями химиорадиотерапии.⁴⁴

Вторые злокачественные опухоли

Результаты многих исследований свидетельствуют о повышенном риске развития вторых (и множественных) злокачественных опухолей после лечения ЛХ. Эти опухоли – и гематологические, и солидные – вместе составляют основную причину смертности пациентов, лечившихся от ЛХ.^{111,112}

Частота острых миелоидных лейкозов значительно снизилась, когда, начиная с 80-х годов XX в., на смену устаревшему режиму МОРР с канцерогенными алкилирующими агентами пришел режим АВВД, но остается гораздо более высокой, чем в общей популяции. У пациентов, получивших программное лечение от ЛХ, также в 13 раз повышен риск развития *de novo* второй НХЛ.^{113,114}

Вторые солидные опухоли составляют основную массу вторичных злокачественных новообразований с повышенным риском развития в отдаленном будущем опухолей ротоглотки, пищевода, желудка, ободочной кишки, поджелудочной железы, легкого, молочной железы, мочевого пузыря, щитовидной железы, а также мезотелиомы, меланомы и саркомы. В результате 40-летнего наблюдения за пациентами, включенными в голландское исследование по изучению вторых опухолей, стандартизированный показатель ОР заболеваемости для любой солидной опухоли составил 4,2. Величина показателя 30-летнего кумулятивного риска заболеваемости приближалась к 30%, т. е. почти у каждого третьего пациента после лечения ЛХ на протяжении 30 лет развивалась вторая опухоль. Несмотря на достижения в лечении ЛХ, показатели кумулятивного риска не различались у пациентов, лечившихся в 60-х годах прошлого века, и у тех, кто лечился в 90-е годы.¹¹⁴ Рак легкого составляет довольно большую долю этих опухолей (25 случаев на 10 тыс. человеко-лет); кроме того, у пациентов, выживших от ЛХ, ОВ в зависимости от стадии заболевания хуже, чем у пациентов с раком легкого *de novo*.¹¹⁵

Риск развития рака молочной железы (РМЖ) особенно высок у пациенток, получавших радиотерапию в возрасте моложе 30 лет, и он повышается с увеличением сроков наблюдения, сохраняясь в течение десятилетий после окончания лечения. Показано, что у женщин, получивших облучение мантиевидным полем по поводу ЛХ, относительный риск развития РМЖ составил 56,0, если лечение проходило в возрасте моложе 19 лет; 7,0 – у женщин в возрастной группе 20–29 лет и 0,9 – в группе 30 лет и старше.¹¹⁶ Аналогичные результаты, представленные в других исследованиях, подтверждают, что ткань молочной железы у девочек и молодых женщин характеризуется высокой чувствительностью к облучению и они нуждаются в долговременном наблюдении.¹¹⁷ Ожидается, что с появлением новых технологий лучевой терапии и использованием более низких доз облучения частота радиоиндуцированного РМЖ у больных ЛХ, вероятно, будет ниже, чем ранее при облучении мантиевидным полем.¹¹⁸ Американское противораковое общество и другие организации рекомендуют МРТ-скрининг в дополнение к обычной маммографии у женщин, получавших облучение на лимфатические узлы средостения, когда кумулятивный риск сохраняется на протяжении всей жизни (lifetime risk) и составляет 20–25% и более.^{119,120}

Незлокачественные системные побочные эффекты

Пациенты с ЛХ подвержены неишемической кардиомиопатии вследствие химиотерапии антрациклинами, вызывающими окислительный стресс и апоптоз кардиомиоцитов. Антрациклины, такие как доксорубин, составляют основу почти всех современных режимов химиотерапии ЛХ и могут вызвать дозозависимую систолическую дисфункцию, особенно если кумулятивная доза превышает 400 мг/м². Поздняя кардиотоксичность может проявиться как симптоматическая сердечная недостаточность или бессимптомная левожелудочковая дисфункция спустя несколько лет после завершения химиотерапии.¹²¹

Пациенты, излечившиеся от ЛХ, имеют повышенный риск ишемической болезни сердца (ИБС) в результате лучевой терапии. В голландском исследовании было установлено, что риск ИБС находится в возрастающей линейной зависимости от средней дозы облучения области сердца (избыточный относительный риск на 1 Гр – 7,4%). Средний временной интервал между постановкой диагноза ЛХ и развитием ИБС составлял 19 лет.¹²²

Однако у большинства пациентов, участвовавших в этом ретроспективном исследовании, облучение проводилось в эру «старой» лучевой терапии. Современная 3D-конформная лучевая терапия с объемным планированием и новыми технологиями позволяет подвести лечебную дозу к мишени с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани.¹²³

Пациенты, получившие лечение по поводу ЛХ, также имеют повышенный риск нарушения функции клапанов сердца и застойной сердечной недостаточности из-за кумулятивного эффекта повреждающего действия антрациклинов и облучения.¹²⁴

Во время лечения (после приема блеомицина или как следствие вызванного облучением пневмонита) может развиваться острая и подострая легочная токсичность, приводящая к хронической дыхательной недостаточности. Пациентам, ранее лечившимся блеомицином, не рекомендуется назначать дополнительную оксигенацию из-за имеющихся сообщений о возможном развитии поздней легочной токсичности. Пациенты, получившие облучение щитовидной железы в процессе лечения от ЛХ, имеют 50% риск развития гипотиреоза, болезни Грейвса и других патологических состояний щитовидной железы в течение последующих 20 лет.¹²⁵

Бесплодие

Химиотерапия по схеме АВВД практически не увеличивает риск преждевременного угасания функции яичников, по сравнению с комбинированной химиотерапией (МОРР и ВЕАСОРР), которая может вызвать необратимые изменения овариальной функции.¹²⁶ У пациентов с рецидивами болезни, получающих «терапию спасения», высокодозную химиотерапию или алло-ТГСК, сохранение овариальной функции и фертильности маловероятно. Замораживание спермы или яйцеклеток и криоконсервация эмбриона до начала химиотерапии могут стать выходом для тех пациентов, которые хотят иметь детей.¹²⁷

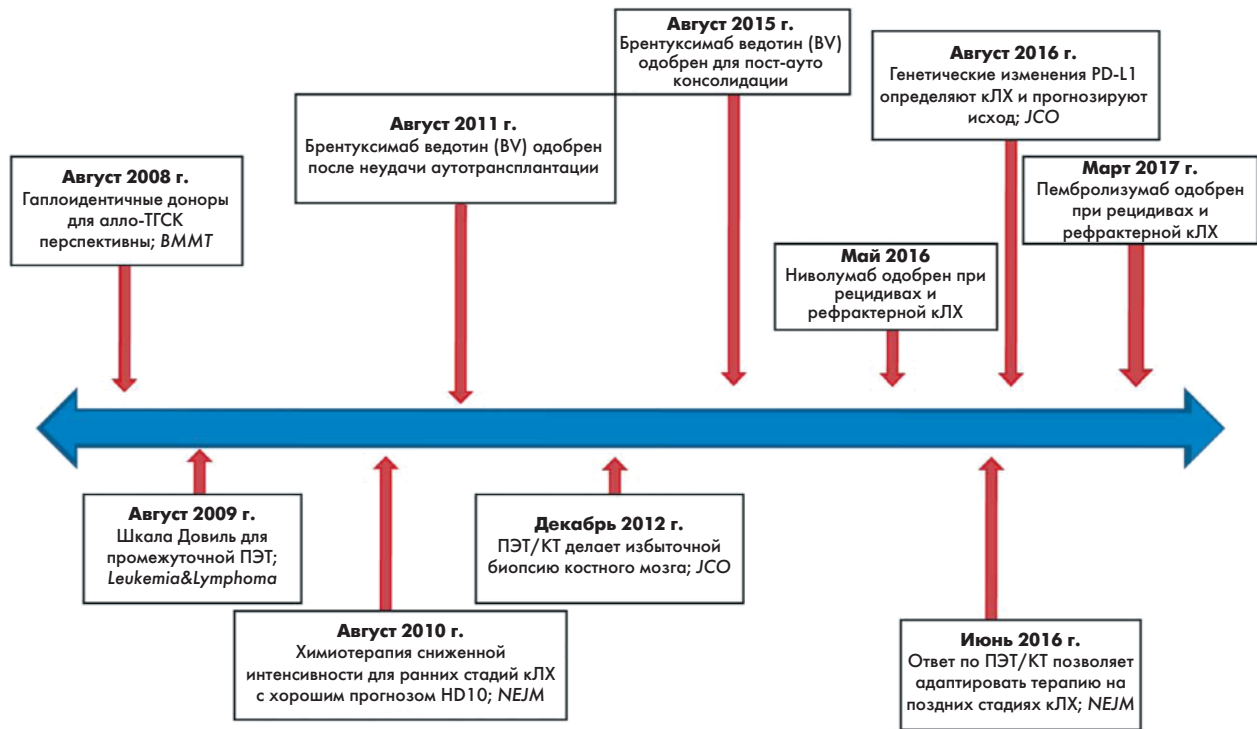


Рис. 5. Основные достижения в лечении ЛХ за последние десятилетия. HD10 – исследование Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина. Курсивом выделены аббревиатуры названий журналов, опубликовавших статьи об этих достижениях (*ВММТ* – *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; *NEJM* – *New England Journal of Medicine*; *JCO* – *Journal of Clinical Oncology*)

Заключение

Результаты лечения ЛХ существенно улучшились со времени первого применения режима ABVD больше 30 лет назад (рис. 5). Несмотря на продолжающееся использование все той же схемы ABVD у большинства пациентов в качестве терапии первой линии, нами достигнут большой прогресс в понимании биологии заболевания и развития поздних побочных эффектов. Мы сделали серьезный шаг к персонализированному, риск-адаптированному подходу к лечению, который позволит добиться снижения токсичности терапии и получения более высоких показателей излечения у пациентов с низ-

ким риском. Более агрессивные режимы лечения целесообразно применять у пациентов с высоким риском, которые действительно в них нуждаются. У меньшинства пациентов, у которых терапия первой линии оказалась неэффективной, новые препараты, такие как конъюгат антитело-препарат BV, и иммунотерапия ниволумабом и пембролизумабом вызывали стойкий продолжительный ответ. Необходимы дальнейшие исследования для изучения и определения возможностей этих препаратов у пациентов, которые сегодня получают лечение по поводу ЛХ, а также для все большего числа людей, которым удалось победить болезнь.

Литература

- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1832;17:68-114.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JV, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7-30.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
- Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I, et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. *Blood*. 1993;81:462-467.
- Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood*. 1993;81:496-501.
- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324-1332.
- Kanakry JA, Li H, Gellert LL, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood*. 2013;121:3547-3553.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148:728-736.
- Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer*. 2003;98:300-309.
- Gerard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:81-87.

12. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1321-1330.
13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Vol. 2. Lyon, France: IARC Press; 2008.
14. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994;84:1361-1392.
15. Butler T. A clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer.* 1981; 49:1848-1858.
16. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, et al. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood.* 1994;83:1595-1602.
17. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:5739-5745.
18. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1999;17:776-783.
19. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EURO-CARE Working Group. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer.* 2006;107:352-360.
20. Von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R, et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood.* 2003;101:4063-4069.
21. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, et al. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer.* 1989;64:1686-1693.
22. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer.* 1993;71:2062-2071.
23. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1985;56:2874-2880.
24. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-1636.
25. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-1260.
26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059-3068.
27. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32:3048-3058.
28. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:4508-4514.
29. Jacobs EM, Peters FC, Luce JK, Zippin C, Wood DA. Mechlorethamine HCl and cyclophosphamide in the treatment of Hodgkin's disease and the lymphomas. *JAMA.* 1968;203:392-398.
30. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, eds. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. NIH Pub. No. 07-6215. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 2007.
31. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* 1966;26:1225-1231.
32. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology.* 1962;78:553-561.
33. Kaplan HS, Rosenberg SA. Extended-field radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: short-term results of 2 randomized clinical trials. *Cancer Res.* 1966;26:1268-1276.
34. Rosenberg SA, Kaplan HS. The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:5-22.
35. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970;73:881-895.
36. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 1991;9:906-917.
37. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252-259.
38. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327:1478-1484.
39. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002;346:1417-1418.
40. Nissen NI, Nordentoft AM. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep.* 1982;66:799-803.
41. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1916-1927.
42. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363:640-652.
43. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385:1418-1427.
44. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366:399-408.
45. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1188-1194.
46. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372:1598-1607.
47. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:4199-4206.
48. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:907-913.
49. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol.* 2009;27:5390-5396.
50. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31:684-691.
51. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi.

- J Clin Oncol.* 2016;34:1175–1181.
52. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, international prognostic score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:2028–2036.
 53. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365:203–212.
 54. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD007941.
 55. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 2008;111:71–76.
 56. Jurczak W, Krochmalczyk D, Pabian W, et al. Quality of life and fertility in Hodgkin disease patients treated with escalated BEACOPP. *Haematologica.* 2009;94:35–35.
 57. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3746–3752.
 58. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374:2419–2429.
 59. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood.* 1991;77:2292–2298.
 60. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1065–1072.
 61. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341:1051–1054.
 62. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell Current Progress in Hodgkin Lymphoma 130 CA: A Cancer Journal for Clinicians transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2065–2071.
 63. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma [serial online]. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2013;6:CD009411.
 64. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2006;106:353–360.
 65. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001;97:616–623.
 66. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res.* 2010;16:888–897.
 67. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128:1562–1566.
 68. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385:1853–1862.
 69. Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013;14:1348–1356.
 70. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol.* 2011;29:1812–1826.
 71. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;111:3220–3224.
 72. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1611–1618.
 73. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34:2690–2697.
 74. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372:311–319.
 75. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1283–1294.
 76. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:2125–2132.
 77. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33:2092–2099.
 78. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects [serial online]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:76–83.
 79. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with antiprogrammed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35:709–717.
 80. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375:1749–1755.
 81. Gibson R, Delaune J, Szady A, Markham M. Suspected autoimmune myocarditis and cardiac conduction abnormalities with nivolumab therapy for non-small cell lung cancer [serial online]. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. pii: bcr2016216228.
 82. Laubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma [serial online]. *J Immunother Cancer.* 2015;3:11.
 83. Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J, Allewelt M, Grohe C. Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1-negative squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2016;99:117–119.
 84. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26:2375–2391.
 85. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128:2489–2496.
 86. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1279–1287.
 87. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017;129:2471–2478.
 88. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood.* 2017;130:221–228.

89. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129:1380-1388.
90. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:765-770.
91. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:521-528.
92. Porter DL, Stadtmauer EA, Lazarus HM. «GVHD»: graft-versus-host disease or graft-versus-Hodgkin's disease? An old acronym with new meaning. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:739-746.
93. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26:455-462.
94. Majhail NS, Weisdorf DJ, Wagner JE, Defor TE, Brunstein CG, Burns LJ. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:3804-3807.
95. Thompson PA, Perera T, Marin D, et al. Double umbilical cord blood transplant is effective therapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:1607-1615.
96. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265-276.
97. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Mäkinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High familial risk in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:938-943.
98. Mauz-Korholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110:179-185.
99. Appel BE, Chen L, Buxton AB, et al. Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016;34:2372-2379.
100. Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer*. 2005;104:1221-1229.
101. Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-Term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2857-2862.
102. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:854-862.
103. Xing KH, Connors JM, Lai A, et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood*. 2014;123:3567-3573.
104. Kenderian SS, Habermann TM, Macon WR, et al. Large B-cell transformation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: 40-year experience from a single institution. *Blood*. 2016;127:1960-1966.
105. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:793-799.
106. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:912-918.
107. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111:109-111.
108. Eichenauer DA, Fuchs M, Plutschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2011;118:4363-4365.
109. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130:472-477.
110. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:608-638.
111. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21:3431-3439.
112. van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ, et al. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2014;124:319-327; quiz 466.
113. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:215-218.
114. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373:2499-2511.
115. Milano MT, Li H, Constine LS, Travis LB. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients. *Cancer*. 2011;117:5538-5547.
116. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1997;79:1203-1210.
117. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:25-31.
118. Koh ES, Tran TH, Heydari M, et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk [serial online]. *Radiat Oncol*. 2007;2:13.
119. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75-89.
120. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2013;14:e621-e629.
121. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144:3-15.
122. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:235-243.
123. Maraldo MV, Ng AK. Minimizing cardiac risks with contemporary radiation therapy for Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:208-210.
124. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109:1878-1886.
125. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991;325:599-605.
126. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte cohort study. *J Clin Oncol*. 2012;30:291-299.
127. Van der Kaaij MA, van Echten-Arends J, Simons AH, Kluijn-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2010;28:168-179.

Случайно выявляемые узлы щитовидной железы

Сара Б. Фишер, MD¹; Нэнси Д. Перьер, MD, FACS^{2,3}

¹Научный сотрудник отделения хирургической онкологии, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона, Техасский университет, Хьюстон, Техас; ²профессор отделения хирургической онкологии, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона, Техасский университет, Хьюстон, Техас; ³руководитель секции хирургической эндокринологии, отделение хирургической онкологии, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона, Техасский университет, Хьюстон, Техас

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin.* 2018;68:97–105. © 2017 American Cancer Society.

Узлы щитовидной железы (ЩЖ), случайно выявленные в результате обследования, не связанного с патологией ЩЖ, представляют собой довольно распространенную проблему, с которой сталкиваются медицинские работники. Для уточнения характера этих узлов необходимо: собрать у пациента полный медицинский анамнез, провести физикальное обследование, исследовать функцию ЩЖ, провести ультразвуковое исследование ЩЖ с последующей тонкоигольной аспирационной биопсией подозрительного узла. Тактика ведения этих пациентов зависит от цитологического диагноза и предусматривает как повторное обследование и наблюдение, так и хирургическое удаление узла. В случае неопределенного или противоречивого цитологического диагноза окончательный диагноз может быть поставлен после резекции (лобэктомии), хотя использование молекулярной диагностики или разумный выбор длительности наблюдения является менее инвазивной альтернативой ведения таких больных.

Ключевые слова: эндокринная неоплазия, случайные находки, неоплазия щитовидной железы, узел щитовидной железы.

Введение

Случайно обнаруженные узлы щитовидной железы (ЩЖ) — достаточно частое в медицинской практике явление. Они представляют собой дискретные, непальпируемые узловые образования, отличающиеся от окружающей паренхимы при радиологическом исследовании. Обычно такие узлы обнаруживаются при обследовании пациентов с использованием различных методов визуализации, по причинам, не связанным с плановым обследованием по поводу заболеваний ЩЖ.¹ По данным крупных популяционных исследований, частота выявления узловых образований ЩЖ при пальпаторном обследовании составляет 4–7%,^{2,3} в то время как при использовании методов визуализации она в 10 раз выше. Большинство этих образований являются доброкачественными.² При вскрытии больных, умерших от причин, не связанных с патологией ЩЖ, узлы обнаруживаются в 50–60% случаев.⁴ У женщин они встречаются чаще, чем у мужчин (4:1), частота их обнаружения увеличивается с возрастом и достигает до 50% у женщин старше 70 лет.² С развитием новых медицинских технологий и расширением охвата населения современными методами визуализации⁵ частота случайного выявления узлов ЩЖ будет только возрастать.⁶ Таким образом, адекватная оценка риска для таких пациентов и выявление среди них тех, кому требуются дальнейшие исследования, биопсия и, возможно, хирургическое вмешательство, становится актуальной проблемой современной онкологии и медицины в целом.

При случайном выявлении узлового образования ЩЖ в первую очередь необходимо определить его злокачественную или доброкачественную природу. По оценкам популяционных исследований, риск злокачественной опухоли у таких пациентов составляет 1,6%,⁷ однако в исследованиях пациентов, которым была произведена биопсия узла, этот риск значительно выше — 12%.⁸ Последнюю цифру вряд ли можно считать достоверной из-за возможного влияния отбора пациентов для взятия биопсии, поэтому реальный риск того, что выявленный узел окажется злокачественным, неизвестен, хотя можно предположить, что его значение находится где-то посередине между 1,6 и 12%. Доля всех выявляемых узлов ЩЖ и процент выявляемых среди них злокачествен-

Таблица 1. Клинические руководства и рекомендации по проведению УЗИ и ТАБ случайно выявленных узлов ЩЖ

Показания	Американская тиреоидная ассоциация (Haugen, 2016 ¹)	Национальная всеобщая онкологическая сеть (Hoang, 2012 ¹⁵)	Общество радиологов – специалистов по ультразвуковой диагностике (Tapriitukroongse, 2015 ¹³)	Трехуровневая система (Frates, 2005 ¹⁴)	Белая книга (White Paper) Американской коллегии радиологов (Hoang, 2015 ⁹)
Показания для проведения УЗИ	Все пациенты с подозрительными узлами ЩЖ	Все пациенты с подозрительными узлами ЩЖ	Неприменимо	Узлы с признаками высокого риска (подозрительные лимфатические узлы, локальная инвазия, ПЭТ-авидность), ИЛИ узлы ≥ 1 см у пациентов < 35 лет, ИЛИ узлы $\geq 1,5$ см у пациентов ≥ 35 лет	Узлы с подозрением на злокачественность (аномальные лимфатические узлы, локальная инвазия, ПЭТ-авидность), ИЛИ узлы ≥ 1 см у пациентов < 35 лет, ИЛИ узлы $\geq 1,5$ см у пациентов ≥ 35 лет
Показания для проведения ТАБ	Солитарные гипозохотенные узлы ≥ 1 см с одним и более из следующих признаков или без них: нечеткие границы; микрокальцинаты; диаметр по высоте больше, чем по ширине; кальцификация по периферии с экстринсией мягких тканей или экстраиреоидным распространением,	Солитарные гипозохотенные узлы ≥ 1 см с микрокальцинатами, инфильтратами по краям; диаметр по высоте больше, чем по ширине в поперечной плоскости ^а ,	Солитарные узлы ≥ 1 см с микрокальцинатами,	Солитарные узлы ≥ 1 см с микрокальцинатами, гипозохотностью, повышенной васкуляризацией, инфильтратами по краям, диаметром по высоте больше, чем по ширине,	Любой ПЭТ-авидный узел
	ИЛИ солитарные изохотенные либо гиперэхогенные узлы $\geq 1,5$ см без перечисленных выше признаков,	ИЛИ солитарные узлы $\geq 1,5$ см без вышеперечисленных признаков ^а ,	ИЛИ солитарные узлы $\geq 1,5$ см,	ИЛИ ПЭТ-авидные узлы,	ИЛИ биопсия по УЗИ-признакам (не уточненным)
	ИЛИ губкообразные либо частично кистозные узлы ≥ 2 см без перечисленных выше признаков ^б	ИЛИ губкообразные узлы ≥ 2 см	ИЛИ смешанные солитарно-кистозные узлы ≥ 2 см	ИЛИ любой узел, связанный с лимфаденопатией, экстраиреоидным распространением, метастазами в легкие, либо признаками интратерального паралича голосовых связок	

Примечание. ^аИЛИ смешанные солитарно-кистозные узлы с солитарным компонентом того же размера; ^бвместо биопсии может быть рассмотрено наблюдение с регулярным УЗИ.

ных новообразований зависят от метода визуализации, использованного при первоначальной диагностике, числа пациентов, направляемых на дальнейшие исследования, а также от клинических характеристик обследуемой популяции. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) узлы обнаруживаются в 20–67% случаев, при компьютерной томографии (КТ) с использованием контрастного вещества – в 25%, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – в 16–18%, при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – в 1–2%.^{9–11} Если использовать для оценки доли злокачественных опухолей данные хирургических регистров, или число направлений на УЗИ, или данные, полученные в результате тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), то цифры, вероятно, будут заниженными, поскольку лишь 8–44% пациентов со случайно выявленными узлами ЩЖ проходят дальнейшее обследование.^{12,13}

Существующая практика радиологической оценки,⁹ рекомендации по проведению дальнейших визуализационных исследований,^{1,9,14–16} и тактика последующего ведения пациентов со случайно выявленными узлами ЩЖ варьируют; отчасти это можно объяснить отсутствием авторитетных клинических руководств-справочников (табл. 1).^{1,9,14–16} В нашей статье обсуждается существующая тактика ведения пациентов со случайно выявленными узловыми образованиями ЩЖ и приводятся данные в поддержку каждой выдвигаемой рекомендации.

Первоначальное обследование и оценка состояния узла щитовидной железы

Первоначальная оценка состояния пациентов со случайно выявленными узлами ЩЖ должна включать сбор полного анамнеза и осмотр больного; особое внимание следует обратить на возможные предшествующие жалобы, связанные с патологией ЩЖ, прием лекарств, симптомы гипо- или гипертиреоза, радиоактивное облучение области головы, шеи или всего тела, хирургические операции в области головы, шеи, верхней части пищевода или грудной клетки в анамнезе. Кроме того, необходимо установить, были ли в семье случаи заболевания ЩЖ или синдромы, связанные с повышенным риском рака ЩЖ (множественная эндокринная неоплазия II типа, синдром Коудена, комплекс Карни, семейный аденоматозный полипоз и/или синдром Гарднера, синдром Вернера, синдром *DICER1*).¹⁷ При наличии жалоб на дисфагию, дисфонию, диспноэ (в покое, позиционное или ночное) лечащий врач должен предположить возможность сдавливания окружающих тканей опухолью или наличие опухолевой инвазии, тогда как боль чаще свидетельствует о тиреоидите. Физикальное исследование заключается в тщательном осмотре шеи, особенно в области ЩЖ, и оценке состояния центральных и периферических лимфатических узлов. Первоначальные лабораторные исследования должны включать измерение сывороточных уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина, которые могут подтвердить наличие гипо- либо гипертирео-

за. При подозрении на тиреоидит Хашимото проводится тест на антитела к тиреоидной пероксидазе, позволяющий уточнить клинический диагноз. Риск сопутствующего дифференцированного рака ЩЖ при тиреоидите Хашимото не совсем ясен, поскольку на результаты исследований, проведенных после тиреоидэктомии и демонстрирующих положительную связь между этими двумя заболеваниями, несомненно, влияет отбор пациентов; в то же время популяционные исследования не подтверждают наличие такой связи.¹⁸ В отличие от дифференцированного рака, тиреоидит Хашимото имеет подтвержденную связь с первичной лимфомой ЩЖ: совокупный относительный риск (ОР) 9,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,93–24,13 ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с лимфомой без тиреоидита Хашимото).¹⁹ Тот факт, что лимфома является редкой опухолью (1–5% от всех злокачественных новообразований ЩЖ, включая 0,37% пациентов с тиреоидитом Хашимото), означает, что при проведении дифференциальной диагностики узлов ЩЖ риск лимфомы должен рассматриваться как низкий даже у пациентов с болезнью Хашимото. Гораздо чаще лимфоидная инфильтрация, наблюдаемая у пациентов с тиреоидитом Хашимото, свидетельствует о доброкачественном псевдоузле; как показано далее, в этом случае ТАБ может помочь выявить признаки злокачественности. В редких случаях при подозрении на медуллярный рак ЩЖ у пациентов следует определить уровень кальцитонина, однако этот анализ не может использоваться в качестве скринингового теста для популяции в целом.^{1,10} Измерение уровня тиреоглобулина у пациентов с интактной ЩЖ не является информативным и также не может служить скрининговой процедурой для выявления злокачественных опухолей ЩЖ.¹

Визуализационные методы диагностики

УЗИ – самый распространенный метод визуализации ЩЖ, поскольку другие визуализационные технологии менее чувствительны при диагностике злокачественных новообразований этого органа. КТ используется для оценки инвазии в прилежащие ткани и органы или степени распространения загрудинного зоба, но часто размер узла ЩЖ при КТ-сканировании оказывается преуменьшенным; кроме того, наличие микрокальцинатов на КТ, в отличие от УЗИ, не коррелирует с риском злокачественной трансформации.³ Риск того, что узел, обнаруженный на КТ, окажется злокачественным, составляет от 3,9 до 11,3%.¹⁵ Признаки возможной злокачественности на МРТ еще менее определенные, хотя некоторые исследователи считают, что низкое среднее значение коэффициента ослабления на диффузионно-взвешенной МРТ позволяет прогнозировать наличие злокачественной опухоли с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью (98; 92 и 99% соответственно).¹⁵ Показатели выявления злокачественных новообразований ЩЖ на ПЭТ значительно выше, чем на КТ или МРТ. В одном крупном обзоре 18 исследований, включавших 55 тыс. пациентов, кото-

рым было выполнено ПЭТ-сканирование, суммарный показатель выявленных узлов ЩЖ составил 1%, но 33% из них оказались злокачественными, при этом чаще всего встречался папиллярный рак (82%).¹¹ Хотя при ПЭТ-сканировании узлов ЩЖ разрешение ниже, чем на КТ или МРТ, радиоизотопы, используемые при ПЭТ-сканировании, специфичны для метаболически активной ткани, что позволяет чаще идентифицировать злокачественные новообразования среди выявленных аномалий. Отчасти это объясняется характеристиками исследуемой популяции (большинство пациентов, направляемых на ПЭТ, имеют диагноз злокачественной опухоли других органов в настоящее время или в анамнезе, и, следовательно, вероятность того, что они ранее подвергались облучению, у них выше, чем в общей популяции), а отчасти – специфическими метаболическими характеристиками ПЭТ. Картина стандартизованного значения поглощения (standardized uptake value – SUV) на ПЭТ играет важную роль: диффузное поглощение железой радиоизотопов обычно свидетельствует о доброкачественном процессе, тогда как фокальное поглощение ассоциируется со злокачественной опухолью в 30–50% случаев.³ Максимальное SUV при ПЭТ-сканировании, по-видимому, ассоциируется с повышенным риском злокачественности, однако пороговое значение SUV, позволяющее четко разграничивать доброкачественные и злокачественные новообразования, не установлено.²⁰ Клинические характеристики, такие как возраст, пол и размер опухоли, не связаны с риском злокачественности узлов ЩЖ, выявленных при ПЭТ-сканировании.^{20,21} И, наконец, у пациентов с гипертиреозом сканирование с использованием радионуклидов может выявить специфические особенности интересующего нас узла, по сравнению с окружающей паренхимой ЩЖ. Считается, что узлы с гиперфункцией редко бывают злокачественными (3,1% злокачественных опухолей, обнаруженных при хирургической резекции, объясняются спецификой отбора пациентов²²), и в отношении пациентов с такими узлами успешно используется либо наблюдение, сопровождаемое медикаментозным лечением (в случае диффузного поглощения), либо хирургическое лечение (в случае единичной гиперфункционирующей аденомы).¹

Независимо от того, какой визуализационный метод использовался для первичной диагностики, всех пациентов с подозрением на узел ЩЖ необходимо направлять на УЗИ, которое должно включать обследование не только области ЩЖ, но и центральных и латеральных отделов шеи.¹ Помимо того что УЗИ является «золотым стандартом» для определения размера узлового образования, УЗИ-характеристики паренхимы ЩЖ могут влиять на определение злокачественности процесса (табл. 2).¹ Такие изменения характеристик лимфатических узлов на УЗИ, как потеря жировой массы в воротах узла, микрокальцинаты, гиперэхогенные зоны, округлая форма или некроз,²³ могут усилить подозрения врача по поводу злокачественной природы опухоли и заставить его изменить тактику лечения, отменив уже запланированную опера-

цию более чем у трети пациентов со случайно выявленными узлами ЩЖ.¹⁰

Микроскопическая диагностика и выбор тактики лечения

Пациенты со случайно выявленными узлами ЩЖ, клинические или радиографические характеристики которых могут свидетельствовать о злокачественной природе последних (см. табл. 1 и 2),^{1,9,14-16} должны направляться на ТАБ. Хотя содержание клинических руководств и существующая клиническая практика часто различаются, большинство клиницистов придерживаются мнения, что ТАБ показана при наличии любого солидного или гипохогенного узлового образования диаметром более 10 мм или специфических характеристик на УЗИ (микрокальцинаты, экстратиреоидное распространение, неровные границы и диаметр по высоте больше, чем по ширине; см. табл. 1).^{1,9,14-16,24} От 15 до 20% образцов, полученных при проведении ТАБ, оказываются непригодными для диагностики (неинформативными),^{2,25} при проведении ТАБ под контролем УЗИ доля таких образцов примерно вдвое меньше¹⁰ (от 7 до 16% в исследовании, включавшем 497 узлов²⁶). Кроме того, УЗИ-контроль позволяет врачу взять биоптат из наиболее подозрительного участка узла ЩЖ или лимфатического узла, а при наличии множественных узлов ЩЖ – произвести оценку каждого. Срочное цитологическое исследование образца может улучшить диагностику, поскольку позволит при необходимости тут же получить дополнительный материал.^{10,27} При получении непригодных для диагностики образцов повторная ТАБ или ТАБ под контролем УЗИ может позволить получить адекватный диагностический материал в 50 и 63% случаев соответственно.²⁸ Необходимость в толстоигольной биопсии возникает редко, и большинство авторов высказываются против ее проведения, поскольку данная процедура чаще, чем ТАБ, вызывает кровотечение и ощущения дискомфорта у пациента. Доля ложноотрицательных результатов при ТАБ (включая как ТАБ под контролем УЗИ, так и ТАБ с пальпацией) составляет от 1,3 до 11,5%,²⁵ но большинство центров, где проводится процедура, сообщают об 1–6% ложноотрицательных результатов.² Повторная биопсия может потребоваться в случае получения неинформативного или сомнительного образца, а также для проведения дополнительных молекулярных исследований (см. далее).

Решение о тактике лечения пациентов со случайно выявленными узлами ЩЖ принимается на основании цитологического диагноза по системе Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; табл. 3).^{1,29,30} Если первично взятые биоптаты оказались неинформативными, пациенты должны пройти повторную УЗИ-контролируемую ТАБ. Если повторная ТАБ показала неопределенные результаты, необходимо рассмотреть возможность диагностической хирургической резекции (лобэктомии) или дальнейшего наблюдения.¹ При клинически или цитологически очевидной злокачественной опухоли или серь-

езном подозрении на злокачественность (категория V или VI по системе Bethesda) может быть выполнена либо полная тиреоидэктомия, либо лобэктомия, в зависимости от размера опухоли, наличия патологических признаков высокого риска или предпочтения пациента. Детали, касающиеся объема оперативного вмешательства при явной или подозреваемой злокачественной опухоли, не рассматриваются в данной статье, но обычно тотальная тиреоидэктомия выполняется, если диаметр опухоли превышает 4 см.¹ Возможность лобэктомии должна быть рассмотрена при единичной опухоли небольшого размера (<1,5 см), при отсутствии данных об экстращитовидном ее распространении или метастазах в лимфатические узлы, при отсутствии предшествующего облучения области шеи или случаев рака ЩЖ в семейном анамнезе, а также в тех случаях, когда проведение послеоперационной терапии радиоактивным йодом маловероятно.¹ В случае промежуточного размера опухоли (от 1,5 до 4 см) большинство хирургов-эндокринологов отдают предпочтение тиреоидэктомии, хотя могут рассматриваться также лобэктомия и истмэктомия. Пациенты, у которых данные визуализационных исследований и ТАБ свидетельствуют о доброкачественных образованиях ЩЖ (аденомы, коллоидные узлы, сложные кисты, гиперплазированные узлы или псевдонодулярная форма тиреоидита), имеют небольшой риск малигнизации (<3%) и могут находиться под наблюдением с проведением УЗИ с интервалами от 6 мес до 1 года; при подтверждении стабилизации состояния интервалы могут

Таблица 2. Признаки злокачественности опухоли в первичном очаге и лимфатических узлах при УЗИ

Признаки злокачественности узла ЩЖ	Признаки злокачественности лимфатического узла
Микрокальцинаты	Микрокальцинаты
Гипоэхогенность	Гиперэхогенность
Неровные края (инфильтрированные, микродольчатые или игольчатые)	Периферическая васкуляризация
Диаметр по высоте больше, чем по ширине (в поперечной плоскости)	Округлая форма
	Кистозный вид

увеличиваться. Проведение дополнительной ТАБ у таких пациентов при отсутствии изменений на последующей серии УЗИ нецелесообразно. Следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства даже в случае доброкачественной цитологии, если размер узла превышает 4 см, поскольку вероятность ложноотрицательных результатов ТАБ возрастает с увеличением размера узла вследствие возможной ошибки при взятии образца.^{30,31}

Таблица 3. Система Bethesda для цитологической оценки патологии ЩЖ с рекомендуемой тактикой ведения пациента и соответствующим риском злокачественности

Диагностическая категория	Рекомендуемая тактика	Прогнозируемый риск злокачественности		Реальный риск злокачественности хирургически удаленных узлов, медиана (разброс), % ^b
		NIFTP ≠ рак, % ^a	NIFTP = рак, % ^a	
I. Недиагностический/неудовлетворительный образец	Повторная ТАБ под контролем УЗИ	5–10	5–10	20 (9–32)
II. Доброкачественный процесс	Клиническое и УЗИ-наблюдение	0–3	0–3	2,5 (1–10)
III. Атипия неясного значения или ФИНЗ	Повторная ТАБ, молекулярная диагностика и/или лобэктомия	6–8	10–30	14 (6–48)
IV. ФН или ПФН	Молекулярная диагностика и/или лобэктомия	10–40	25–40	25 (14–34)
V. Подозрение на злокачественность	Лобэктомия или тиреоидэктомия ^c	45–60	50–75	70 (53–97)
VI. Злокачественный процесс	Лобэктомия или тиреоидэктомия ^c	94–96	97–99	99 (94–100)

Примечания. ^aПо прогнозам системы Bethesda (McCoу, 2007³⁰); ^bпо данным Naugen, 2016¹, до введения термина NIFTP; ^cв зависимости от размера опухоли, гистопатологических характеристик и возможного применения послеоперационной радиойодтерапии.

В одном из исследований с участием 223 пациентов с размером узла более 4 см и доброкачественными опухолями по данным первичного цитологического анализа доля ложноотрицательных результатов ТАБ составила 13%.³⁰ Еще одна группа при исследовании 323 пациентов с изначально доброкачественной цитологией узлов ЩЖ обнаружила, что доля ложноотрицательных результатов ТАБ составила 11,7% для всех узлов диаметром более 3 см.³¹ Эти данные говорят в пользу хирургической резекции (лобэктомии) как разумной стратегии при размере узлов ЩЖ от 3 до 4 см, независимо от результатов цитологического исследования, хотя выбор терапии остается за пациентом.

Относящиеся к категории III по системе Bethesda атипичия неясного значения (АНЗ) или фолликулярное образование неясного значения (ФИНЗ) характеризуются промежуточной цитологической картиной, которая не соответствует полностью ни критериям злокачественности, ни критериям доброкачественности. Соответственно они не попадают в категорию IV по системе Bethesda — «фолликулярная неоплазия» (ФН) или «подозрение на фолликулярную неоплазию» (ПФН) либо в категорию V — «узлы с подозрением на злокачественность». В таких образцах могут обнаруживаться клетки Пюртыля или фокальные изменения, свидетельствующие о злокачественном процессе, хотя по остальным параметрам образец может соответствовать доброкачественному образованию; часто эти изменения являются результатом плохой фиксации.³² Именно в этой диагностической категории расхождения между заключениями разных патоморфологов оказываются наиболее заметными. В одном исследовании семерым сертифицированным специалистами-патоморфологам, имеющим более чем пятилетний опыт клинической практики, было предложено повторно оценить 75 образцов с различной патологией ЩЖ. Образцы были получены в лечебных учреждениях, где те работали, и число биоптатов, первоначально классифицированных как АНЗ/ФИНЗ, намеренно было большим (n=31). Исследования проводились слепым методом, информация о результатах предыдущей цитологической оценки и данные из истории болезни представлены не были. Мнение патоморфологов относительно АНЗ/ФИНЗ совпало с первоначальным диагнозом только в трети случаев, еще треть из этих образцов были оценены как имеющие доброкачественные изменения, а оставшаяся треть — как подозрительные на злокачественность. Кроме того, 21% из 19 образцов, первоначально расцененных как доброкачественные, были отнесены к категории АНЗ/ФИНЗ.³³ Основными факторами, повлиявшими на расхождение во мнениях относительно образцов, классифицированных как АНЗ/ФИНЗ, были качество препаратов и недостаточная адекватность клеточного состава биоматериала. В другом исследовании была отмечена обратная зависимость между числом диагнозов АНЗ/ФИНЗ и количеством неинформативного материала ТАБ, после того как образцы были рассортированы по годам получения, типам аспиратора и специалистам-цитопатологам, прово-

дившим исследование. В связи с этим после постановки диагноза АНЗ/ФИНЗ считается целесообразным проведение повторной ТАБ, и в 50–60% случаев после повторной биопсии образование классифицируется как доброкачественное.³⁵

Первоначально категория IV по системе Bethesda (ФН/ПФН) была введена для обозначения патологических изменений, свидетельствующих о риске развития фолликулярного рака; такие изменения следует оценивать с точки зрения возможного хирургического вмешательства, хотя большинство из них в конечном итоге оказываются доброкачественными (см. табл. 3).^{1,29,30,32} Раньше в подобных случаях в качестве диагностической процедуры рекомендовали лобэктомию, которая и сейчас остается стандартом лечения, но теперь дополнительную информацию о цитологических характеристиках опухоли можно получить с помощью методов молекулярной диагностики (см. далее) и таким образом убедиться в целесообразности наблюдения пациентов с узлами, относящимися к категории IV.²⁹

В 2012 г. Национальный институт рака рекомендовал пересмотреть терминологию и не употреблять определение «рак» в том случае, если данные свидетельствуют об индолентном течении заболевания, чтобы избежать гипердиагностики и проведения неоправданно агрессивного лечения. Рабочая группа, состоящая из международных экспертов, пересмотрела и обобщила 268 случаев инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярного рака ЩЖ; у 109 пациентов был диагностирован инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака без признаков сосудистой или капсулярной инвазии, подтвержденной гистологическим исследованием.³⁶ В течение периода последующего наблюдения (от 10 до 26 лет) все пациенты в этой группе были живы, симптомы заболевания у них отсутствовали и никому из них не была назначена радиоактивная абляционная терапия. В результате терминология была пересмотрена, и появился новый термин «неинвазивная фолликулярная неоплазма ЩЖ с ядерными изменениями папиллярного типа» (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features — NIFTP). Диагностические критерии для этой опухоли³⁶ включают отсутствие сосудистой или капсулярной инвазии, что требует оценки границы между опухолью и капсулой; таким образом, поставить диагноз только на основании цитологического исследования невозможно, и NIFTP переходит в категорию хирургических заболеваний. В результате переклассификации этого вида опухоли риск злокачественности по большинству категорий системы Bethesda ожидаемо снизился (см. табл. 3),^{1,29,30} при этом некоторые авторы сообщают о самом большом снижении среди неопределенных (сомнительных) опухолевых изменений ЩЖ (АНЗ/ФИНЗ и ФН/ПФН)³⁷, а другие — среди изменений с подозрением на рак (категория V по системе Bethesda).^{38,39} Хотя некоторые и полагают, что злокачественные изменения можно легко отличить от NIFTP до проведения хирургического вмешательства,⁴⁴ сейчас исследователи предпринимают попытки

как можно точнее описать дооперационное состояние и характеристики NIFTR для идентификации этой опухоли при проведении цитологического, молекулярного или ультразвукового исследования.⁴⁰⁻⁴³ Если удастся с высокой вероятностью диагностировать NIFTR до операции, это может повлиять на стратегию лечения, т. е. позволит шире применять нехирургические методы или ограниченное хирургическое вмешательство (например, лобэктомия вместо тотальной тиреоидэктомии, если подозрительная на злокачественность опухоль окажется NIFTR).

Молекулярная диагностика используется как дополнительный метод при принятии решения о тактике ведения пациента (наблюдение или хирургическая операция), а также, возможно, для определения объема хирургического вмешательства (лобэктомия или тотальная тиреоидэктомия) у пациентов с неопределенными узловыми изменениями. При этом тактикой ведения больных с такими изменениями может быть либо хирургическая резекция подозрительного узла для дальнейшей диагностики, либо тщательное клиническое и сонографическое наблюдение.

Молекулярная диагностика

Сейчас используется несколько молекулярных панелей, позволяющих повысить точность дооперационной цитологической диагностики узлов ЩЖ; каждая из этих панелей требует тщательной интерпретации результатов. Классификатор генной экспрессии (ГЕС) Afirma (Veracyte, Сан-Франциско, Калифорния) оценивает экспрессию 142 генов, имеющих наиболее вероятную ассоциацию с доброкачественностью опухоли. Проспективное наблюдение 3789 пациентов, из узлов ЩЖ которых было получено 4812 аспириатов, показало, что этот тест может использоваться для исключения злокачественности при сомнительной цитологии узла ЩЖ. Например, если узел был цитологически классифицирован как АНЗ/ФИНЗ или ФН/ПФН, отрицательное прогностическое значение (ОПЗ) для злокачественного процесса составляет 95 и 94% соответственно. И наоборот, положительное прогностическое значение (ППЗ) для этих узлов составляет только 38 и 37% соответственно.⁴⁵ Эти результаты впоследствии были оценены в мультицентровом исследовании, в котором общая чувствительность и специфичность для узлов, охарактеризованных как АНЗ/ФИНЗ/ФН/ПФН или как подозрительные на злокачественность, составили соответственно 90 и 52%.⁴⁶ Следовательно, тест с использованием ГЕС Afirma может считаться тестом «исключения»: его отрицательный результат имеет высокую степень гистологического соответствия доброкачественному процессу, однако его возможности в определении злокачественности ограничены. Сейчас клиническая практика такова, что лишь небольшому числу пациентов (6–13%) с узлами ЩЖ, цитология которых неопределенна, имеющих на основании результатов теста ГЕС доброкачественный прогноз, выполняют резекцию, однако при этом не исключается вероятность того, что у некоторых из них может быть впоследствии диагностирована индолентная форма злока-

чественной опухоли, которая ранее себя не проявляла.⁴⁷ Авторы предлагают проведение регулярного ежегодного обследования таких пациентов с увеличением интервала между обследованиями при подтвержденной стабильности состояния узла на УЗИ.

В отличие от Afirma, тест ThyroSeq (секвенирование следующего поколения, версия 2.1; CBLPath, Рай-Брук, штат Нью-Йорк) имеет более высокое ППЗ и считается тестом «включения». Первоначально разработанная как панель, включающая 7 генов современная версия (2.1) прошла несколько итераций,^{48,49} и сейчас оцениваются точные мутации 14 генов и перестановки в 42 генах.⁵⁰ Недавно стала доступной обновленная версия (версия 3), оценивающая точечные мутации и перестановки в 112 генах, ассоциированных с ЩЖ, а также количественные данные, касающиеся экспрессии генов и вариаций числа копий.⁴⁷ В специальных исследованиях, проведенных организацией-разработчиком, чувствительность, специфичность, ОПЗ и ППЗ для изменений ЩЖ, классифицированных как АНЗ/ФИНЗ при использовании ThyroSeq, версия 2.1, составили 90,9; 92,1; 97,2 и 76,9% соответственно,⁵⁰ а те же показатели для ФН/ПФН были 90; 93; 96 и 83% соответственно.⁴⁹ Результаты независимой оценки этого теста сторонними организациями пока отсутствуют.⁵¹

Еще один тест «включения» с высокой специфичностью – тест ThyGenX (Interpace Diagnostics, Парсиппани, Нью-Джерси), ранее представленный на рынке как miRInform (Asuragen, Остин, Техас), – также использует панель из 7 генов (*v-Raf* гомолог В1 вирусного онкогена мышинной саркомы [*BRAF*]; гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Харви [*HRAS*]; гомолог вирусного онкогена крысиной нейробластомы [*NRAS*]; гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена [*KRAS*]; онкогенные комплексы *RET/PTC1* и *RET/PTC3* и активируемый пероксисомным пролифератором гамма-рецептор гена *PAX8* [*PAX8-PPARG*]) для оценки мутаций, связанных с папиллярным раком ЩЖ.^{47,52}

При использовании этой панели выявление мутаций *BRAF* и *RET/PTC* имело 100% ассоциацию со злокачественными изменениями, независимо от первоначального цитологического диагноза, однако при выявлении мутаций в других генах наличие злокачественных изменений зависело от первоначальной цитологической оценки (например, мутации *RAS* были связаны со злокачественными изменениями в 74–88% образцов), а отсутствие мутаций не гарантировало доброкачественной природы новообразования.⁴⁷ Для уменьшения числа ложноотрицательных результатов тест ThyGenX сейчас используют в комбинации с микро-РНК-классификатором генной экспрессии (ThyгаMIR, Interpace Diagnostics). Это сочетание, впервые примененное Labougiere и соавт.⁵³ для оценки 109 узлов с неуточненной цитологической характеристикой (АНЗ/ФИНЗ или ФН/ПФН), продемонстрировало чувствительность, специфичность, ОПЗ и ППЗ, равные 89; 85; 94 и 74% соответственно. Эти авторы пришли к выводу, что дополнительное использование классификатора микро-

РНК повышало чувствительность исследования, не снижая его специфичности. В единственной на сегодняшний день независимой оценке исследователи, спонсируемые промышленными структурами, сообщили, что дополнительное использование теста ThyгаMIR повышало чувствительность до 94% по сравнению с 55% при использовании только ThyGenX. Поскольку в это исследование были включены множественные гистопатологические категории (серия состояла из 257 удаленных узлов ЩЖ), трудно сказать, насколько эти данные применимы именно для узлов с неопределенной цитологией.⁵⁴ Классификатор микроРНК применялся отдельно также в тесте Rosetta GX Reveal (Rosetta Genomics, Реховот, Израиль), использующем количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией для анализа образцов ТАБ. Для первоначального исследования был взят 201 образец, и в 94% случаев анализ оказался успешным, но при исследовании только образцов с АНЗ/ФИНЗ или ФН/ПФН значения чувствительности и специфичности для них составили по 74%, ОПЗ – 92%, а ППЗ – 43%. Дополнительное преимущество этого теста состоит в том, что для его проведения не требуются образцы свежей ткани и их специальная обработка, как для других молекулярных тестов; более всего он применим как тест «исключения» благодаря высокому ОПЗ.⁵⁵

Методы молекулярной диагностики не предназначены для того, чтобы заменить собой врачебное заключение; скорее результаты молекулярных тестов – это предмет для обсуждения и выбора клинической тактики. Например, результаты молекулярных тестов могут быть полезны при консультировании пациентов, находящихся в группе высокого риска, но объективно имеющих узел с неутонченной цитологической характеристикой, которые колеблются при принятии решения о проведении хирургической операции. В этой ситуации тест «включения» может помочь им в выборе метода лечения в пользу оперативного вмешательства. И наоборот, в случае пациентов из группы низкого риска с узлом в ЩЖ с неутонченной цитологической характеристикой и при наличии сомнений по поводу выбора наблюдательной тактики тест «исключения» может помочь принять решение.

Наблюдение пациентов при случайно выявленном дифференцированном раке щитовидной железы

Хотя при подтвержденном диагнозе злокачественной опухоли наблюдение обычно не рекомендуется, для некоторых пациентов с небольшим случайно выявленным раком ЩЖ клинически обоснованным может быть именно наблюдение с отложенным хирургическим вмешательством. Например, это целесообразно в случае наличия серьезных сопутствующих заболеваний, когда хирургической операции на ЩЖ должна предшествовать необходимая предварительная клиническая стабилизация. Такая тактика может использоваться также для тех пациентов, сопутствующие заболевания которых носят тяжелый характер, не поддаются лечению, представляя

угрозу для жизни, и у которых вследствие этого операция теряет смысл.

С другой стороны, выявление относительно здоровых пациентов с небольшими опухолями ЩЖ, которые могли бы избежать хирургического вмешательства без угрозы для жизни, является более сложной задачей. В проспективном исследовании, проведенном в Японии, сравнивались два подхода к ведению пациентов с папиллярной микрокарциномой ЩЖ (<10 мм на УЗИ): наблюдение с проведением УЗИ каждые полгода и срочная хирургическая операция. Пациенты не имели метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов, а первичная опухоль была локализована на некотором расстоянии от возвратного гортанного нерва или трахеи без признаков или симптомов инвазии. Из 1235 пациентов, которые выбрали наблюдение, только у 191 (15%) опухоль была впоследствии удалена (в среднем через 60 мес). Основаниями для проведения операции послужили рост опухоли, развитие другой патологии ЩЖ, а также желание пациента или рекомендация врача. Рост опухоли наблюдался у 58 (4,6%) пациентов, узловые метастазы – у 19 (1,5%), и у 43 (3,5%) пациентов было отмечено прогрессирование болезни до клинически значимой (размер опухоли >12 мм и/или метастазы в лимфатические узлы). Ни у кого из этих пациентов не было отмечено отдаленных метастазов; за весь период исследования не было ни одного случая смерти от рака ЩЖ. По сравнению с пациентами моложе 40 лет, у более старших участников исследования гораздо реже отмечалось прогрессирование болезни: из 496 пациентов старше 60 лет только у 2,2% опухоль увеличилась в размере (по сравнению с 5,9% в более молодой группе; $p=0,0014$), у 0,4% опухоль метастазировала в лимфатические узлы (по сравнению с 5,3%; $p<0,0001$) и у 1,4% болезнь стала клинически значимой (по сравнению с 8,9%; $p<0,0001$). В результате мультивариантного анализа были установлены только два фактора риска прогрессирования болезни: молодой возраст (<40 лет; ОР 4,348; 95% ДИ 2,293–8,196; $p<0,0001$) и размер опухоли (>9 мм; ОР 4,717; 95% ДИ 1,961–11,364).⁵⁶ В другом аналогичном исследовании, также проведенном в Японии, рост опухоли наблюдался у 7% пациентов, а метастазы в лимфатические узлы – у 1% из 230 пациентов за 5-летний период наблюдения.⁵⁷ Это подтверждает концепцию о том, что тщательно отобраннным пациентам с индолентным течением рака ЩЖ хирургическая операция может не потребоваться. В первом исследовании, посвященном оценке активного наблюдения в европейской популяции, Tuttle и соавт.⁵⁸ оценивали состояние 291 пациента с высокодифференцированным папиллярным раком ЩЖ (размер опухоли <1,5 см) на протяжении в среднем 25 мес (6–166 мес). Рост опухоли более чем на 3 мм наблюдался у только у 3,8% пациентов, регионарные или отдаленные метастазы ни у кого обнаружены не были. В дополнение к стандартной оценке размера опухоли с помощью УЗИ (изначально каждые 6 мес) у пациентов также регулярно измеряли объем опухоли. Авторы отмечают, что увеличение объема опухоли более чем на 50% предшествовало изменению размера опухоли, выявленному на УЗИ, в среднем на 8,2 мес; это позволяет сделать вывод о

том, что кинетика опухоли может служить маркером для раннего выявления пациентов, опухоли которых склонны к росту. Группа, проводившая исследование в специализированном центре, также опубликовала критерии отбора, которые включали характеристику самой опухоли, характеристику пациентов и команды специалистов, проводящей оценку.⁵⁹ Сочетание этих трех факторов играет ключевую роль в успешном неоперативном ведении пациентов с небольшими опухолями низкого риска. Необходимо дальнейшее изучение критериев отбора пациентов с индолентным, высокодифференцированным раком ЩЖ, оценка возможности проведения «операции спасения» (salvage) в случае прогрессирования заболевания, а также отдаленных клинических последствий, прежде чем такой подход будет рекомендован для широкого применения у пациентов с дифференцированным раком ЩЖ.

Заключение

Случайно выявляемые узлы ЩЖ представляют собой широко распространенную проблему, с которой часто

сталкиваются хирурги. Первоначальное обследование таких пациентов заключается в сборе полного анамнеза, проведении физикального обследования, функциональных тестов ЩЖ, УЗИ щитовидной железы, включающего центральные и периферические области шеи, и ТАБ для определения цитологических характеристик любого подозрительного новообразования. Ведение пациентов с доброкачественными образованиями состоит в адекватном информировании пациента и наблюдении; подтвержденные злокачественные опухоли должны удаляться. В случае неясной цитологии обязательны повторная ТАБ, тщательное наблюдение и, в случае необходимости, проведение молекулярной диагностики. Хирургическая резекция остается стандартом диагностики в том случае, если предварительные результаты не дали однозначного ответа на вопрос о доброкачественной или злокачественной природе опухоли. Необходимы дальнейшие исследования относительно возможности и онкологической безопасности активного наблюдения как тактики ведения пациентов с небольшим случайно выявленным раком ЩЖ.

Литература

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328:553-559.
- Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2014;94:485-497.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15:1270-1280.
- Wagner J, Aron DC. Incidentalomas: a « disease » of modern imaging technology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:3-8.
- Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013;154:1420-1426; discussion 1426-1427.
- Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1788-1796.
- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol*. 2004;60:21-28.
- Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:143-150.
- Starker LF, Prieto PA, Liles JS, et al. Endocrine incidentalomas. *Curr Probl Surg*. 2016;53:219-246.
- Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2009;30:742-748.
- Uppal A, White MG, Nagar S, et al. Benign and malignant thyroid incidentalomas are rare in routine clinical practice: a review of 97,908 imaging studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:1327-1331.
- Tanpitukpongse TP, Grady AT, Sosa JA, Eastwood JD, Choudhury KR, Hoang JK. Incidental thyroid nodules on CT or MRI: discordance between what we report and what receives workup. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205:1281-1287.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005;237:794-800.
- Hoang JK, Raduazo P, Yousem DM, Eastwood JD. What to do with incidental thyroid nodules on imaging? An approach for the radiologist. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33:150-157.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, Version 1.2017: Thyroid Carcinoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2016. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Accessed April 22, 2017.
- Petr EJ, Else T. Genetic predisposition to endocrine tumors: diagnosis, surveillance and challenges in care. *Semin Oncol*. 2016;43:582-590.
- Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31:493-499.
- Resende de Paiva C, Gronhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. *Front Oncol*. 2017;7:53.
- Choi JS, Choi Y, Kim EK, et al. A risk-adapted approach using US features and FNA results in the management of thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET. *Ultraschall Med*. 2014;35:51-58.
- Boeckmann J, Bartel T, Siegel E, Bodenner D, Stack BC Jr. Can the pathology of a thyroid nodule be determined by positron emission tomography uptake? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:906-912.
- Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature [serial online]. *Thyroid Res*. 2013;6:7.
- Wu LM, Gu HY, Qu XH, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:1798-1805.
- Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R13-R26.
- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 1993;118:282-289.

26. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel JL. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*. 1998;8:283-289.
27. De Koster EJ, Kist JW, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, de Keizer B. Thyroid ultrasound-guided fine-needle aspiration: the positive influence of on-site adequacy assessment and number of needle passes on diagnostic cytology rate. *Acta Cytol*. 2016;60:39-45.
28. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of non-diagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4924-4927.
29. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27:1341-1346.
30. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007;142:837-844; discussion 844.e831-844.e833.
31. Giles WH, MacLellan RA, Gawande AA, et al. False negative cytology in large thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:152-157.
32. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19:1159-1165.
33. Padmanabhan V, Marshall CB, Akdas Barkan G, et al. Reproducibility of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance category using The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology when reviewing slides from different institutions: a study of interobserver variability among cytopathologists. *Diagn Cytopathol*. 2017;45:399-405.
34. VanderLaan PA, Renshaw AA, Krane JF. Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology are inversely related. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:462-465.
35. Langer JE, Baloch ZW, McGrath C, Loevner LA, Mandel SJ. Thyroid nodule fine-needle aspiration. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33:158-165.
36. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1023-1029.
37. Li W, Sciallis A, Lew M, Pang J, Jing X. Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN [published online ahead of print November 30, 2017]. *Diagn Cytopathol*. doi: 10.1002/dc.23866.
38. Kiernan CM, Weiss VL, Mehrad M, Ely K, Baregamian N, Solorzano CC. New terminology-noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) and its effect on the rate of malignancy at a single institution. *Surgery*. 2018;163:55-59.
39. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et al. The impact of non-invasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid*. 2015;25:987-992.
40. Song SJ, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. Pre-operative features of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features: an analysis of their cytological, Gene Expression Classifier and sonographic findings. *Cytopathology*. 2017;28:488-494.
41. Yang GCH, Fried KO, Scognamiglio T. Sonographic and cytologic differences of NIFTP from infiltrative or invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a review of 179 cases. *Diagn Cytopathol*. 2017;45:533-541.
42. Rosario PW, Mourao GF, Nunes MB, Nunes MS, Calsolari MR. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:893-897.
43. Brandler TC, Yee J, Zhou F, et al. Does non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features have distinctive features on sonography [published online ahead of print November 29, 2017]? *Diagn Cytopathol*. doi: 10.1002/dc.23863.
44. Strickland KC, Vivero M, Jo VY, et al. Preoperative cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a prospective analysis. *Thyroid*. 2016;26:1466-1471.
45. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367:705-715.
46. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:119-125.
47. Nicholson KJ, Yip L. An update on the status of molecular testing for the indeterminate thyroid nodule and risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:8-15.
48. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3390-3397.
49. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120:3627-3634.
50. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid*. 2015;25:1217-1223.
51. Yip L, Sosa JA. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Surg*. 2016;151:663-670.
52. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1365-1369.
53. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2743-2750.
54. Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S, Haynes BC, Giordano TJ, Labourier E. Molecular classification of thyroid lesions by combined testing for miRNA gene expression and somatic gene alterations. *J Pathol Clin Res*. 2016;2:93-103.
55. Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *J Clin Pathol*. 2017;70:500-507.
56. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24:27-34.
57. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010;34:1222-1231.
58. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143:1015-1020.
59. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid*. 2016;26:144-149.

Связь ожирения с риском развития рака молочной железы и прогнозом заболевания: механизм, стратегия профилактики и лечения

Мануэль Пикон-Руис, PhD¹; Синтия Мората-Тарифа, PhD²; Жанейро Ж. Валле-Гоффин, MD³;
Эйтан Р. Фридман, MD⁴; Джойс М. Слингерланд, MD, PhD⁵⁻⁷

¹Научный сотрудник, Институт рака молочной железы семьи Браман, Многопрофильный онкологический центр Сильвестр, Университет Майами, Майами, Флорида;

²научный сотрудник, Институт рака молочной железы семьи Браман, Многопрофильный онкологический центр Сильвестр, Университет Майами, Майами, Флорида;

³врач, кафедра внутренних болезней, медицинский факультет Университета Майами, Майами, Флорида;

⁴врач, кафедра внутренних болезней, медицинский факультет Университета Майами, Майами, Флорида;

⁵директор Институт рака молочной железы семьи Браман, Многопрофильный онкологический центр Сильвестр, Университет Майами, Майами, Флорида;

⁶профессор, отделение онкогематологии, медицинский факультет Университета Майами, Майами, Флорида;

⁷профессор, отделение биохимии и молекулярной биологии, Медицинская школа Миллера, Университет Майами, Майами, Флорида

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin* 2017; 67:378-397. © 2017 The Authors. *CA A Cancer Journal for Clinicians* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American Cancer Society. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

В последние десятилетия наблюдается беспрецедентный рост числа людей, страдающих ожирением, и, соответственно, влияние этого фактора на здоровье населения становится все более очевидным. В 2014 г. во всем мире насчитывалось более 1,9 млрд человек с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ – 25–29,9 кг/м²), у 600 млн из них было диагностировано ожирение (ИМТ >30 кг/м²). Хотя связь ожирения с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями общепризнана, его влияние на онкологическую заболеваемость и смертность недооценивается. Ожирение связано как с повышенным риском развития рака молочной железы (РМЖ), особенно у женщин в постменопаузе, так и с неблагоприятным исходом заболевания у женщин всех возрастов. В первой части этой статьи приводятся обобщенные сведения о связи ожирения с риском развития рецептор-положительного и рецептор-негативного РМЖ, а также клиническим течением и прогнозом заболевания у женщин в пре- и постменопаузе. Во второй части анализируются гипотетические молекулярные механизмы, связывающие ожирение с увеличением продукции локальных и циркулирующих провоспалительных цитокинов, опухолевым ангиогенезом и ростом популяции высококачественных опухолевых стволовых клеток, стимулирующих развитие, инвазию и метастазирование опухоли. И наконец, обзор результатов обсервационных эпидемиологических исследований демонстрирует снижение риска РМЖ и более благоприятный прогноз, связанные с увеличением физической активности. Кроме того, в статье обсуждаются некоторые вопросы, связанные с изменением образа жизни, которое может повлечь за собой снижение уровня стероидных половых гормонов, повлиять на метаболизм инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, а также на воспалительные биомаркеры – т. е. факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным исходом заболевания у женщин, страдающих ожирением. Хотя во многих эпидемиологических исследованиях была установлена связь между физической активностью, приводящей к снижению массы тела, и более благоприятным прогнозом РМЖ, необходимы дальнейшие проспективные исследования, которые могли бы убедительно продемонстрировать положительное влияние снижения массы тела на клиническое течение и прогноз заболевания. Можно надеяться, что на основании результатов продолжающихся в настоящее время интервенционных исследований, обзор которых также дается в этой статье, появится возможность включения системных мероприятий по снижению массы тела в план лечения пациентов с диагнозом РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, питание и физическая активность, гормон-рецептор, иммунитет, воспалительные цитокины, ядерный фактор каппа-В (NF-κB), ожирение, постменопаузальный рак, рак в пременопаузе, стероидные половые гормоны, снижение массы тела.

Практические выводы

- Ожирение увеличивает риск развития постменопаузального РМЖ и смертности от этого заболевания.
- Повышенный уровень эстрогенов и медиаторов воспаления ассоциируется с агрессивным фенотипом РМЖ при ожирении.
- Данные обсервационных исследований свидетельствуют о необходимости продолжения изучения роли физической активности и уменьшения массы тела в снижении смертности от РМЖ.

Введение

Более 600 млн взрослого населения в мире (что составляет 13%) страдают ожирением, которое определяется¹ как индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м². Эта проблема особенно актуальна для развитых странах, таких как США, где 36% взрослого населения – это люди с диагнозом «ожирение».² Хотя связь ожирения с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями хорошо известна и доказана,^{3,4} наше понимание его роли в процессе канцерогенеза только начинает оказывать влияние на клиническую практику. Несмотря на то что уже на протяжении нескольких десятилетий мы знаем, что ожирение связано с повышенным риском смертности от злокачественных опухолей,^{5,6} исследования, в которых могла бы быть установлена четкая причинно-следственная связь, пока продолжаются и снижение массы тела в качестве метода борьбы с раком еще не вошло в повседневную врачебную практику. Недавние исследования подтвердили, что избыточная масса тела и ожирение связаны с повышенным риском аденокарциномы пищевода, кардиального отдела желудка, щитовидной железы, ободочной и прямой кишки, эндометрия, предстательной железы, желчного пузыря, яичников, молочной железы и множественной миеломы.⁷ Жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления, создавая микросреду, которая способствует опухолевой инвазии и метастазированию.⁸⁻¹⁰ Поскольку рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным видом рака и второй по значимости причиной женской смертности в развитых странах,¹¹ понимание связи между ожирением и развитием этого заболевания имеет важнейшее значение для сохранения здоровья населения. В статье дается обзор материалов, в которых рассматривается связь между ожирением и заболеваемостью и смертностью от РМЖ. В ней также кратко описаны свойства жировой ткани при ожирении и механизмы, влияющие на воспалительную реакцию, снижающие противоопухолевый иммунитет, способствуя ангиогенезу, росту и метастазированию опухоли. Кроме того, в статье приводятся результаты обсервационных исследований, подтверждающие, что физическая активность и уменьшение массы тела приводят к снижению риска РМЖ и улучшению показателей выживаемости. Кроме того, анализируются продолжающиеся интервенционные исследования, ко-

торые должны дать ответ на вопрос: приведет ли применение методов снижения массы тела в клинической практике к улучшению выживаемости больных РМЖ.

Ожирение и риск развития рака молочной железы в пременопаузе

В период с 2011 по 2014 г. в США среди женщин в возрасте от 20 до 59 лет около 35% страдали ожирением.² По оценкам разных авторов, примерно 20% случаев РМЖ диагностируются у женщин моложе 50 лет, т. е. в пременопаузе. Результаты эпидемиологических исследований указывают на обратную связь между ожирением и риском развития РМЖ у женщин в пременопаузе.¹²⁻¹⁵ Метаанализ 7 исследований, включающий 337 819 женщин-участниц, из которых у 4385 был диагностирован инвазивный РМЖ, продемонстрировал наличие обратной связи между показателями ИМТ и риском РМЖ в пременопаузе при сравнении женщин с ИМТ >31 кг/м² с теми, у кого ИМТ был меньше 21 кг/м² [относительный риск (ОР) 0,54; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,85].¹⁶ Метаанализ 9 исследований также подтвердил обратную зависимость между риском РМЖ в пременопаузе и ожирением. ОР на единицу прироста ИМТ был равен 0,98 (95% ДИ 0,97–0,99)¹⁷ Еще одна работа, в которой проведен метаанализ 20 проспективных когортных исследований, насчитывающий более 2,5 млн участниц, включая 7930 случаев РМЖ в пременопаузе, показал снижение риска заболевания примерно на 8% на каждые 5 кг/м² прироста ИМТ (ОР 0,92; 95% ДИ 0,88–0,97; $p=0,001$).¹⁸

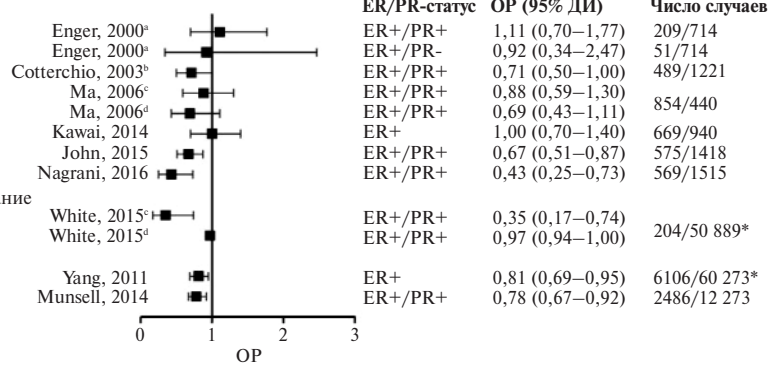
Однако снижение риска РМЖ при увеличении массы тела наблюдалось не во всех исследованиях. Так, например, в исследованиях методом случай-контроль была продемонстрирована умеренная положительная связь между ожирением и риском РМЖ в пременопаузе.¹⁹ Исследование Breast Cancer Prevention P-1, в котором приняли участие 5864 женщины в возрасте до 50 лет, выявило выраженную связь между риском развития РМЖ и ожирением (ОР 1,70; 95% ДИ 1,10–2,63).²⁰ Некоторое противоречие в результатах приведенных выше исследований, вероятно, объясняется неоднородным распределением по группам женщин с разными подтипами рака: рецептор-положительным и рецептор-негативным. Кроме того, в двух работах была отмечена разница в результатах в зависимости от этнической принадлежности женщин: обратная связь между показателем ИМТ и риском РМЖ в пременопаузе наблюдалась у представительниц большинства этнических групп, а прямая – только у женщин азиатского происхождения.^{18,21}

Рецептор-положительный рак молочной железы в пременопаузе

Связь ожирения с риском РМЖ в пременопаузе зависит от подтипа опухоли. Большинство исследований подтверждают, что ожирение ассоциируется со снижением риска эстроген-рецептор-положительного (ER-положительного) РМЖ в пременопаузе.^{14,22-25} Два метаанализа,

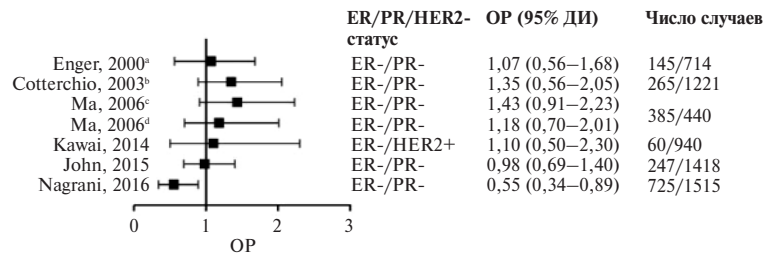
A. ER-положительный РМЖ

Случай-контроль



B. ER-отрицательный РМЖ

Случай-контроль



C. ТН РМЖ

Случай-контроль

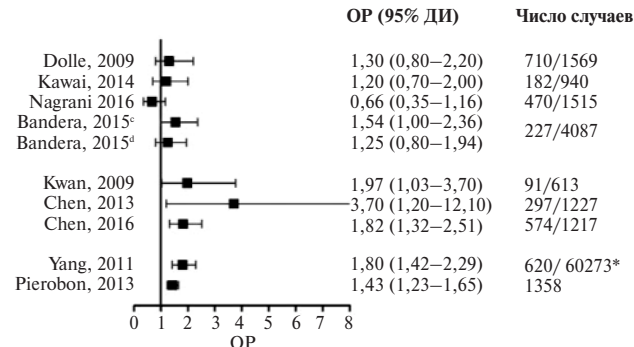


Рис. 1. Лесовидные графики иллюстрируют связь между РМЖ в менопаузе и ИМТ. Сравняются ИМТ у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и у имеющих нормальную массу тела (ИМТ <25 кг/м²) и риск развития (А) ER-положительного (ER+) и/или PR-положительного (PR+) РМЖ по данным исследования методом случай-контроль (Kawai и соавт.,¹⁹ Cotterchio и соавт.,²² Ma и соавт.,²³ John и соавт.,²⁴ Nagrani и соавт.,²⁵ и Enger и соавт.,²⁶), проспективного когортного исследования (White и соавт.,¹⁴) и метаанализа (Yang и соавт.,²⁷ и Munsell и соавт.,²⁸); (B) ER-отрицательного/PR-отрицательного (ER-/PR-) и HER2-положительного (HER2+) или неизвестного HER2-статуса РМЖ по данным исследования методом случай-контроль (Kawai и соавт.,¹⁹ Cotterchio и соавт.,²² Ma и соавт.,²³ John и соавт.,²⁴ Nagrani и соавт.,²⁵ и Enger и соавт.,²⁶); а также (C) ТН РМЖ по данным исследования методом случай-контроль (Kawai и соавт.,¹⁹ Nagrani и соавт.,²⁵ Dolle и соавт.,³¹ и Bandera и соавт.,³³), исследования методом случай-случай (Kwan и соавт.,³⁰ Chen и соавт.,³² и Chen и соавт.,³⁴) и метаанализа (Yang и соавт.,²⁷ и Pirobon и соавт.,³⁶). В графе «Число случаев» приводится число случаев РМЖ в менопаузе / число участников контрольной группы (для исследований методом случай-контроль) или число случаев РМЖ / численность общей популяции (для проспективных исследований и метаанализов). Знак * показывает общее число женщин (не только в менопаузе). Надстрочные знаки указывают на исследования, в которых сравнивались следующие категории: ^aженщины с ИМТ ≥27,1 кг/м² vs <21,7 кг/м²; ^bженщины с ИМТ >27 кг/м² vs ≤25 кг/м²; ^cженщины с ожирением I степени (30–34,99 кг/м²) vs женщины с нормальной массой тела; ^dженщины с ожирением II и III степени (>35 кг/м²) vs женщины с нормальной массой тела

включавших 6106 женщин, из которых у 2486 в менопаузе был диагностирован ER-положительный РМЖ, продемонстрировали обратную связь между ИМТ и этим типом рака.^{27,28} Подобная зависимость, скорее всего, характерна для всех белых американок, в том числе латиноамериканского происхождения.²⁴ Интересно, что в одном

небольшом исследовании была показана обратная связь между ИМТ и ER-положительным и прогестерон-рецептор-положительным (PR-положительным) РМЖ в менопаузе только у белых женщин (n=677; p=0,02), в отличие от афроамериканок (n=884; p=0,89).²⁹ Результаты этих исследований представлены на рис. 1, А.^{14,19,22-28}

Рецептор-негативный рак молочной железы в пременопаузе

Тройной негативный РМЖ (ТН РМЖ), который характеризуется отсутствием ER, PR, а также отсутствием рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER2), характеризуется чрезвычайно агрессивным течением. В большинстве исследований у женщин моложе 50 лет с ожирением отмечается повышенный риск ER-отрицательного^{19,22-26} и ТН РМЖ, в отличие от ER-положительного РМЖ.^{19,30-34} Популяционное исследование методом случай-контроль «Рак и стероидные гормоны» (The Cancer and Steroid Hormone – CASH), включавшее 3432 женщины с РМЖ в пременопаузе, выявило выраженную положительную ассоциацию риска ТН РМЖ и ИМТ.³⁵ В отличие от CASH, в индийском исследовании методом случай-контроль связи между ожирением и риском ER-отрицательного/PR-отрицательного РМЖ и ТН РМЖ в пременопаузе продемонстрировано не было. В то же время было показано, что риск ТН РМЖ в пременопаузе повышен у женщин с большими окружностью талии (ОТ) и отношением ОТ к окружности бедер (ОБ) ($p < 0,001$).²⁵ Результаты еще двух метаанализов выявили повышение риска ТН РМЖ в пременопаузе у женщин, страдающих ожирением, на 80 и 43%. На рис. 1, В и 1, С представлены лесовидные графики результатов этих исследований.^{19, 22,23,25-27,30-34,36}

Воспалительный рак молочной железы в пременопаузе

Воспалительный РМЖ характеризуется быстрым агрессивным течением.³⁷ Недавнее исследование методом случай-контроль, использовавшее информацию из базы данных Консорциума по мониторингу рака молочной железы (Breast Cancer Surveillance Consortium) за 1994–2009 гг., показало, что ожирение связано с повышенным риском воспалительного РМЖ в пременопаузе (ОР 3,62; 95% ДИ 1,20–10,39) для всех случаев, а также ER-положительного (ОР 3,53; 95% ДИ 1,20–10,39) и ER-отрицательного (ОР 4,67; 95% ДИ 1,45–15,02) воспалительного РМЖ.³⁸ Более раннее исследование, включавшее 68 случаев воспалительного РМЖ, также установило, что ИМТ $> 26,65$ кг/м² ассоциируется с почти четырехкратным повышением риска РМЖ в пременопаузе.³⁹

Ожирение и риск развития постменопаузального рака молочной железы

В период с 2011 по 2014 г. в США примерно 39% женщин старше 60 лет страдали ожирением.² Частота метаболического синдрома, одним из проявлений которого служит ожирение,⁴⁰ также растет и имеет выраженную ассоциацию с повышенным риском постменопаузального РМЖ.⁴¹ Наличие связи между ожирением и повышенным риском постменопаузального РМЖ подтверждается многими исследованиями.^{14,16,22,42-45} В исследовании «Миллион женщин», в котором на протяжении свыше 5 лет наблюдались 1,2 млн британок в возрасте от 50 до

64 лет, включая 45 037 женщин с диагнозом РМЖ, было установлено почти 30% повышение риска развития постменопаузального РМЖ у женщин с ожирением (ОР 1,29; 95% ДИ 1,22–1,36).⁴⁶ Метаанализ 34 исследований, включающих 2,5 млн женщин, в том числе 23 909 – с постменопаузальным РМЖ, показал, что риск развития этого типа опухоли положительно коррелировал с повышением ИМТ на каждые 5 кг/м² (ОР 1,12; 95% ДИ 1,08–1,16; $p < 0,0001$).¹⁸ Повышенные показатели риска постменопаузального РМЖ, связанного с ожирением, отмечаются только в группе женщин, не использовавших гормонозаместительную терапию (ГЗТ) в период менопаузы.⁴⁷⁻⁴⁹

Рецептор-положительный постменопаузальный рак молочной железы

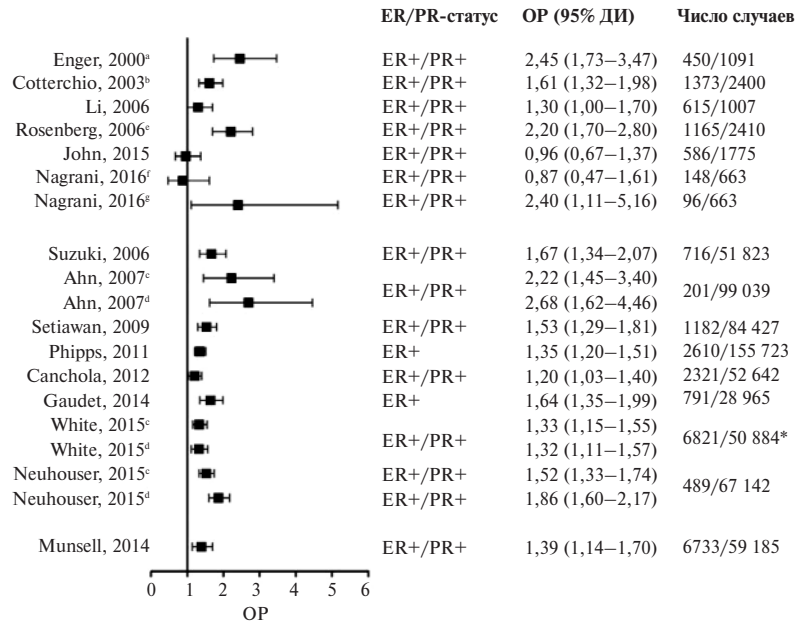
Повышенный риск развития постменопаузального РМЖ, ассоциированный с ожирением, отмечается преимущественно при ER-положительном подтипе РМЖ. Многие эпидемиологические исследования, как методом случай-контроль, так и проспективные, подтверждают, что связь ожирения с риском РМЖ наиболее выражена при рецептор-положительном типе опухоли^{14,22,26,42,43,48-55} и особенно проявляется среди представительниц Азиатско-Тихоокеанского региона по сравнению с уроженками Северной Америки, Европы и Австралии.¹⁸ Кроме того, увеличение показателей ИМТ у женщин старше 18 лет связано с повышенным риском постменопаузального ER-положительного/PR-положительного РМЖ.^{26,49,54} При этом прибавка массы тела коррелировала с риском постменопаузального ER-положительного/PR-положительного РМЖ только у тех латиноамериканок, которые не получали ГЗТ и имели нормальные показатели ИМТ в молодом возрасте.⁵³ Примечательно, что в индийском исследовании методом случай-контроль была установлена связь ожирения с повышенным риском развития ER-положительного/PR-положительного РМЖ, диагностированным только спустя 10 лет после наступления менопаузы.²⁵ Постменопаузальный ER-положительный/PR-положительный РМЖ также связан с увеличением окружности талии и большим соотношением индекса ОТ/ОБ.^{14,25,52,54} Наиболее выраженная связь между ожирением и риском постменопаузального ER-положительного/PR-положительного РМЖ отмечалась у женщин, никогда не применявших ГЗТ.^{42,49,56} Метаанализ 89 исследований, проведенных с 1980 по 2012 г., включавший в общей сложности 59 185 женщин, показал, что риск постменопаузального ER-положительного/PR-положительного РМЖ при ожирении (ОР 1,39; 95% ДИ 1,14–1,70) был выше у женщин, никогда не использовавших ГЗТ (ОР 1,42; 95% ДИ 1,30–1,55), по сравнению с теми, кто ее применял (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42).²⁸ В ряде исследований было продемонстрировано отсутствие связи между повышенным риском ER-положительного/PR-отрицательного рака и ожирением, в отличие от ER-положительного/PR-положительного РМЖ.^{26,42,43,48-51,54} Этот подтип опухоли характеризуется более агрессивным

А. ER-положительный РМЖ

Случай-контроль

Проспективное когортное исследование

Метаанализ



В. ER+/PR-отрицательный

Случай-контроль

Проспективное когортное исследование

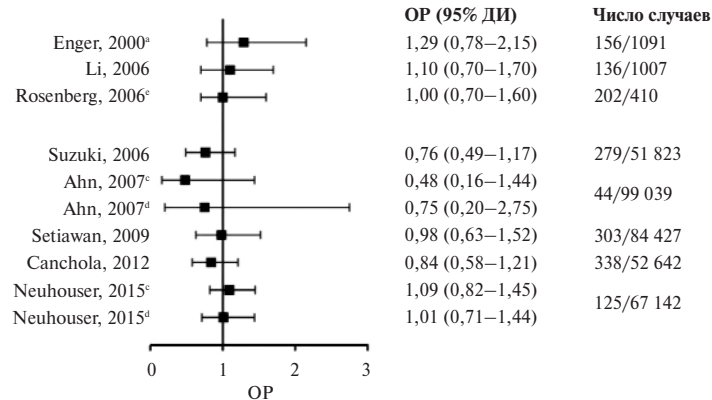


Рис. 2. Лесовидный график, иллюстрирующий связь риска постменопаузального РМЖ с ИМТ. Сравнивается ИМТ у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и женщин, имеющих нормальную массу тела (ИМТ <25 кг/м²), и риск развития (А) ER-положительного (ER+) и PR-положительного (PR+) или неизвестного PR-статуса РМЖ по данным исследований методом случай-контроль (Cotterchio и соавт.,²² John и соавт.,²⁴ Nagrani и соавт.²⁵ и Enger и соавт.,²⁶ Rosenberg и соавт.⁵¹ и Li и соавт.⁴²), проспективных когортных исследований (White и соавт.,¹⁴ Neuhouser и соавт.,⁴³ Suzuki и соавт.,⁴⁸ Ahn и соавт.,⁴⁹ Setiawan и соавт.,⁵⁰ Phipps и соавт.,⁵² Canchola и соавт.,⁵⁴ Gaudet и соавт.⁵⁵) и метаанализа (Munsell и соавт.²⁸); (В) ER+/PR-отрицательного (PR-) РМЖ по данным исследований методом случай-контроль (Enger и соавт.,²⁶ Li и соавт.,⁴² Rosenberg и соавт.⁵¹) и проспективных групповых исследований (Neuhouser и соавт.,⁴³ Suzuki и соавт.,⁴⁸ Ahn и соавт.,⁴⁹ Setiawan и соавт.,⁵⁰ Canchola и соавт.⁵⁴). В графе «Число случаев» приводится число случаев постменопаузального РМЖ / число участников контрольной группы (для исследований методом случай-контроль) или число случаев РМЖ / численность общей популяции (для проспективных исследований и метаанализов). Знак * показывает общее число женщин (не только в постменопаузе). Надстрочные знаки указывают на исследования, сравнивающие следующие категории: ^aженщины с ИМТ ≥27,1 кг/м² vs <21,7 кг/м²; ^bженщины с ИМТ >27 кг/м² vs <25 кг/м²; ^cженщины с ожирением I степени (30–34,99 кг/м²) vs женщины с нормальной массой тела; ^dженщины с ожирением II и III степени (>35 кг/м²) vs женщины с нормальной массой тела; ^eженщины с ИМТ ≥28,3 кг/м² vs <22,2 кг/м²; ^fженщины с менопаузой <10 лет; ^gженщины с менопаузой ≥10 лет

течением и относится чаще к люминальному В-, чем к люминальному А-фенотипу.⁵⁷

В заключение следует сказать, что, несмотря на имеющиеся многочисленные данные, свидетельствующие об обратной связи ожирения с рецептор-положительным

РМЖ, диагностированным в более молодом возрасте, данное метаболическое нарушение является фактором риска для его постменопаузального варианта. На рис. 2, А и 2, В представлены диаграммы результатов этих исследований.^{14,22,23,25,26,28,42,43,48–52,54,55}

Рецептор-негативный постменопаузальный рак молочной железы

Величина показателей риска, характеризующих связь ER-отрицательного и ТН РМЖ с ожирением, по-видимому, различается в группах женщин в пременопаузальном и постменопаузальном периодах. Хотя фактор ожирения и ассоциируется с повышенным риском заболевания в более молодом возрасте, его связь с риском развития ER-отрицательного и ТН РМЖ в постменопаузе минимальна, или можно даже говорить об обратной зависимости. Шведское маммографическое когортное исследование (Swedish Mammography Cohort – SMC), насчитывающее более 50 тыс. женщин в постменопаузе, выявило обратную связь между ожирением и рецептор-негативным РМЖ,⁴⁸ такие же результаты были получены и в ряде других работ.^{25,33,48,50,53–55} В некоторых исследованиях сообщалось о наличии нулевой или умеренно выраженной положительной связи,^{14,25,26,42,43,52,58} и лишь немногие продемонстрировали выраженную зависимость риска постменопаузального ER-отрицательного/PR-отрицательного РМЖ от ожирения.^{22,51} Несмотря на такие противоречивые данные, результаты двух крупных метаанализов 2302 случаев ER-отрицательного/PR-отрицательного РМЖ и 1883 случаев ТН РМЖ, соответственно, свидетельствовали об отсутствии связи между ожирением и риском постменопаузального рецептор-негативного РМЖ.^{28,36} Данные этих исследований представлены на диаграммах на рис. 3, А и 3, В.^{14,22,23,25,26,28,33,36,42,43,48–52,54,55,58}

Воспалительный постменопаузальный рак молочной железы

Риск развития воспалительного РМЖ в период постменопаузы у женщин, страдающих ожирением, повышен в 3–5 раз.³⁹ Недавнее исследование методом случай-контроль, включавшее 435 пациенток с воспалительным РМЖ и контрольную группу численностью 72 096 человек, продемонстрировало выраженную достоверную связь ожирения с повышенным риском развития воспалительного РМЖ в постменопаузальном периоде (ОР 3,75; 95% ДИ 1,92–7,34).³⁸ Еще одно аналогичное исследование выявило зависимость повышенного риска воспалительного РМЖ у женщин как в пре-, так и в постменопаузальном периоде от избыточной массы тела и ожирения (ОР 3,77; 95% ДИ 2,00–7,08).⁵⁹

Снижение массы тела и риск рака молочной железы

Снижение массы тела во взрослом возрасте связано с уменьшением риска РМЖ. Результаты проспективных исследований продемонстрировали, что потеря массы тела как у женщин старше 18 лет,⁶⁰ так и после наступления менопаузы⁶¹ связана со снижением риска постменопаузального РМЖ, причем эта связь более выражена у тех, кто никогда не применял ГЗТ.⁶⁰ Два проспективных исследования, насчитывающих 4047 и 16 038 пациентов с ожирением, показали эффективность бариатрической опера-

ции как метода избавления от лишнего веса и приводящей к снижению онкологической заболеваемости у женщин с диагнозом ожирения, но не у мужчин.^{62,63} Аналогичные результаты, выразившиеся в 5-летнем снижении риска развития РМЖ после бариатрической хирургии, были получены в проспективном когортном исследовании 1035 женщин, которым была выполнена такая операция, и 5746 контрольных лиц.⁶⁴

Увеличение массы тела после перенесенного рака молочной железы

У 50–96% женщин с диагностированным РМЖ во время лечения отмечается прибавка массы тела, и даже у тех, кто обычно не набирает вес в последующие 3 года.^{64,66} Увеличение массы тела чаще наблюдается у женщин в пременопаузе, после химиотерапии и у женщин, имевших избыточную массу тела на момент постановки диагноза.⁶⁷ В нескольких крупных обсервационных исследованиях была продемонстрирована обратно пропорциональная зависимость безрецидивной выживаемости от прибавки массы тела после постановки диагноза.^{65–69} Так, увеличение массы тела после постановки диагноза более чем на 5,9 кг связано с повышением риска смерти в 1,6 раза.⁶⁸ Nichols и соавт. отмечают, что увеличение массы тела на каждые 5 фунтов после постановки диагноза ассоциируется с 13% и 12% ростом показателей смертности от РМЖ и от любых причин соответственно.⁶⁷ Увеличение массы тела после постановки диагноза также связано с большей вероятностью и тяжестью осложнений как после первичных, так и после реконструктивно-пластических операций, повышенной утомляемостью, болями в суставах и возрастанием почти вдвое частоты и интенсивности приливов.⁶⁶

Повышенная смертность от рака молочной железы среди женщин, страдающих ожирением

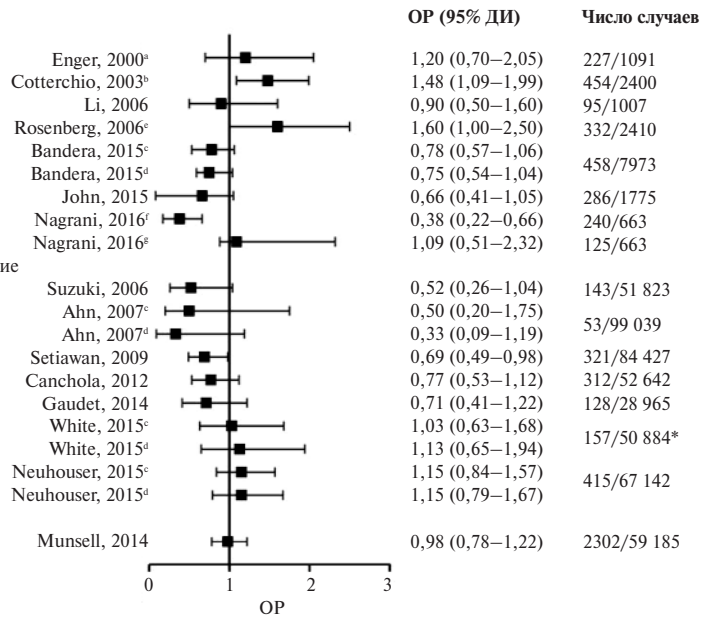
Ожирение связано с более коротким безрецидивным периодом и более высокой смертностью от РМЖ среди женщин в пре- и постменопаузе. В исследовании «Профилактика рака II» (Cancer Prevention II) Американского противоракового общества 495 477 пациенток наблюдались с 1982 по 1998 г. Была выявлена положительная связь между ИМТ и смертностью от РМЖ ($p < 0,001$): риск смерти среди женщин с ИМТ > 40 кг/м² был вдвое выше, чем среди женщин с ИМТ от 18 до 24,9 кг/м² (ОР 2,12; 95% ДИ 1,41–3,19).⁶ Другие исследования показали положительную ассоциацию ожирения с большим размером опухоли, наличием метастазов в лимфатические узлы, более коротким безрецидивным периодом и худшей общей выживаемостью,^{70–72} а также с тройным негативным подтипом опухоли.⁷¹ Недавний метаанализ 82 исследований с участием 213 075 пациенток, перенесших рак, подтвердил взаимосвязь между ожирением и повышенной смертностью от РМЖ (ОР 1,41; 95% ДИ 1,29–1,53) как у женщин в пременопаузе (ОР 1,75; 95% ДИ 1,26–2,4), так и в постменопаузе (ОР 1,34; 95% ДИ 1,18–1,53).⁷³ В мультиэтническом ко-

А. ER-отрицательный РМЖ

Случай-контроль

Проспективное когортное исследование

Метаанализ



В. ТН РМЖ

Случай-контроль

Проспективное когортное исследование

Метаанализ

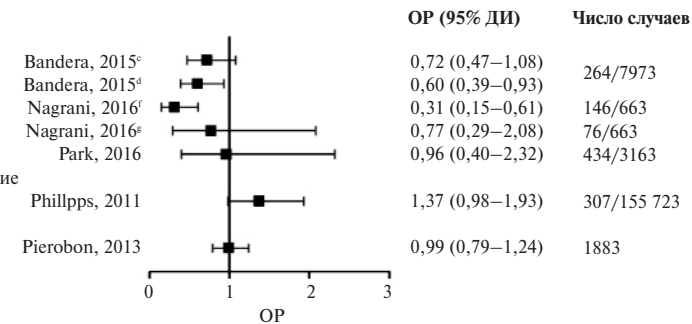


Рис. 3. Лесовидный график иллюстрирует связь риска постменопаузального РМЖ с ИМТ. Сравнивается ИМТ у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) и женщин, имеющих нормальную массу тела (ИМТ <25 кг/м²), и риск развития (А) ER-отрицательного (ER-) / PR-отрицательного (PR-) и неизвестного HER2-статуса РМЖ по данным исследований методом случай-контроль (Cotterchio и соавт.,²² John и соавт.,²⁴ Nagrani и соавт.,²⁵ Enger и соавт.,²⁶ Rosenberg и соавт.,⁵¹ Bandera и соавт.³³ и Li и соавт.⁴²), проспективных когортных исследований (White и соавт.,¹⁴ Neuhouser и соавт.,⁴³ Suzuki и соавт.,⁴⁸ Ahn и соавт.,⁴⁹ Setiawan и соавт.,⁵⁰ Canchola и соавт.,⁵⁴ Gaudet и соавт.⁵⁵) и метаанализа (Munsell и соавт.²⁸); (В) ТН РМЖ по данным исследований методом случай-контроль (Nagrani и соавт.,²⁵ Bandera и соавт.³³ и Park и соавт.⁵⁸); проспективного исследования (Phipps и соавт.⁵²) и метаанализа (Pierobon и соавт.³⁶). В графе «Число случаев» приводится число случаев постменопаузального РМЖ / число участников контрольной группы (для исследований методом случай-контроль) или число случаев РМЖ / численность общей популяции (для проспективных исследований и метаанализов). Знак * показывает общее число женщин (не только в постменопаузе). Надстрочные знаки указывают на исследования, сравнивающие следующие категории: ^aженщины с ИМТ ≥27,1 кг/м² vs <21,7 кг/м²; ^bженщины с ИМТ >27 кг/м² vs ≤25 кг/м²; ^cженщины с ожирением I степени (30–34,99 кг/м²) vs женщины с нормальной массой тела; ^dженщины с ожирением II и III степени (>35 кг/м²) vs женщины с нормальной массой тела; ^eженщины с ИМТ ≥28,3 кг/м² vs <22,2 кг/м²; ^fженщины с менопаузой <10 лет; ^gженщины с менопаузой ≥10 лет

гортном исследовании ожирение ассоциировалось с повышенной смертностью как от РМЖ, так и от других причин у американок старше 50 лет, независимо от этнической принадлежности.⁷⁴ Однако популяционное исследование методом случай-контроль «Опыт контрацепции и репродукции» (Contraceptive and Reproductive Experiences) установило, что ожирение было связано с повышенной смертностью от РМЖ у белых женщин, в отличие от афроамериканок, у которых подобная связь выявлена не была.⁷⁵

Прогноз при рецептор-положительном раке молочной железы

В нескольких исследованиях оценивалась связь между ожирением и прогнозом рецептор-положительного РМЖ. Анализ медицинских данных 3385 женщин с рецептор-положительным РМЖ – участниц Протокола В-14 «Национального проекта по адъювантной хирургии при раке молочной железы и желудочно-кишечного тракта» (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project –

NSABP) показал, что наличие сопутствующего диагноза «ожирение» на 30% повышало риск смерти от всех причин (ОР 1,31; 95% ДИ 1,12–1,54).⁷⁶ Среди 6885 женщин, участвовавших в трех американских исследованиях, ИМТ ≥ 30 кг/м² был ассоциирован с ухудшением показателей безрецидивной выживаемости ($p=0,008$) и общей выживаемости ($p=0,002$) у пациенток с рецептор-положительным РМЖ.⁷⁷ Метаанализ 13 исследований установил, что негативный эффект ожирения не зависел от статуса гормональных рецепторов и от наличия или отсутствия менопаузы. В этом исследовании ожирение повышало показатель смертности от РМЖ среди женщин с рецептор-положительными опухолями (ОР 1,36; 95% ДИ 1,20–1,54) как в пременопаузе (ОР 1,23; 95% ДИ 1,06–1,26), так и в постменопаузе (ОР 1,15; 95% ДИ 1,06–1,26).⁷⁸

Прогноз при рецептор-негативном раке молочной железы

У 10–20% женщин диагностируется ТН-подтип РМЖ, характеризующийся наиболее агрессивным течением и худшим прогнозом по сравнению с большинством остальных подтипов. В нескольких исследованиях было показано, что ожирение повышает риск развития ТН РМЖ у женщин до менопаузы. Однако связь ожирения с клиническим течением и прогнозом ТН РМЖ не очевидна. Среди пациенток с ТН РМЖ ожирение ассоциируется с большим размером опухоли ($p=0,02$), более высокой стадией ($p=0,001$) и степенью злокачественности ($p=0,01$) опухоли.⁷⁹ Ретроспективное исследование, проведенное в США и включавшее 418 пациенток с ТН РМЖ, у 164 из которых было диагностировано ожирение, не выявило связи между ожирением и величиной показателей безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ).⁸⁰ В другом исследовании с участием 107 пациенток с ТН РМЖ, наоборот, было установлено влияние ожирения на ухудшение БРВ ($p=0,006$) и ОВ ($p=0,015$).⁸¹ Принимая во внимание небольшой размер упомянутых исследований и изначально неблагоприятный прогноз при ТН РМЖ, необходимо дальнейшее изучение возможной связи этого важного метаболического фактора с ухудшением клинических исходов у женщин с диагнозом ТН РМЖ в рамках более крупных исследований или метаанализов.

Прогноз при воспалительном раке молочной железы

Доля воспалительного рака составляет около 2,5% от всех форм РМЖ, он встречается в более молодом возрасте и характеризуется быстрым локальным и отдаленным метастазированием. Долгосрочная выживаемость составляет <5%.³⁷ Исследование 706 пациенток с III стадией местно-распространенного РМЖ, включая 111 случаев воспалительного рака и 596 – невоспалительного рака, показало, что ИМТ >25 кг/м² ассоциируется с худшей БРВ и ОВ ($p=0,001$), однако в группе воспалительного рака эта разница была статистически незначима ($p=0,45$).⁸² Еще одно исследование с участием 177 паци-

енток с воспалительным РМЖ продемонстрировало ухудшение показателей выживаемости при ожирении только в группе женщин в постменопаузе (ОР 1,86; 95% ДИ 1,02–3,4).⁸³

Связь между ожирением и ответом на химио- и лучевую терапию

Дозы химиопрепаратов и лучевой терапии у пациентов, страдающих ожирением, являются предметом дискуссий. Наличие сопутствующих заболеваний у тучных пациенток исторически привело к снижению доз химиотерапии. Обычной практикой для многих медицинских центров стало ограничение площади поверхности тела до 2 м² при расчетах дозы препарата с целью уменьшения токсичности,⁸⁴ несмотря на то что снижение дозовой интенсивности адъювантной химиотерапии ассоциируется с худшими клиническими исходами.⁸⁴ Как подтверждает практика, пациентам с ожирением обычно назначают заниженные дозы химиопрепаратов и лучевой терапии, что негативно влияет на эффективность лечения и клинические исходы.⁸⁵ Стоит отметить, что дозирование химиотерапевтических препаратов в расчете на реальную массу тела пациентов не приводит к увеличению побочных эффектов. Ретроспективный анализ не выявил повышения уровней проявления токсичности у пациенток с избыточной массой тела, получавших полную дозу адъювантной химиотерапии, по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. У женщин с избыточной массой тела, получавших сниженную дозу химиотерапии, показатели выживаемости были хуже.⁸⁶ Американское общество клинической онкологии (ASCO) рекомендует использовать показатели фактической массы тела пациенток при расчете дозы химиотерапии, независимо от ИМТ.⁸⁷

Адипозная ткань при ожирении

Гипоксия, адипокины и воспаление в адипозной ткани при ожирении

Согласно современным представлениям, жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, продуцирующий биоактивные адипокины, в том числе более 50 различных цитокинов, хемокинов и гормоноподобных факторов.⁸ В жировой ткани людей с нормальной массой тела зрелые адипоциты секретируют, в основном, антимитогенный гормон, адипонектин и небольшое количество проангиогенного и промитогенного лептина.^{88,89} При ожирении процесс созревания преадипоцитов в адипоциты замедляется, что приводит к увеличению числа преадипоцитов, которые секретируют большое количество лептина.^{88,89} Поскольку у тучных людей отмечается избыток жировой ткани, потребность в кислороде превышает возможности его доставки, и в результате гипоксии происходят изменения экспрессии генов адипоцитов, в том числе изменения, связанные с воспалительными адипокинами.⁹¹ Индуцируемый гипоксией фактор 1 (hypoxia-induced factor-1 – HIF-1) действует как молекулярный

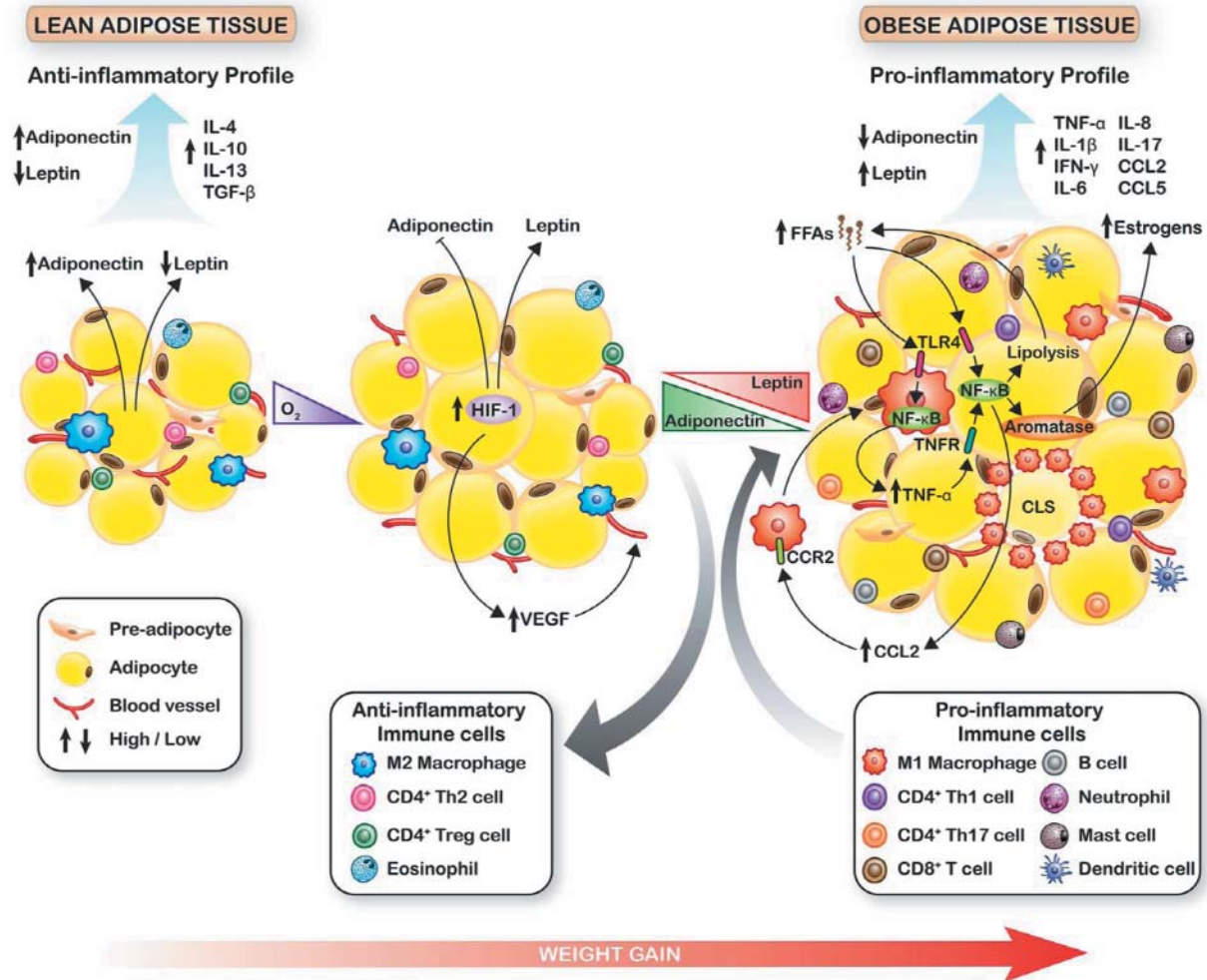


Рис. 4. Изменения в жировой ткани, происходящие при увеличении массы тела. При увеличении объема жировой ткани нарушается дифференцировка преадипоцитов, и гипоксия активирует индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), снижая экспрессию адипонектина и повышая уровень гормона лептина. HIF-1 также стимулирует ангиогенез, активируя сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Нарушенное соотношение лептин/адипонектин способствует инфильтрации провоспалительных иммунных клеток и образованию корончатых структур (CLS). Погибавшие адипоциты высвобождают свободные жирные кислоты (FFA), которые связывают Толл-подобный рецептор 4 (TLR4) на макрофагах и адипоцитах, активируя ядерный фактор каппа В (NF-κB) и повышая секрецию воспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, хемокина (C-C motif) лиганд 5 (CCL5) и CCL2. Эти цитокины способствуют липолизу и высвобождению FFA и дальнейшей активации метаболического пути NF-κB, что также повышает экспрессию ароматазы и синтез эстрогенов. CCL2 и другие цитокины служат хемоаттрактантами, привлекающими моноциты/макрофаги. При ожирении эти петли регулирования поддерживают хронический воспалительный процесс в жировой ткани. IFN-γ – интерферон-γ; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; TNFR – рецептор фактора некроза опухоли; Th1 – Т-хелперы 1; Th17 – Т-хелперы 17; Treg – Т-регуляторные клетки

сенсор кислорода, изменяя генную экспрессию при гипоксии.⁹¹ HIF-1 повышает экспрессию лептина и сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и ингибирует экспрессию адипонектина (рис. 4).^{91–93}

В жировой ткани людей, не страдающих ожирением и избыточной массой тела, иммунные клетки, включая макрофаги M2, эозинофилы, CD-положительные Т-хелперы 2 (Th2) и регуляторные Т-клетки (Treg), продуцируют противовоспалительные цитокины – интерлейкин-4 (IL-4), IL-10, IL-13 и трансформирующий фактор роста

β1 (transforming growth factor β1 – TGFβ1; см. рис. 4).^{94–96} В жировой ткани тучных людей адипокины, особенно лептин, изменяют иммунную среду.^{94,97} Количество макрофагов в жировой ткани увеличивается, и происходит сдвиг от противовоспалительного подтипа M2 в сторону провоспалительного подтипа M1; макрофаги этого типа секретируют фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α – TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-8, лиганд 2 хемокина C-C (C-C motif ligand 2 – CCL2) и VEGF.^{94,95} При ожирении изменяется состав популяции Т-лимфоцитов. Повышается уровень провоспалительных CD8-положительных Т-кле-

ток и CD4-положительных Th1- и Th2-клеток, которые продуцируют интерферон γ (IFN- γ) и IL-17A, а уровень противовоспалительных CD4-положительных Th2 и Treg снижается.⁹⁴⁻⁹⁶ Инфильтрация нейтрофилов, тучных клеток, зрелых В-клеток и незрелых дендритных клеток, которые продуцируют провоспалительные TNF- α , IL-6 и IL-8, возрастает, а число эозинофилов, которые высвобождают противовоспалительные IL-4 и IL-13, снижается (см. рис. 4).⁹⁴⁻⁹⁶

Ожирение, воспаление и метаболический путь NF- κ B

Воспаление в жировой ткани тучных людей активируется и поддерживается ядерным фактором каппа В (NF- κ B).⁹⁸ Повышенный уровень воспалительных цитокинов в жировой ткани вызывает липолиз, высвобождение свободных жирных кислот (free fatty acids – FFA), которые стимулируют Толл-подобные рецепторы (toll-like receptors – TLR)⁹⁹ на адипоцитах¹⁰⁰ и макрофагах,¹⁰¹ и запускают метаболический путь NF- κ B.¹⁰⁰ NF- κ B активирует экспрессию генов, кодирующих воспалительные цитокины, в том числе TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и CCL2,^{8,98} которые, в свою очередь, способствуют дальнейшей активации NF- κ B.^{88,98,102} Циркулирующие в крови моноциты проникают в жировую ткань, притягиваемые CCL2 благодаря своим поверхностным рецепторам CCR2, и дифференцируются в макрофаги (см. рис. 4)¹⁰³

Синтез эстрогенов в жировой ткани при ожирении

Биосинтез эстрогенов после наступления менопаузы катализируется в основном в жировой ткани через конверсию надпочечниковых андрогенов в эстрогены с помощью ароматазы.¹⁰⁴ Некоторые клеточные и молекулярные процессы в жировой ткани тучных людей способствуют изменениям биосинтеза и метаболизма эстрогенов. Активация метаболического пути NF- κ B приводит к повышению экспрессии ароматазы в адипоцитах молочной железы, повышая таким образом синтез эстрогенов (см. рис. 4).^{8,105} Кроме того, несколько цитокинов, выработка которых повышена в жировой ткани при ожирении, например TNF- α и IL-6, стимулируют активность ароматазы.¹⁰⁶ В жировой ткани молочной железы женщин, страдающих ожирением, образуются структуры, напоминающие корону, – микроскопические локусы погибших адипоцитов, окруженные макрофагами, которые демонстрируют повышенную активность ароматазы.¹⁰⁷ У женщин в постменопаузе ИМТ положительно коррелирует с сывороточными уровнями эстрогенов и эстрадиола и отрицательно – с уровнями, глобулина, связывающего половые гормоны, что ведет к повышению общего уровня биодоступных эстрогенов.^{104,108} У женщин, страдающих ожирением, уровни циркулирующих эстрадиола, эстрогена и тестостерона выше на 86; 60 и 20% соответственно, чем у женщин с ИМТ <22,5 кг/м².¹⁰⁸

Проонкогенная среда в жировой ткани при ожирении

Инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1 и изменение соотношения лептин/адипонектин при ожирении

У пациенток с метаболическим синдромом, характеризующимся повышенными уровнями циркулирующего инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), отмечается высокий риск развития РМЖ.¹⁰⁹ Повышение уровня инсулина натошак является плохим прогностическим фактором для РМЖ.¹¹⁰ Гиперинсулинемия снижает уровень глобулина, связывающего половые гормоны, и увеличивает биодоступность эстрогенов, повышая таким образом риск развития этой опухоли.¹¹¹ Все эти факторы ассоциируются и с неблагоприятным прогнозом у больных РМЖ.^{109,112} Высокие уровни TNF- α и IL-6 в жировой ткани при ИМТ ≥ 30 кг/м² нарушают активацию β -подъединицы инсулинового рецептора и снижают транспорт глюкозы и метаболизм жирных кислот,^{113,114} приводя к развитию инсулинорезистентности и повышению уровней инсулина и ИФР1. Поскольку действие ИФР1 опосредовано рецептором к ИФР1 (ИФР1Р), экспрессия которого часто повышена при РМЖ,¹¹⁵ а ИФР1 обладает мощным митогенным эффектом в отношении опухолевых клеток, очевидно, что повышенные уровни инсулина и ИФР1 при ожирении являются важным фактором риска развития РМЖ и смертности от этого заболевания у тучных женщин.¹¹⁶

При ожирении соотношение адипонектин/лептин в жировой ткани снижено. Недавнее исследование методом случай-контроль показало, что самый высокий показатель уровня сывороточного лептина ассоциировался с более высоким риском развития постменопаузального РМЖ по сравнению с самым низким показателем (ОР 1,94; 95% ДИ 1,37–2,17).¹¹⁷ Такой эффект может быть связан со способностью лептина активировать сигнальные пути эстрогена и инсулина.^{118,119} При РМЖ часто отмечаются повышенные уровни лептина и лептиновых рецепторов, что связано с плохим прогнозом.¹²⁰⁻¹²² Высокие сывороточные и внутриопухолевые уровни лептина также указывают на вероятность неблагоприятного прогноза.¹²² Уровень адипонектина при ожирении, наоборот, снижен, и это также является фактором риска развития постменопаузального РМЖ.^{123,124}

Воспаление и рак

Постоянная активация NF- κ B в жировой ткани при ожирении не только способствует развитию воспаления, но и стимулирует противоопухолевые гены и пролиферацию опухолевых клеток, опухолевую инвазию, ангиогенез и метастазирование при РМЖ.¹²⁵ В недавно проведенных исследованиях было показано, что NF- κ B способствует прогрессированию опухоли посредством провоспалительных цитокинов. Гиперэкспрессия в первичной опухоли молочной железы некоторых провоспалительных/проангиогенных цитокинов, в том числе IL-6,

IL-8, CCL-2, CCL-5 и VEGF, уровни которых повышены в жировой ткани тучных пациенток, ассоциируется с плохим прогнозом, с более высокой стадией и степенью злокачественности опухоли и, соответственно, с неблагоприятным исходом.¹²⁷⁻¹²⁹ Примечательно, что уровни IL-6 в жировой ткани, окружающей опухоль, выше, чем в других квадрантах молочной железы,¹⁰⁶ и повышаются с увеличением размера опухоли и вовлечением лимфатических узлов.¹⁰ Последние исследования показали, что контакт между опухолевыми клетками молочной железы и адипоцитами способствует тому, что оба типа клеток начинают секретировать больше IL-6, IL-8, CCL-2, CCL-5, а взаимодействие между опухолевыми клетками и опухоль-ассоциированными адипоцитами стимулирует рост опухоли и образование метастазов.^{9,10} Жировая клетчатка является источником 35% циркулирующего IL-6, и повышение сыровороточного уровня IL-6 после менопаузы^{131,132}, может способствовать увеличению риска развития РМЖ и прогрессирования опухоли. Повышенная секреция IL-8 опухолевыми клетками, адипоцитами, эндотелиальными клетками, инфильтрирующими опухоль нейтрофилами и опухоль-ассоциированными макрофагами (tumor-associated macrophages – TAM) способствует процессам ангиогенеза, роста опухоли, метастазированию и развитию резистентности к химиотерапии (рис. 5).^{8,9,128} CCL2 и CCL5, являясь связующим звеном между опухолевыми клетками и их микроокружением, также способствуют росту опухоли.^{127,129} Оба этих хемокина также экспрессируются проникающими в опухоль мезенхимальными стволовыми клетками, опухоль-ассоциированными фибробластами, окружающими опухоль адипоцитами и способствуют подвижности опухолевых клеток и образованию метастазов.^{8,9,133-136} TNF- α и IL-1 в воспалительном микроокружении опухоли при ожирении усиливают ее рост и миграцию (см. рис. 5).^{126,127}

Увеличение количества опухолевых стволовых клеток при взаимодействии адипоцитов с инвазирующими клетками опухоли молочной железы

Большинство солидных опухолей генерируются и поддерживаются за счет стволоподобной клеточной популяции, клетки которой могут самообновляться, давая начало и способствуя развитию гетерогенной опухоли, а также ее лекарственной резистентности, рецидивированию и метастазированию.¹³⁸⁻¹⁴⁰ TLR4 экспрессируется не только адипоцитами и иммунными клетками: многие опухоли молочной железы также экспрессируют этот рецептор.¹⁴¹ FFA, образующиеся при липолизе жировой ткани на опухолевых клетках, активируют NF- κ B.¹⁴¹ Эта постоянная активация NF- κ B приводит к увеличению числа опухолевых стволовых клеток (cancer stem cells – CSC).¹⁴² Более того, цитокины, количество которых синергически повышается в результате контактов между опухолевыми клетками и адипоцитами с самого начала опухолевой инвазии, увеличивают популяцию стволоподобных клеток.⁹ Экспериментальная экспозиция опу-

левых клеток молочной железы к адипоцитам или активированным ими цитокинам привела к обогащению опухолевых стволовых клеток, включая повышение активности альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1) и образование маммосфер *in vitro*, а также к увеличению числа опухолепродукующих клеток и метастазированию в мышинных моделях.⁹ Контакт с адипоцитами и провоспалительные цитокины CCL2, CCL5, IFN- γ -индуцированный белок 10 (IP-10), IL-6 и IL-8 стимулируют факторы транскрипции эмбриональных стволовых клеток, включая c-Myc, способствуя экспансии опухолевых стволовых клеток⁹ (см. рис. 5).

Было также продемонстрировано, что каждый из этих цитокинов в отдельности способствует экспансии опухолевых стволовых клеток. IL-8 повышал активность ALDH1 и образование маммосфер и ксенографтов РМЖ, а блокирование IL-8 улучшало ответ на химиотерапию в мышинных моделях.¹⁴³ Было также показано, что IL-6,¹⁴⁴ CCL2¹⁴⁵ и CCL5¹⁴⁶ стимулируют опухолевые стволовые клетки. Поскольку все эти цитокины гиперэкспрессируются в жировой ткани и их уровень повышается при контакте с инвазирующими клетками опухоли молочной железы, обогащение опухолевых стволовых клеток молочной железы может быть фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у женщин, страдающих ожирением (см. рис. 5).

Изменения противоопухолевого иммунитета, связанные с ожирением

Ожирение не только влияет на профиль иммунных клеток в жировой ткани, но также модифицирует циркулирующие и инфильтрирующие опухоль иммунные клетки и их функциональную активность. Например, у тучных людей снижено число CD8-положительных Т-клеток в периферической крови, ограничена пролиферация лимфоцитов в ответ на митогены и нарушена регуляция экспрессии цитокинов.¹⁴⁷ NK-клетки (natural killers) являются важным компонентом врожденного противоопухолевого иммунного ответа. При ожирении как количество, так и цитотоксическая активность этих клеток снижаются.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Дендритные клетки (ДК), которые являются антиген-презентирующими, активируют Т-клетки, играющие важную роль в противоопухолевом иммунитете.¹⁵⁰ Исследование на мышах с искусственно вызванным ожирением показало у них снижение эффективности ДК-зависимой противоопухолевой иммунотерапии (см. рис. 5).¹⁵¹

Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) активно стимулируют все процессы зарождения, роста и развития опухоли.¹⁵² TAM развиваются из циркулирующих моноцитов в ответ на хемокины, продуцируемые стромальными и опухолевыми клетками, особенно в ответ на CCL2. При ожирении уровень циркулирующих CCL2 повышен, а высокий уровень CCL2 связан с увеличением TAM и ухудшением прогноза заболевания.^{152,153} Миелоидные супрессорные клетки (myeloid-derived suppres-

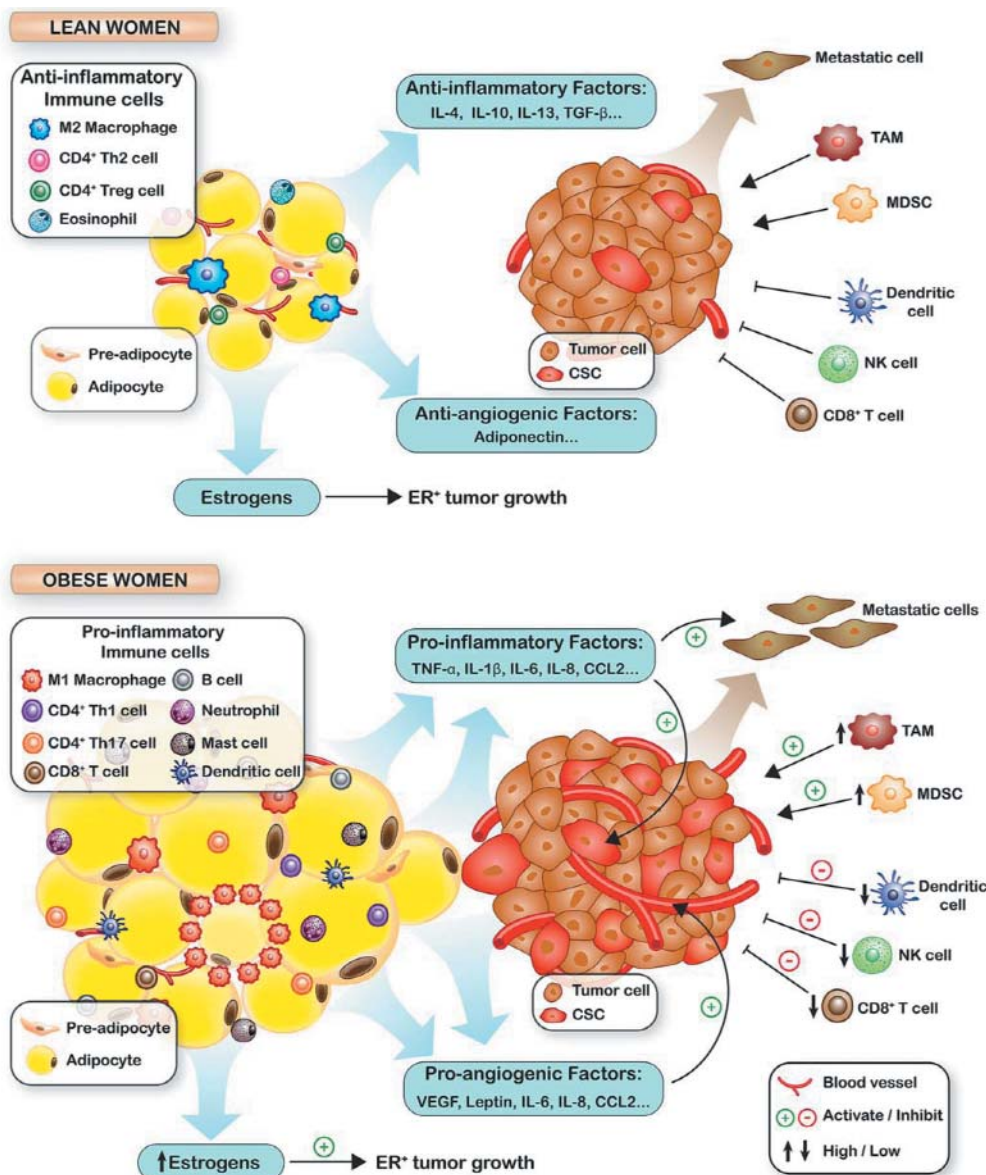


Рис. 5. Роль ожирения в онкогенезе. При ожирении происходит изменение профиля цитокинов – сдвиг от противовоспалительного к провоспалительному/проангиогенному профилю. Секреция провоспалительных и проангиогенных цитокинов также усиливает связь между адипоцитами и опухолевыми клетками молочной железы, способствуя ангиогенезу, экспансии опухолевых стволовых клеток (CSC), инвазии и метастазированию. При ожирении в жировой ткани количество медиаторов противоопухолевого иммунитета, таких как CD8-положительные (CD8⁺) Т-клетки, клетки «естественные киллеры» (NK) и дендритные клетки, снижается, а миелоидные супрессорные клетки (MDSC) и опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM), подавляющие противоопухолевый иммунитет, накапливаются. Высокие уровни ароматазы повышают синтез эстрогенов, поддерживая рост эстроген-рецептор-положительной (ER⁺) опухоли молочной железы. CCL – хемокин (C-C motif) лиганд; IL – интерлейкин; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; TNF-α – фактор некроза опухоли α; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

sor cells – MDSC) способствуют процессам канцерогенеза и играют важную роль в подавлении Т-клеточного иммунного ответа, стимулируя рост опухоли и метастазирование.^{154,155} Усиленная инфильтрация MDSC внутрь опухоли также ассоциируются с плохим прогнозом (см. рис. 5).^{94,156} В экспериментальных работах на мышах фактор ожирения повышал инфильтрацию MDSC в микроокружении опухоли.⁹⁴

Ожирение и ангиогенез рака молочной железы

Ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани из предсуществующей васкулярной сети. Усиленный ангиогенез в опухоли является одним из механизмов ее быстрого метастазирования и может служить независимым прогностическим фактором при РМЖ.¹⁵⁷ VEGF является наиболее активным проангиогенным фактором, играющим важную роль в непрерыв-

ном росте опухоли. Повышенный уровень VEGF в ткани опухоли ассоциируется с агрессивным течением заболевания и его неблагоприятным прогнозом.^{151,158} Активация HIF-1 и индукция VEGF стимулируют ангиогенез при ожирении.¹⁵⁹ Лептин¹⁶⁰⁻¹⁶² и несколько цитокинов, содержание которых при ожирении в ткани повышено, включая IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α , способствуют повышению уровня VEGF, стимулируя таким образом ангиогенез в опухоли молочной железы.^{126,163} TNF- α и IL-1 β также активируют выработку лептина через преадипоциты, что дополнительно стимулирует ангиогенез.⁹⁰ IL-8 увеличивает миграцию, пролиферацию и выживаемость как эндотелиальных, так и опухолевых клеток.¹²⁸ Избыток жировой клетчатки в молочной железе может способствовать процессу ангиогенеза посредством недавно описанного метаболического пути CCL2/IL-1 β /CXCL-12 без участия VEGF и его рецепторов. Инфильтрирующие иммунные клетки, опухоль-ассоциированные адипоциты и TAM в опухолевом микроокружении стимулируют ангиогенез путем повышения уровней проангиогенных цитокинов — VEGF, IL-6 и IL-8, которые поддерживают рост сосудов в опухоли молочной железы (см. рис. 5).¹⁶⁴

Ожирение, эстрогены и рак молочной железы

Более выраженная связь между ожирением и ER-положительным постменопаузальным РМЖ, по сравнению с ER-отрицательным, указывает на важность эстрогенной среды при ожирении.^{28,165,166} Высокий ИМТ в постменопаузе и применение ГЗТ в недавнем прошлом или в настоящее время, особенно комбинации эстрогена с прогестинном, связаны с повышенным риском развития РМЖ.¹⁶⁷ И наоборот, прием тамоксифена и ингибиторов ароматазы, блокирующих эстрогеновые рецепторы и предотвращающих образование эстрогенов, снижают риск РМЖ.¹⁶⁷ Риск постменопаузального РМЖ при ожирении связан с повышенными уровнями циркулирующего свободного и общего эстрадиола, эстрогена и тестостерона и сниженным уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (что повышает уровень свободных эстрогенов).^{108,168-174} У женщин с самым высоким уровнем циркулирующих половых стероидных гормонов риск развития РМЖ примерно вдвое выше, чем у женщин с низким уровнем эстрадиола (ОР 2,15; 95% ДИ 1,87–2,46), эстрогена (ОР 1,81; 95% ДИ 1,5–2,10) и тестостерона (ОР 2,04; 95% ДИ 1,76–2,37) соответственно.¹⁰⁸ Повышенные уровни половых стероидов вносят значительный вклад в увеличение риска постменопаузального РМЖ у тучных женщин.¹⁷⁴ Уровень эстрогенов в ткани молочной железы выше, чем в крови, и в ткани опухоли они выше, чем в здоровой ткани молочной железы.¹⁷⁶ Недавнее исследование, в котором сравнивались циркулирующие и опухолевые уровни гормонов при постменопаузальном РМЖ, подтвердило, что уровень эстрадиола в опухолевой ткани связан с размером ER-положительной опухоли и что ИМТ влияет на тканевые уровни эстрадиола и его предшественников.¹⁷⁶ Прозеострогенная среда у тучных женщин связана с воспалительным

процессом в жировой ткани. Повышенный уровень IL-6 стимулирует экспрессию ароматазы.¹⁰⁶ Повышенная экспрессия ароматазы в опухолевых клетках молочной железы, опухоль-ассоциированные фибробласты и опухоль-ассоциированные адипоциты влияют на уровни локальных и циркулирующих эстрогенов, создавая ось ожирение—воспаление—ароматаза, способствующую развитию и росту опухоли.

Влияние физической активности на риск развития и прогноз рака молочной железы

Связь повышенной физической активности со снижением риска рака молочной железы

В проспективное исследование «Инициатива во имя женского здоровья» (Human Health Initiative) были включены 155 723 женщины, наблюдение за которыми продолжалось в среднем 7,3 года. Как показали результаты исследования, риск РМЖ был ниже на 15–23% в группе участниц с высокой рекреационной физической активностью по сравнению с группой с наименьшей физической активностью.⁵² Норвежское исследование 25 624 женщин показало, что 4 ч физической активности в неделю достоверно снижали риск РМЖ на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,42–0,95; $p=0,04$).¹⁷⁷ Два исследования методом случай-контроль также продемонстрировали, что более высокая рекреационная физическая активность по сравнению с отсутствием таковой ассоциировалась со снижением риска РМЖ на 30–60% (большая часть с пограничной статистической достоверностью), причем наиболее существенное снижение наблюдалось для рецептор-отрицательного рака у женщин моложе 50 лет (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24–0,92).²⁶

Обратная зависимость между смертностью от рака молочной железы и физической активностью до и после постановки диагноза

Многие крупные проспективные исследования продемонстрировали связь между физической активностью до и после постановки диагноза инвазивного РМЖ и более благоприятным клиническим исходом. Так, недавно проведенные метаанализы показали, что выживаемость среди женщин, физически активных *до постановки диагноза* РМЖ, на 16–27% выше, по сравнению с женщинами, ведущими сидячий образ жизни; выживаемость же *после постановки диагноза* РМЖ среди физически активных женщин была выше на 28–41%.¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ Метаанализ 22 проспективных когортных исследований, включавших 123 574 женщины, перенесших РМЖ, с периодом наблюдения в среднем от 4,3 до 12,7 года,¹⁷⁹ показал, что у женщин с самой высокой постоянной физической активностью как до постановки диагноза РМЖ, так и непосредственно перед постановкой диагноза показатели смертности были почти на 30% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,54–0,98) и 15% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,73–0,97) ниже по сравнению с категориями с самой низкой физической активностью.

В категории женщин с самой высокой физической активностью после постановки диагноза по сравнению с женщинами, ведущими сидячий образ жизни, относительный риск смерти от РМЖ составил 0,59 (95% ДИ 0,45–0,78). У тех, кто придерживался рекомендаций, что физическая активность после постановки диагноза должна составлять не менее 8 метаболических эквивалентов (MET) в неделю (примерно 2,5 ч умеренной физической активности в неделю), наблюдалось снижение смертности от РМЖ на 33%.¹⁷⁹ Суммарный анализ 4 исследований, включавших 13 302 женщины, перенесших РМЖ, продемонстрировал связь физической активности в 10 MET в неделю с 27% снижением смертности от всех причин и 25% снижением смертности от РМЖ.¹⁸⁰ По-видимому, занятия физкультурой и физическая активность в целом приносят пользу всем категориям пациенток, независимо от возраста, показателей ИМТ, расы, стадии заболевания, гормон-рецепторного статуса РМЖ или менопаузального статуса, причем максимальный эффект достигается у женщин с более высоким первоначальным ИМТ.¹⁷⁹ Большинство исследований влияния физической активности после постановки диагноза РМЖ продемонстрировали дозозависимый эффект.^{180,182–186} Например, в «Исследовании здоровья медсестер» (Nurses' Health Study – NHS) была показана дозозависимая связь физической активности со сниженным риском смертности от РМЖ: так, при недельной активности 9–14,9 MET по сравнению с нулевой активностью риск смерти от РМЖ снижался вдвое (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31–0,82).¹⁸⁴ Более высокие энергозатраты не были связаны с большим снижением риска. У женщин, физическая активность которых составляла 9 MET в неделю (эквивалент 3–5-часовой прогулки умеренным шагом) после постановки диагноза, было продемонстрировано абсолютное нескорректированное снижение смертности на 4% через 5 лет и на 6% через 10 лет, по сравнению с женщинами, чья физическая активность составляла менее 3 MET в неделю.¹⁸⁴ Это снижение риска равнозначно снижению риска, полученному в результате адъювантной химиотерапии.¹⁸⁷

Обсервационные исследования констатируют связь между факторами образа жизни и прогнозом болезни, но они не устанавливают причинную связь, т. е. является ли изучаемый фактор причиной заболевания и влияет ли он на прогноз. В настоящее время только в одном крупном рандомизированном контролируемом исследовании было продемонстрировано влияние рациона питания и физической активности на безрецидивную выживаемость пациенток, проходивших лечение от РМЖ. В то же время о снижении смертности от РМЖ или от всех причин, связанных с этими факторами, данных пока нет. Ниже представлен анализ завершившихся или еще продолжающихся интервенционных исследований, посвященных влиянию изменений образа жизни, связанных с питанием и/или физической активностью, на выживаемость пациенток с РМЖ.

Продолжающиеся исследования влияния снижения массы тела на клиническое течение и выживаемость больных раком молочной железы

Несколько относительно небольших исследований, в которых участвовали женщины, перенесшие РМЖ (от 10 до 103 человек), установили, что снижение массы тела на 5% и более за 2–18 мес потенциально возможно и осуществимо.¹⁸⁹ В проспективном рандомизированном исследовании (Women's Intervention Nutrition Study – WINS) диета с низким содержанием жиров привела к уменьшению массы тела в среднем на 3,7% (среднее снижение – 2,3 кг через 1 год и 2,7 кг через 5 лет; $p > 0,005$) и снижению риска рецидивов (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,98).¹⁸⁸ В отличие от WINS, в исследовании «Здоровое питание и образ жизни женщины» (Women's Healthy Eating and Living – WHEL) участницы, придерживавшиеся диеты с высоким содержанием пищевых волокон, фруктов и овощей, имели стабильную массу тела и не продемонстрировали улучшения показателей общей выживаемости.¹⁹⁰

Цель продолжающихся крупных рандомизированных исследований заключается в том, чтобы установить, могут ли питание и физические упражнения улучшить прогноз при РМЖ. В канадском исследовании «Модификация образа жизни при адъювантной терапии ранних стадий РМЖ» (Life Style Intervention in Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer – LISA) участвовали 338 женщины с ИМТ от 24 до 40 кг/м². В течение 2 лет они должны были поддерживать режим ежедневного дефицита от 500 до 100 ккал с помощью диеты и физических упражнений, получая консультации специалистов по телефону. Это привело к потере 5,3% массы тела через 6 мес и 3,6% через 24 мес по сравнению с 0,7 и 0,4% через те же промежутки времени в контрольной группе для всех категорий ИМТ ($p < 0,001$).¹⁹¹ Аналогичный результат показало исследование «Физическая активность и питание способствуют выздоровлению и хорошему состоянию здоровья» (Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You – ENERGY),¹⁹² в котором пациентки с ИМТ от 25 до 40 кг/м² были рандомизированы в две группы. Участники опытной группы находились в условиях энергетического дефицита в течение 2 лет. Через 12 мес в опытной группе было достигнуто снижение массы тела в среднем на 6%, по сравнению с контрольной группой, где потеря веса составила 1,5%; причем 26% пациенток, входящих в опытную группу, продемонстрировали снижение массы тела на 10% и более. Потеря веса была меньше у более молодых пациенток и у тех, кто получал химиотерапию.¹⁹² В немецком исследовании «Оценка эффективности адъювантной терапии доцетакселом без антрациклина в сочетании с модификацией образа жизни» (SUCCESS-C), которое еще продолжается, 3547 пациенток с РМЖ с метастазами в лимфатические узлы и РМЖ высокого риска без вовлечения лимфатических узлов были рандомизированы в одну из двух групп в зависимости от вида химиотерапии. В дальнейшем все участницы были рандомизированы на подгруппы, в которых будет сравниваться безрецидивная

выживаемость пациенток с ИМТ от 24 до 40 кг/м² из подгруппы наблюдения, т. е. контрольной, с пациентками подгруппы с модифицированным образом жизни, включая диету и умеренные физические упражнения в течение 150–200 мин в неделю. В итальянском исследовании «Диета и Андрогены-5» (DIANA-5), включающем 1208 женщин, перенесших РМЖ с 2008 по 2010 г., которые наблюдались в течение 5 лет, изучается влияние активных изменений режима питания и физической активности на клиническое течение и выживаемость.¹⁹³ Продолжающееся исследование «Потеря массы тела и рак молочной железы» (BWEL), проводимое Альянсом клинических исследований в области онкологии, планирует рандомизировать более 3000 женщин с избыточной массой тела или ожирением в пре- и постменопаузе с диагнозом РМЖ в программы медицинского просвещения с мероприятиями по снижению массы тела или без них в течение 12 мес после постановки диагноза. В дальнейшем предполагается проследивание групп на протяжении 10 лет с целью оценки влияния этих программ на инсулинорезистентность, биомаркеры, БРВ и ОВ участниц (clinicaltrials.gov, идентификатор NCT02750826). Результаты всех этих исследований пока недоступны.

Влияние изменений в образе жизни на биомаркеры ожирения

В нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследованиях установлено, что изменения характера питания и увеличение физической активности влияют на биомаркеры, связанные с негативным прогнозом РМЖ при ожирении, такие как лептин,^{194,195} инсулин¹⁹¹ и эстрогены.^{194–196} Выявленный эффект обусловлен снижением массы тела.¹⁹⁷ Если же снижения массы тела не происходит, изменение питания или физическая активность не оказывают существенного влияния на эти биомаркеры. Поскольку именно упомянутые факторы связаны с плохим прогнозом при РМЖ, можно предположить, что именно они играют ключевую роль в неблагоприятном влиянии ожирения на клинические исходы и что их устранение при помощи определенной диеты и физических упражнений принесет ощутимую пользу.

Стероидные половые гормоны

Уровни циркулирующих стероидных половых гормонов повышаются с увеличением ИМТ, что в свою очередь приводит к двукратному возрастанию риска РМЖ у женщин с самыми высокими показателями уровней эстрогена, эстрогена и тестостерона в крови.¹⁰⁸ Именно повышенные уровни половых стероидных гормонов ответственны за увеличение риска постменопаузального РМЖ при ожирении.¹⁷⁴ Рандомизированные контролируемые клинические исследования показали эффективное снижение уровней половых гормонов в крови у тучных женщин в постменопаузе при физической активности независимо от наличия диагноза РМЖ.^{195,198,194,196} Трехмесячное рандомизированное контролируемое исследование, в котором

изучался эффект увеличения физической активности у женщин в постменопаузе с ИМТ >24 кг/м², показало снижение уровней эстрогена на 3,8% и эстрадиола на 7,7%; 30% снижение концентрации эстрадиола было отмечено у тех, кто потерял около 10% массы тела.¹⁹⁶ Сочетание физической активности с диетой привело к большему снижению массы тела, чем диета и физическая нагрузка по отдельности, и способствовало более значительному снижению уровней эстрогена, эстрадиола и тестостерона. Это подтверждает, что именно снижение массы тела является связывающим фактором между увеличением физической активности и уменьшением уровня половых стероидных гормонов у женщин в постменопаузе с ИМТ >25 кг/м².¹⁹⁴ Рандомизированное контролируемое исследование женщин в постменопаузе, перенесших РМЖ, — «Здоровье пациентов, перенесших рак, и физическая активность» (SHAPE) — показало, что увеличение физической активности и снижение калорийности питания привели к потере не менее 5% массы тела через 6 мес, а также снижению уровней эстрадиола ($p=0,002$) и эстрогена ($p=0,02$) и повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны ($p < 0,01$).¹⁹⁵

Лептин

Как уже отмечалось, при ожирении происходит повышение сывороточного уровня лептина,¹¹⁹ что связано с более высоким риском постменопаузального РМЖ¹¹⁷ и неблагоприятным прогнозом.¹²² Аэробные нагрузки и упражнения, способствующие потере массы тела, приводят к снижению уровня лептина.^{122,197} У женщин с самыми высокими показателями физической активности после перенесенного инвазивного РМЖ отмечались более низкие уровни лептина по сравнению с пациентками, ведущими малоподвижный образ жизни ($p=0,001$).¹⁹⁹ Увеличение физической активности снижало уровень сывороточного лептина у женщин в постменопаузе с ИМТ >25 кг/м², и это снижение было наиболее выражено в группе, сочетавшей физические упражнения с диетой, продемонстрировав максимальную потерю массы тела, по сравнению с группами, которые либо соблюдали диету, либо занимались физическими упражнениями.¹⁹⁴ Увеличение физической нагрузки на протяжении 3 мес снизило уровни сывороточного лептина ($p=0,031$) у пациенток с РМЖ.²⁰⁰ Исследование SHAPE показало, что любые мероприятия, которые способствовали снижению массы тела на 5% и более (или на 8,7 кг и более), приводили к снижению и сывороточного уровня лептина ($p < 0,0001$).¹⁹⁵

Инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1 и толерантность к глюкозе

Ожирение часто ассоциируется с инсулинорезистентностью, что приводит к повышению уровней инсулина и ИФР1, которые являются мощными факторами роста опухоли молочной железы.¹¹⁶ Снижение уровня глюкозы натощак, связанное с потерей массы тела и наблюдающееся в исследованиях по изучению влияния физической

активности, является наиболее стабильным результатом физических упражнений.^{119,201} В исследовании DIANA средняя потеря 4,06 кг у женщин в постменопаузе, перенесших РМЖ, снижала уровень глюкозы натощак и улучшала толерантность к глюкозе.²⁰² Рандомизированные контролируемые исследования физической активности у женщин в постменопаузе, перенесших РМЖ, показали снижение уровня инсулина на 4–10,3%; в контрольной группе изменения этого показателя были незначительными.^{186,203} Интересно, что хотя физические упражнения и потеря массы тела стабильно улучшают толерантность к глюкозе и снижают уровень инсулина в крови, снижение при этом сывороточных уровней ИФР1 и ИФР-связывающего белка является незначительным и нестабильным.^{119,197-203}

Биомаркеры воспаления

Ожирение связано с хроническим воспалительным процессом в жировой ткани. Многочисленные исследования подтвердили, что физические упражнения, сопровождающиеся потерей массы тела, снижают уровни воспалительных маркеров, в том числе С-реактивного белка, у женщин в постменопаузе независимо от наличия диагноза РМЖ.¹⁹⁷ Снижение уровня TNF- α на 4–26% отмечалось при потере от 6 до 26% массы тела, а уровень IL-6 снижался на 6–50%.¹⁹⁷ Несколько ранних небольших краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований физической активности как с минимальной потерей массы тела, так и без нее у женщин, перенесших РМЖ, не продемонстрировали падения уровней IL-6.²⁰³ Для того чтобы снизить уровень IL-6, необходима длительная постоянная физическая активность.^{197,204} Интервенционное исследование женщин в постменопаузе с избыточной массой тела или ожирением показало, что исходные уровни IL-6 четко коррелировали с показателями ИМТ и снижались в результате диеты и физических упражнений.²⁰⁵ Аналогичные результаты были получены в интервенционном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором физическая активность со средней потерей массы тела на 5,7 кг у женщин в постменопаузе, перенесших РМЖ, привела к значительному снижению уровней IL-6, в то время как в контрольной группе у женщин с малоподвижным образом жизни уровни IL-6 не изменились.²⁰⁶ Потеря массы тела максимально влияет на снижение уровня IL-6 именно у женщин, страдающих ожирением.²⁰³ Таким образом, порочный круг, который включает воспаление, инсулинорезистентность, высокие уровни эстрогенов, факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом и даже, возможно, имеющие причинную связь с ним у тучных пациенток, может быть разорван с помощью изменения образа питания и физических упражнений, приводящих к снижению массы тела.

Выводы

Эффект влияния ожирения на риск развития РМЖ у женщин в пре- и постменопаузе отличается и зависит от

ER-статуса. У женщин в пременопаузе ожирение ассоциируется с пониженным риском развития ER-положительного РМЖ и повышенным риском ТН РМЖ. У женщин в постменопаузе ожирение связано с выраженным повышением риска ER-положительного рака (особенно у женщин, которые не получали ГЗТ) и не оказывает существенного влияния на риск развития ER-отрицательного РМЖ. В то же время ожирение повышает риск неблагоприятного клинического течения и прогноза РМЖ. Неблагоприятному клиническому течению и прогнозу РМЖ у женщин с избыточной массой тела и ожирением способствуют как биологические факторы, так и существующая практика лечения таких пациенток меньшими дозами химио- и лучевой терапии.

Молекулярные механизмы, ответственные за повышенный риск развития РМЖ и его плохой прогноз при наличии ожирения, весьма сложны. Местная гипоксия в жировой ткани при ожирении повышает секрецию гормона лептина и VEGF и снижает секрецию адипонектина. Высокие уровни определенных цитокинов и лептина, секретируемых жировой тканью, способствуют инфильтрации провоспалительных иммунных клеток, которые увеличивают число преадипоцитов, повышают высвобождение свободных жирных кислот и активируют метаболические пути NF- κ B в адипоцитах и иммунных клетках, поддерживая таким образом постоянный воспалительный процесс. Разрастающаяся популяция преадипоцитов продуцирует высокие уровни IL-6, IL-8, CCL2, CCL5 и VEGF, приводя к дальнейшему увеличению выработки NF- κ B и цитокинов.^{90,114} Кроме того, контакт между адипоцитами и проникающими в жировую ткань опухолевыми клетками дополнительно усиливает секрецию цитокинов.⁹ TNF- α и IL-6 нарушают активацию инсулиновых рецепторов,^{113,114} способствуя развитию инсулинорезистентности и высоким уровням инсулина и ИФР1, которые стимулируют рост опухоли. Метаболическая активность NF- κ B, TNF- α и IL-6 также стимулирует экспрессию ароматазы в стромальных фибробластах и адипоцитах молочной железы,¹⁰⁶ приводя к повышению продукции эстрогенов как в ткани молочной железы, так и в опухоли. Изменения соотношения лептин/адипонектин и секреция провоспалительных цитокинов, ИФР1 и эстрогенов создают локальную микросреду, благоприятную для развития злокачественной опухоли. Более того, провоспалительные и проангиогенные адипокины, секретируемые жировой тканью, в сочетании с нарушенным при ожирении противоопухолевым иммунитетом, способствуют прогрессированию опухоли, экспансии опухолевых стволовых клеток и метастазированию, делая, таким образом, прогноз заболевания у пациенток, страдающих ожирением, неблагоприятным.

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что ожирение, как и снижение физической активности и увеличение массы тела, связано с низкой выживаемостью пациенток с РМЖ. Физические упражнения и снижение массы тела уменьшают процесс

воспаления в жировой ткани, повышают противоопухолевый иммунитет, снижают уровни циркулирующих эстрогенов, тем самым уменьшая риск развития РМЖ и улучшая клинический исход заболевания. Интервенционные исследования, в которых изучалось влияние изменения образа жизни на клинический исход, показали реальную возможность снижения массы тела, а клинические исследования доказали, что это может положительным образом повлиять на выживаемость пациенток с РМЖ. Для стабильного снижения массы тела может потребоваться проведение достаточно продолжительных по времени (более 1 года) мероприятий по изменению образа жизни. Изучение биомаркеров раскрывает молекулярные механизмы, регулирующие этот процесс. У большинства пациенток с РМЖ на момент постановки диагноза отмечается либо избыточная масса тела, либо ожирение.^{65,66} Практикующие онкологи знают, как часто женщины,

проходящие лечение от РМЖ, не могут самостоятельно снизить массу тела, а, наоборот, нередко набирают дополнительные килограммы.^{65,66} Нам еще предстоит в полной мере осознать степень влияния все более распространяющейся эпидемии ожирения на заболеваемость злокачественными опухолями и клиническое течение и прогноз. Пришло время для внедрения в медицинскую практику системных мероприятий по снижению массы тела посредством создания и введения стандартизированного рациона питания и программ физической активности как непосредственно в сам лечебный процесс, так и после окончания адъювантной терапии. Обсервационные исследования указывают на то, что стандартные рекомендации по снижению массы тела подходят и для женщин с диагнозом РМЖ. Продолжающиеся интервенционные исследования должны помочь нам окончательно прояснить этот вопрос.

Литература

- World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet 311 (Reviewed May 2014). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
- Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief, no. 201. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.
- Gonzalez N, Moreno-Villegas Z, Gonzalez-Bris A, Egidio J, Lorenzo O. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes [serial online]. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:44.
- Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1654–1663.
- International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbook of Cancer Prevention. Vol 6. Lyon, France: IARC Publications; 2002.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625–1638.
- World Cancer Research Fund (WCRF). Continuous Update Project: 2016. London, UK: WCRF International; 2016.
- Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*. 2013;64:45–57.
- Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, et al. Interactions between adipocytes and breast cancer cells stimulate cytokine production and drive Src/Sox2/miR-302b mediated malignant progression. *Cancer Res*. 2016;76:491–504.
- Dirat B, Bochet L, Dabek M, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res*. 2011;71:2455–2465.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality world-wide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–E386.
- Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:2395–2402.
- Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, et al. A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1532–1544.
- White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121:3700–3708.
- Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:273–278.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152:514–527.
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91:421–430.
- Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–578.
- Kawai M, Malone KE, Tang MT, Li CI. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptor-positive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer*. 2014;120:1548–1556.
- Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:583–592.
- Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14:665–678.
- Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1053–1060.
- Ma H, Bernstein L, Ross RK, Ursin G. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison [serial online]. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R39.
- John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:138–147.
- Nagrani R, Mhatre S, Rajaraman P, et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian ethnicity. *Eur J Cancer*. 2016;66:153–161.

26. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:681-687.
27. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:250-263.
28. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev.* 2014;36:114-136.
29. Robinson WR, Tse CK, Olshan AF, Troester MA. Body size across the life course and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in black women, the Carolina Breast Cancer Study, 1993-2001. *Cancer Causes Control.* 2014;25:1101-1117.
30. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors [serial online]. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R31.
31. Dolle JM, Daling JR, White E, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1157-1166.
32. Chen L, Cook LS, Tang MT, et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:545-554.
33. Bandera EV, Chandran U, Hong CC, et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:655-666.
34. Chen FY, Ou HY, Wang SM, Wu YH, Yan GJ, Tang LL. Associations between body mass index and molecular subtypes as well as other clinical characteristics of breast cancer in Chinese women. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:131-137.
35. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:587-597.
36. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137:307-314.
37. Robertson FM, Bondy M, Yang W, et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:351-375.
38. Schairer C, Li Y, Frawley P, et al. Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1373-1384.
39. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol.* 1998;16:3731-3735.
40. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:629-636.
41. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:41-48.
42. Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control.* 2006;17:695-703.
43. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1:611-621.
44. Sebastiani F, Cortesi L, Sant M, et al. Increased incidence of breast cancer in postmenopausal women with high body mass index at the Modena Screening Program. *J Breast Cancer.* 2016;19:283-291.
45. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384:755-765.
46. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study [serial online]. *BMJ.* 2007;335:1134.
47. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111:762-771.
48. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Saji S, Wolk A. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2006;119:1683-1689.
49. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med.* 2007;167:2091-2102.
50. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1251-1259.
51. Rosenberg LU, Einarsson K, Friman EI, et al. Risk factors for hormone receptor-defined breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2482-2488.
52. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:454-463.
53. John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, et al. Body size throughout adult life influences postmenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:128-137.
54. Canchola AJ, Anton-Culver H, Bernstein L, et al. Body size and the risk of postmenopausal breast cancer subtypes in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control.* 2012;23:473-485.
55. Gaudet MM, Carter BD, Patel AV, Teras LR, Jacobs EJ, Gapstur SM. Waist circumference, body mass index, and postmenopausal breast cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control.* 2014;25:737-745.
56. Hvidtfeldt UA, Tjønneland A, Keiding N, et al. Risk of breast cancer in relation to combined effects of hormone therapy, body mass index, and alcohol use, by hormone-receptor status. *Epidemiology.* 2015;26:353-361.
57. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-752.
58. Park B, Choi JY, Sung HK, et al. Attribution to heterogeneous risk factors for breast cancer subtypes based on hormone receptor and human epidermal growth factor 2 receptor expression in Korea [serial online]. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3063.
59. Atkinson RL, El-Zein R, Valero V, et al. Epidemiological risk factors associated with inflammatory breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control.* 2016;27:359-366.
60. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA.* 2006;296:193-201.
61. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1447-1452.
62. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:653-662.
63. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:796-802.
64. Christou NV, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis JS. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:691-695.

65. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011;12:282-294.
66. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer*. 2012;118:2277-2287.
67. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1403-1409.
68. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*. 2002;20:1128-1143.
69. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:1370-1378.
70. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1686-1691.
71. Copson ER, Cutress RI, Maishman T, et al. Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study. *Ann Oncol*. 2015;26:101-112.
72. Rosenberg L, Czene K, Hall P. Obesity and poor breast cancer prognosis: an illusion because of hormone replacement therapy? *Br J Cancer*. 2009;100:1486-1491.
73. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25:1901-1914.
74. Conroy SM, Maskarinec G, Wilkens LR, White KK, Henderson BE, Kolonel LN. Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: the Multiethnic Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129:565-574.
75. Lu Y, Ma H, Malone KE, et al. Obesity and survival among black women and white women 35 to 64 years of age at diagnosis with invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3358-3365.
76. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1467-1476.
77. Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer*. 2012;118:5937-5946.
78. Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134:769-781.
79. Mowad R, Chu QD, Li BD, Burton GV, Ampil FL, Kim RH. Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? *J Surg Res*. 2013;184:253-259.
80. Ademuyiwa FO, Groman A, O'Connor T, Ambrosone C, Watroba N, Edge SB. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2011;117:4132-4140.
81. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, et al. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *J BUON*. 2013;18:335-341.
82. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1718-1725.
83. Chang S, Alderfer JR, Asmar L, Buzdar AU. Inflammatory breast cancer survival: the role of obesity and menopausal status at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64:157-163.
84. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15:556-565.
85. Lyman GH. Weight-based chemotherapy dosing in obese patients with cancer: back to the future. *J Oncol Pract*. 2012;8:e62-e64.
86. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. *J Clin Oncol*. 1996;14:3000-3008.
87. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30:1553-1561.
88. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies [serial online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:52.
89. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-783.
90. Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine*. 2005;32:94-103.
91. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013;93:1-21.
92. Chen B, Lam KS, Wang Y, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341:549-556.
93. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Hypoxia induces leptin gene expression and secretion in human preadipocytes: differential effects of hypoxia on adipokine expression by preadipocytes. *J Endocrinol*. 2008;198:127-134.
94. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:43-57.
95. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Fruhbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol*. 2013;4:275.
96. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Cross-talk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells*. 2014;37:365-371.
97. Naylor C, Petri WA Jr. Leptin regulation of immune responses. *Trends Mol Med*. 2016;22:88-98.
98. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol*. 2012;22:557-566.
99. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:923-934.
100. Schaffler A, Scholmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010;31:228-235.
101. Castoldi A, Naffah de SC, Camara NO, Moraes-Vieira PM. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol*. 2015;6:637.
102. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:693-733.
103. Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012;60:1-12.
104. Liedtke S, Schmidt ME, Vrieling A, et al. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1088-1095.
105. Simpson ER, Brown KA. Mini-review: obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Mol Endocrinol*. 2013;27:715-725.
106. Purohit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids*. 2002;67:979-983.
107. Mullooly M, Yang HP, Falk RT, et al. Relationship between crown-like structures and sex-steroid hormones in breast adipose tissue and serum among postmenopausal breast cancer patients [serial online]. *Breast Cancer Res*. 2017;19:8.
108. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass

- index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids*. 2015;99:49-55.
109. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;789174,2012.
 110. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002;20:42-51.
 111. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:321-329.
 112. Voudouri K, Berdiaki A, Tzardi M, Tzanakakis GN, Nikitovic D. Insulin-like growth factor and epidermal growth factor signaling in breast cancer cell growth: focus on endocrine resistant disease [serial online]. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2015;2015:975495.
 113. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311:372-379.
 114. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-E751.
 115. LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett*. 2003;195:127-137.
 116. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:484-498.
 117. Ollberding NJ, Kim Y, Shvetsov YB, et al. Prediagnostic leptin, adiponectin, C-reactive protein, and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6:188-195.
 118. Barone I, Giordano C, Bonfiglio D, Ando S, Catalano S. Leptin, obesity and breast cancer: progress to understanding the molecular connections. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31:83-89.
 119. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. *Obes Rev*. 2015;16:473-487.
 120. Miyoshi Y, Funahashi T, Tanaka S, et al. High expression of leptin receptor mRNA in breast cancer tissue predicts poor prognosis for patients with high, but not low, serum leptin levels. *Int J Cancer*. 2006;118:1414-1419.
 121. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4325-4331.
 122. Niu J, Jiang L, Guo W, Shao L, Liu Y, Wang L. The association between leptin level and breast cancer: a meta-analysis [serial online]. *PLoS One*. 2013;8:e67349.
 123. Ye J, Jia J, Dong S, et al. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23:158-165.
 124. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33:547-594.
 125. Prasad S, Ravindran J, Aggarwal BB. NF-kappaB and cancer: how intimate is this relationship. *Mol Cell Biochem*. 2010;336:25-37.
 126. Esquivel-Velazquez M, Ostoa-Saloma P, Palacios-Arreola MI, Nava-Castro KE, Castro JI, Morales-Montor J. The role of cytokines in breast cancer development and progression. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35:1-16.
 127. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17:325-337.
 128. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6735-6741.
 129. Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett*. 2008;267:271-285.
 130. Kim JH, Bachmann RA, Chen J. Interleukin-6 and insulin resistance. *Vitam Horm*. 2009;80:613-633.
 131. Dethlefsen C, Hojfeldt G, Hojman P. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:657-664.
 132. Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:M924-M929.
 133. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449:557-563.
 134. Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*. 2011;475:222-225.
 135. Khalid A, Wolfram J, Ferrari I, et al. Recent advances in discovering the role of CCL5 in metastatic breast cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15:1063-1072.
 136. Gwendal L, Paula YL. Recent discoveries concerning the tumour-mesenchymal stem cell interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1866:290-299.
 137. Perrier S, Caldefie-Chezet F, Vasson MP. IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokines. *FEBS Lett*. 2009;583:259-265.
 138. Tirino V, Desiderio V, Paino F, et al. Cancer stem cells in solid tumors: an overview and new approaches for their isolation and characterization. *FASEB J*. 2013;27:13-24.
 139. O'Brien CA, Kreso A, Dick JE. Cancer stem cells in solid tumors: an overview. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19:71-77.
 140. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell*. 2012;10:717-728.
 141. Yang H, Wang B, Wang T, et al. Toll-like receptor 4 prompts human breast cancer cells invasiveness via lipopolysaccharide stimulation and is overexpressed in patients with lymph node metastasis [serial online]. *PLoS One*. 2014;9:e109980.
 142. Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF-κB pathway and cancer stem cells [serial online]. *Cells*. 2016;5. pii: E15.
 143. Ginestier C, Liu S, Diebel ME, et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest*. 2010;120:485-497.
 144. Sansone P, Storci G, Tavolari S, et al. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. *J Clin Invest*. 2007;117:3988-4002.
 145. Tsuyada A, Chow A, Wu J, et al. CCL2 mediates crosstalk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells. *Cancer Res*. 2012;72:2768-2779.
 146. Velasco-Velazquez M, Jiao X, De La Fuente M, et al. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells. *Cancer Res*. 2012;72:3839-3850.
 147. Bandaru P, Rajkumar H, Nappanveettil G. The impact of obesity on immune response to infection and vaccine: an insight into plausible mechanisms [serial online]. *Endocrinol Metab Syndr*. 2013;2:113.
 148. O'Shea D, Cawood TJ, O'Farrelly C, Lynch L. Natural killer cells in obesity: impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke [serial online]. *PLoS One*. 2010;5:e8660.
 149. Laue T, Wrann CD, Hoffmann-Castendiek B, Pietsch D, Hubner L, Kielstein H. Altered NK cell function in obese healthy humans [serial online]. *BMC Obes*. 2015;2:1.
 150. Hackstein H, Thomson AW. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:24-34.
 151. James BR, Tomanek-Chalkley A, Askeland EJ, Kucaba T, Griffith TS, Norian LA. Diet-induced obesity alters dendritic cell function in the presence and absence of tumor growth. *J Immunol*. 2012;189:1311-1321.
 152. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496:445-455.

153. Wagner M, Samdal Steinskog ES, Wiig H. Adipose tissue macrophages: the inflammatory link between obesity and cancer? *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:527-538.
154. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:1597-1611.
155. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer [serial online]. *BMC Med*. 2015;13:202.
156. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:253-268.
157. Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:98-110.
158. Adams J, Carder PJ, Downey S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res*. 2000;60:2898-2905.
159. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr*. 2008;100:227-235.
160. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 1998;281:1683-1686.
161. Gonzalez-Perez RR, Lanier V, Newman G. Leptin's pro-angiogenic signature in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2013;5:1140-1162.
162. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:6390-6395.
163. Angelo LS, Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2825-2830.
164. Lin EY, Pollard JW. Tumor-associated macrophages press the angiogenic switch in breast cancer. *Cancer Res*. 2007;67:5064-5066.
165. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status – a metaanalysis. *Int J Cancer*. 2009;124:698-712.
166. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:641-649.
167. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*. 2015;99:8-10.
168. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:1071-1082.
169. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:48-60.
170. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:169-176.
171. Woolcott CG, Shvetsov YB, Stanczyk FZ, et al. Plasma sex hormone concentrations and breast cancer risk in an ethnically diverse population of postmenopausal women: the Multiethnic Cohort Study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:125-134.
172. Baglietto L, Severi G, English DR, et al. Circulating steroid hormone levels and risk of breast cancer for postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:492-502.
173. Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:883-892.
174. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1218-1226.
175. Stanczyk FZ, Mathews BW, Sherman ME. Relationships of sex steroid hormone levels in benign and cancerous breast tissue and blood: a critical appraisal of current science. *Steroids*. 2015;99:91-102.
176. Kakugawa Y, Tada H, Kawai M, et al. Associations of obesity and physical activity with serum and intratumoral sex steroid hormone levels among postmenopausal women with breast cancer: analysis of paired serum and tumor tissue samples. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162:115-125.
177. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:1269-1275.
178. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014;25:1293-1311.
179. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015;54:635-654.
180. Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:637-643.
181. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:815-840.
182. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:379-386.
183. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol*. 2007;25:2345-2351.
184. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293:2479-2486.
185. Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, et al. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:522-529.
186. Chen X, Lu W, Zheng W, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1409-1418.
187. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379:432-444.
188. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1767-1776.
189. Reeves MM, Terranova CO, Eakin EG, Demark-Wahnefried W. Weight loss intervention trials in women with breast cancer: a systematic review. *Obes Rev*. 2014;15:749-768.
190. 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.
191. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: the LISA trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:2231-2239.
192. Rock CL, Flatt SW, Byers TE, et al. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You

- (ENERGY) trial: a behavioral weight loss intervention in overweight or obese breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3169-3176.
193. Villarini A, Pasanisi P, Traina A, et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori*. 2012;98:1-18.
194. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2314-2326.
195. Rock CL, Pande C, Flatt SW, et al. Favorable changes in serum estrogens and other biologic factors after weight loss in breast cancer survivors who are overweight or obese. *Clin Breast Cancer*. 2013;13:188-195.
196. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res*. 2004;64:2923-2928.
197. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:1063-1072.
198. Neilson HK, Conroy SM, Friedenreich CM. The influence of energetic factors on biomarkers of postmenopausal breast cancer risk. *Curr Nutr Rep*. 2014;3:22-34.
199. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, et al. Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2881-2888.
200. Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, et al. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial. *Integr Cancer Ther*. 2013;12:323-335.
201. Kang DW, Lee J, Suh SH, Ligibel J, Courneya KS, Jeon JY. Effects of exercise on insulin, IGF axis, adipocytokines, and inflammatory markers in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:355-365.
202. Berrino F, Bellati C, Secreto G, et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the Diet and Androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:25-33.
203. Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:11-27.
204. Dethlefsen C, Pedersen KS, Hojman P. Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162:399-408.
205. You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1739-1746.
206. Pakiz B, Flatt SW, Bardwell WA, Rock CL, Mills PJ. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med*. 2011;18:333-341.

Важность иммунизации для профилактики рака, лечения и выживаемости онкологических больных*

Элизабет М. Уорд, PhD¹; Кристофер Р. Флауэрс, MD, MS²; Тед Ганслер, MD, MBA, MPH³; Саад Б. Омер, MBBS, PhD⁴; Роберт А. Бернарчик, PhD⁵

¹Старший вице-президент по внутренним исследованиям (в отставке), Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ²директор Программы по лимфоме, отделение гематологии и онкологии, Онкологический институт Уиншип, Университет Эмори, Атланта, Джорджия; ³директор по развитию отдела патологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ⁴профессор, кафедра глобального здоровья, эпидемиологии и педиатрии, Школа здравоохранения и Медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия; ⁵доцент, кафедра глобального здоровья, эпидемиологии и педиатрии, Школа здравоохранения и Медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin. 2017;67: 398-410. © 2017 American Cancer Society.

*Статья представлена в сокращенном варианте (прим. редактора русского издания).

Вспышка кори, начавшаяся в штате Калифорния (США) в 2014–2015 гг., привлекла внимание к возможному риску возникновения эпидемий инфекционных болезней, связанных с недостаточной иммунизацией населения США, и их потенциальной опасности для социально активных детей с онкологическими заболеваниями, посещающих школу. Соблюдение рекомендаций по вакцинации и графика прививок является важным как для профилактики злокачественных опухолей, связанных с вирусом гепатита В и вирусом папилломы человека, так и в плане защиты от инфекций онкологических больных с ослабленным иммунитетом. Вопросам профилактики часто не уделяется достаточного внимания, что приводит к росту числа опухолевых и инфекционных заболеваний, которые можно было бы предотвратить с помощью вакцинации, и связанных с ними осложнений. В статье приводятся обоснования важности иммунопрофилактики среди онкологических больных и подчеркивается необходимость совместных усилий врачей, системы здравоохранения и общества в целом по обеспечению выполнения рекомендаций по вакцинации, принятых в США.

Ключевые слова: гепатит В, герпес зостер, вирус папилломы человека, иммунизация, грипп, злокачественные опухоли, *Streptococcus pneumoniae*.

Практические выводы

- Более строгое, чем отмечающееся сейчас, соблюдение рекомендаций, касающихся вакцинации против вируса папилломы человека и вируса гепатита В, может существенно снизить заболеваемость и смертность от тех видов рака, которые имеют доказанную причинную связь с этими вирусами.
- Соблюдение рекомендаций по вакцинации детей и взрослых во время и после химио- и иммунотерапии играет важную роль в снижении заболеваемости и смертности от потенциально предотвратимых инфекций в популяции лиц, имеющих ослабленный иммунитет.
- Пациенты, которым проводится лечение противоопухолевыми препаратами, связанное с иммуносупрессией, и контактирующие с носителями потенциально предотвратимых инфекций, сталкиваются с повышенным риском заражения и смерти или серьезных осложнений, вызванных этими инфекциями.
- Поскольку пациенты, которым проводится лечение противоопухолевыми препаратами, связанное с иммуносупрессией, часто утрачивают иммунитет, приобретенный после вакцинации, поддержание высокого уровня популяционного иммунитета является чрезвычайно важным для защиты этой уязвимой категории населения.

Введение

В январе 2015 г. Департамент здравоохранения штата Калифорния (США) получил информацию о семи предполагаемых случаях заболевания корью, причем все они были связаны с посещением Диснейленда в Ориндж Каунти, Калифорния, в период с 17 по 20 декабря 2014 г. К 11 февраля 2015 г. было зарегистрировано 125 подтвержденных случаев кори среди жителей США, 110 больных проживали в Калифорнии. Среди 110 заболевших жителей Калифорнии 49 (45%) не были вакцинированы, включая 12 детей, не достигших возраста вакцинации.¹ Эта вспышка кори привлекла всеобщее внимание к опасности

широкого распространения потенциально предотвратимых инфекционных заболеваний, в тех случаях, когда уровень охвата иммунизацией населения недостаточен и, соответственно, отсутствует популяционная иммунная защита («коллективный, или стадный, иммунитет»).

Хотя эта вспышка кори была наиболее обсуждаемой за последние несколько лет, в Соединенных Штатах имели место вспышки и других инфекционных заболеваний, которые можно было бы предотвратить с помощью иммунизации в детском возрасте, в том числе коклюша и инфекционного паротита (свинки).² Особенно опасны такие вспышки для наиболее уязвимых категорий населения, включая маленьких детей, не достигших возраста вакцинации, а также детей и взрослых, получающих химио- или иммунотерапию, и других пациентов с ослабленным иммунитетом.

Важность иммунизации в контексте онкологических заболеваний выходит за пределы вопроса защиты пациентов с иммунодефицитом посредством популяционного иммунитета. В настоящее время вакцинация против двух канцерогенных вирусов — вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса гепатита В (ВГВ) — рекомендована в качестве средства профилактики рака.^{3,4} Еще несколько вакцин, применяемых в общей популяции, имеют важное значение как для онкологических больных, так и для тех, кто перенес рак, поскольку они снижают вероятность осложнений во время и после лечения. В статье дается обзор последних научных данных и достижений в области взаимодействия иммунизации и процессов канцерогенеза. Хотя мы и приводим рекомендации по вакцинации как населения в целом, так и групп онкологических и/или других больных с ослабленным иммунитетом, эта статья не является клиническим руководством по вакцинации пациентов с опухолевыми или другими заболеваниями, влияющими на иммунитет; скорее наша цель — привлечь внимание к существующей взаимосвязи между вакцинацией и злокачественными опухолями (ЗО) в рамках мер по борьбе с этими заболеваниями. Мы представляем обзорную информацию о вспышках инфекционных заболеваний, клинических рекомендациях, соблюдении этих рекомендаций и заболеваемости некоторыми видами инфекций в США. Различия систем здравоохранения в разных странах не позволяют рассмотреть этот вопрос более широко, однако мы частично использовали международные данные, касающиеся вопросов, актуальных и для США. Тем не менее следует признать, что большая часть этих данных относится лишь к отдельным странам, в то время как в США есть свои достижения в этой области и свои проблемы.

Почему недавняя вспышка кори вызвала такую озабоченность?

Эпидемия кори 2014–2015 гг. привлекла всеобщее внимание не только потому, что началась в месте активного скопления туристов и имела значительный размах, но и из-за потенциальной опасности самого заболевания и его осложнений. Корь — высококонтагиозная инфекция; ве-

роятность заражения у восприимчивых людей при непосредственном контакте с заболевшим составляет около 90%.⁵ Во всем мире каждый год регистрируется около 20 млн случаев заболевания корью, причем наибольшее число заболевших приходится на страны с развивающейся экономикой. От этой инфекции ежегодно умирают примерно 164 тыс. человек, большинство из которых — дети в возрасте до 5 лет.⁶ В США около 28% маленьких детей, заболевших корью, госпитализируются, и примерно трое из тысячи заболевших погибают.⁷ Наиболее тяжелые осложнения кори включают пневмонию, заболевания нервной системы (например, у одного из 1000 заболевших развивается острый энцефалит, у 6–7 из 1000 — судорожные приступы, в полутора случаях из 1000 — подострый склерозирующий панэнцефалит) и потерю слуха.^{8,9}

Дети с диагнозом онкологического заболевания особенно уязвимы для этой инфекции, однако сообщалось и о случаях заболевания корью среди взрослых после проведения им пересадки костного мозга.¹⁰ Даже дети, которым все прививки были сделаны до постановки онкологического диагноза, могут утратить иммунитет после лечения химиотерапевтическими препаратами и имеют высокий риск развития тяжелых осложнений и смерти в случае заболевания корью. Хотя данные о заболеваемости корью среди детей с ослабленным иммунитетом, имеющих онкологические диагнозы, очень ограничены, в одном из отчетов 1992 г. отмечалась 55% летальность среди 40 детей с опухолевыми заболеваниями, 32 из которых имели диагноз «острый лимфобластный лейкоз». У 23 (58%) детей развился пневмонит, у 8 (20%) — энцефалит, у трех (8%) — и то, и другое.¹¹ Более поздние данные свидетельствуют о том, что иммунизация против кори снижает тяжесть заболевания, а раннее начало терапии рибавирином позволяет предотвратить осложнения. Кроме того, профилактический прием рибавирина предотвращал заболевание корью у детей даже после близкого контакта с заболевшими.¹² Вакцинация детей с онкологическими диагнозами во время вспышек кори не рекомендуется, поскольку противокоревая вакцина является живой.¹³

Первая живая (ослабленная) вакцина против кори была лицензирована для использования в США в 1963 г.; сейчас эта вакцина применяется в сочетании с вакцинами против паротита (свинки), краснухи и ветряной оспы как комбинированная вакцина MMRV (ProQuad; Merck & Company Inc., Вест Пойнт, Пенсильвания, США). До 1963 г. эпидемии кори в США происходили циклично, раз в два-три года. Хотя по официальным данным ежегодно регистрировалось до 500 тыс. случаев заболевания и около 500 связанных с ним смертей, реальные значения этих показателей могли быть гораздо выше — от 3 до 4 млн случаев.⁵ Чаше всего жертвами становились дети 5–9 лет, они составляли более половины всех заболевших. В первые годы после лицензирования вакцины заболеваемость корью снизилась на 95% и циклические вспышки прекратились.⁵ Хотя высокий охват населения иммунизацией позволил США в 2000 г. избавиться от эндемической кори (круглогодичной

трансмиссии вируса в пределах территории страны), импорт этой инфекции из других регионов привел к вторичным вспышкам заболевания в Соединенных Штатах, в основном среди лиц, не прошедших вакцинацию.¹⁴

Заболеемость корью в США вновь возросла, и в 2014 г. Национальный центр по иммунизации и респираторным заболеваниям Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) зарегистрировал рекордное за последнее время число случаев кори — 668 заболевших в 27 штатах, в том числе одну крупную вспышку (383 случая) среди невакцинированных членов общины амишей в штате Огайо.¹⁵ Многие случаи, зарегистрированные в США в течение 2014 г., были связаны с выходцами из Филиппин, где наблюдалась эпидемия кори.¹⁵ Низкий уровень вакцинации в отдельных регионах США может способствовать распространению болезни, занесенной иммигрантами из других стран.² По оценкам недавно проведенного исследования, 8,7 млн американских детей и подростков в возрасте до 17 лет восприимчивы к кори, что может привести к крупным вспышкам болезни даже в условиях широкого охвата вакцинацией населения США в целом.¹⁶

Корь — не единственная потенциально предотвратимая инфекция, всплеск которой наблюдается в последнее время в Соединенных Штатах. В отличие от кори, коклюш остается в США эндемическим заболеванием, в 2015 г. было зарегистрировано 20 762 случая коклюша.¹⁷ В одной из недавно опубликованных статей были обобщены данные исследований, изучавших связь между отсрочкой вакцинации, отказом или освобождением от нее и относительным риском (ОР) заболевания корью и коклюшем во время вспышек этих инфекций в США.² В нескольких исследованиях оценивались ОР заражения вакцинированных и невакцинированных детей во время вспышек соответствующих инфекций. Однако только в нескольких из этих исследований оценивалась связь между заболеваемостью и освобождением от прививок на популяционном уровне. Исследование, проведенное в штате Колорадо, установило связь между частотой освобождения детей от прививок в отдельных округах и заболеваемостью корью и коклюшем среди вакцинированных детей.¹⁸ Еще одно исследование, использовавшее данные национального обзора по заболеваемости корью и отчетов об иммунизации в отдельных штатах, с помощью статистических моделей показало, что если число освобождений удвоится, то заболеваемость корью среди тех, кто не освобожден от прививок, вырастет на 5,5; 18,6 и 30,8% при межгрупповых контактах, составляющих 20; 40 и 60% соответственно (более высокий процент отражает большую вероятность контактов между привитыми и освобожденными от вакцинации индивидуумами).¹⁹ В исследовании, в котором изучалось географическое расположение регионов, для которых характерен массовый отказ от прививок по немедицинским причинам, и регионов, в которых отмечались случаи коклюша (штат Мичиган), установлено, что районы, в которых дети освобождались от вакцинации, становились очагами вспышек коклюша примерно в

три раза чаще, чем другие.²⁰ В настоящее время нет данных о том, что недавние вспышки потенциально предотвратимых инфекций в США как-то повлияли на состояние здоровья онкологических больных, однако если такие вспышки станут более частыми, риск заражения для этой категории больных, как по месту жительства, так и в лечебном учреждении, возрастет. Следует отметить, что первый за 12 лет случай смерти от кори в США был зарегистрирован в штате Вашингтон в 2015 г.; скончавшаяся женщина страдала несколькими заболеваниями, принимала иммуносупрессоры и проживала в округе, где произошла вспышка кори.²¹

Требования к иммунизации и озабоченность родителей

Тревога родителей по поводу вакцинации детей — довольно распространенное явление.²² Больше всего родители обеспокоены потенциальной связью между вакцинацией и развитием аутизма. Начало этому положила опубликованная в 1998 г. в журнале *Lancet* статья, автор которой выдвинул предположение о связи между противокоревым компонентом комбинированной вакцины MMR (корь, паротит, краснуха) и повышенным риском развития аутизма.²³ В 2010 г. в том же журнале было опубликовано опровержение этой статьи, основанное на недостоверности некоторых приведенных ранее данных.²⁴ Статья в *Lancet* описывала 12 случаев аутизма, якобы связанных с вакцинацией. Дальнейшее изучение этих случаев показало, что дети, включенные в исследование, были специально отобраны и что адвокаты семей, участвовавших в процессах против производителей вакцины, частично обеспечили финансирование получения материалов для этой статьи.²⁵ Несколько последующих правильно методологически спланированных и проведенных исследований не обнаружили доказательств связи между вакциной MMR и аутизмом,^{26,27} а в недавнем систематическом обзоре, посвященном безопасности вакцины, был сделан однозначный вывод об отсутствии такой связи.²⁶ Обеспокоенность родителей также вызывает возможная связь между иммунизацией и неврологической патологией, которая может быть обусловлена наличием в составе некоторых вакцин тиомерсала (мертиолята) — ртутьсодержащего соединения, которое в очень низких концентрациях используется в вакцинах в качестве консерванта с 30-х годов прошлого века.²⁸ Из-за теоретических опасений, связанных с потенциальной токсичностью тиомерсала, в 1999 г. Американская академия педиатрии и Государственная служба здравоохранения США выпустили совместное заявление с призывом запретить использование этого консерванта в вакцинах.²⁹ Этот призыв был поддержан Институтом медицины как «разумная мера сохранения общественного здоровья, позволяющая максимально оградить маленьких детей от воздействия ртути». ³⁰ С 2001 г. все вакцины (за исключением инактивированной вакцины против гриппа), предназначенные для продажи на территории Соединенных Штатов и рекомендованные для детей младше 6 лет,

не содержат тиомерсал или содержат лишь следовые количества этого вещества (<1 мкг ртути на одну дозу), оставшиеся от процесса производства.^{31,32} Прекращение использования тиомерсала в качестве консерванта привело к тому, что вакцины стали выпускаться в упаковках, содержащих одноразовые, а не многократные дозы, что возможно только в странах с высоким экономическим уровнем; в странах же с низким уровнем экономического развития тиомерсал по-прежнему используется в вакцинах как консервант.²⁸ Исследования, проведенные в разных странах, не нашли доказательств вреда тиомерсал-содержащих вакцин для здоровья.²⁸

Потенциальная связь между иммунизацией и детскими онкологическими заболеваниями не является предметом опасений в обществе, тем не менее в четырех исследованиях, проведенных на высоком методологическом уровне, изучались возможные ассоциации между вакцинацией и детскими лейкозами, и ни одно из них не обнаружило положительной корреляции между этими факторами.²⁶ В одном из исследований было установлено, что некоторые вакцины могут оказывать протективное действие против острого лимфобластного лейкоза,³³ в другом — продемонстрирован защитный эффект полного протокола иммунизации против рабдомиосаркомы.³⁴

В опубликованном в 2014 г. подробном обзоре безопасности вакцин, используемых для стандартной иммунизации детей в США, отмечались побочные эффекты некоторых вакцин, однако серьезные побочные реакции являются достаточно редкими, и в каждом подобном случае необходимо взвешивать потенциальный вред и пользу вакцинации.²⁶ Информацию о частоте побочных эффектов, связанных с определенными вакцинами, можно найти на веб-сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний (cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm). Например, на сайте указано, что, по данным исследований, у детей младше 7 лет существует небольшая вероятность фебрильных приступов (примерно один случай на 3000–4000), развивающихся через 6–14 дней после вакцинации MMR. Риск развития тромбоцитопенической пурпуры повышен в течение 6 нед после вакцинации MMR, как показало одно исследование (один случай на 40 тыс. вакцинированных детей).

Несмотря на уверения в безопасности и эффективности вакцин и важности вакцинации, значительная часть родителей по-прежнему с трудом принимают решение об иммунизации своих детей.²² Сообщения о потенциальных побочных эффектах, даже о тех, которые являются исключительно редкими, вызывают у родителей вполне объяснимую тревогу. Дополнительные факторы, которые порождают сомнения у родителей, это неосведомленность о серьезности заболеваний, для профилактики которых делаются прививки, и увеличение числа рекомендованных вакцин, что вызывает опасения по поводу возможных осложнений и ощущения дискомфорта, связанных с их применением. Некоторые родители откладывают вакцинацию, поскольку боятся, что множественные

прививки могут привести к неблагоприятным последствиям для маленьких детей.³⁵ Эти и другие факторы способствовали более частым отказам от вакцинации и спровоцировали активные общественные дискуссии по поводу ее обязательности.³⁵⁻⁴⁴

Иммунизация детей с онкологическими заболеваниями

В зависимости от возраста, в котором был поставлен онкологический диагноз, рекомендованный график иммунизации для таких детей может быть изменен или прерван на период прохождения химиотерапии.⁴⁵ Большинство химиотерапевтических препаратов подавляют гуморальный и клеточный иммунитет, что ограничивает способность больного организма поддерживать ранее приобретенный иммунитет против антигенов, содержащихся в вакцине, или создавать первичный иммунный ответ на новую антигенную стимуляцию. Исследования показывают, что у большинства детей, вакцинированных до постановки онкологического диагноза, титр антител после лечения ниже, чем требуется для защиты от инфекции. Кроме того, у пациентов с ослабленным иммунитетом повышен риск развития побочных эффектов при использовании живых ослабленных вакцин, вследствие чего они не могут получать во время лечения такие вакцины, как MMR или вакцина против ветряной оспы.⁴⁶

Дети, которые до начала лечения не были вакцинированы, поскольку не достигли положенного возраста, могут быть вакцинированы инактивированными или рекомбинантными вакцинами спустя 3 мес после завершения курса химиотерапии либо живыми ослабленными вакцинами (MMR или вакцина против ветряной оспы) через 3–6 мес после окончания лечения.^{13,45-47} У детей, которым все положенные прививки были сделаны до начала лечения, после лечения иммунитет часто снижен, и им требуется дополнительная стимулирующая доза всех вакцин, включая вакцину против гемофильной инфекции типа В (*Haemophilus influenzae*) и пневмококковую вакцину. Стимулирующая ревакцинация осуществляется через 3 мес (для инактивированных или рекомбинантных вакцин) и через 6 мес (для живых ослабленных вакцин) после окончания химиотерапии. В качестве альтернативы пациент может пройти серологическое исследование на наличие антител к потенциально предотвратимым инфекциям, для которых существуют признанные серологические корреляты защиты, и в случае неадекватной сывороточной концентрации антител получить дополнительную вакцинацию.⁴⁶ Оптимальный подход в тех случаях, когда на момент постановки онкологического диагноза дети не успели получить все необходимые дозы вакцины, остается неясным; им может быть рекомендовано закончить вакцинацию для обеспечения полноценной защиты от инфекции.⁴⁵

В долгосрочном 35-летнем исследовании выявлен более высокий уровень инфекционных заболеваний и их осложнений среди 12 360 пациентов с учетом пятилетней выжи-

ваемости после перенесенного в детстве онкологического заболевания по сравнению с их братьями и сестрами.⁴⁸ Кроме того, пациенты, перенесшие в детстве рак, имеют повышенный риск смерти от инфекционных осложнений по сравнению с популяцией в целом: стандартизованный показатель отношения смертности – 4,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,2–5,4. Из 65 смертей, связанных с инфекциями, 25% пришлось на пневмонию, 17% были вызваны септициемией, 12% – ВИЧ-ассоциированными инфекциями, 9% были связаны с бактериальным эндокардитом, остальные 37% – обусловлены различными причинами (желудочно-кишечные инфекции, энцефалит и т. д.). Пациенты, подвергшиеся облучению, имели наивысшие показатели смертности (стандартизованный показатель отношения смертности – 7,8; 95% ДИ 1,8–33,0). Хотя для понимания патогенеза иммунологических факторов, объясняющих повышенную заболеваемость и смертность от инфекций среди пациентов, перенесших рак, требуются дополнительные исследования, правильный подход к проведению иммунизации и адекватная и быстрая помощь при подозрении на инфекционные заболевания могут помочь снизить существующие риски.⁴⁸

Профилактические вакцины против рака

Гепатит В

Хроническая инфекция вирусом гепатита В, ДНК-содержащим вирусом, является важной причиной гепатоцеллюлярного рака. Хроническая инфекция чаще встречается у тех, кто заразился в раннем возрасте; она развивается у 90% младенцев, инфицированных вирусом при рождении, у 30–50% детей, заразившихся в возрасте от 1 года до 5 лет, и у 5% здоровых в остальном отношении людей, заразившихся во взрослом возрасте.⁴⁹ По оценкам, от 800 тыс. до 1,4 млн людей в США живут с хроническим гепатитом, причем многие даже не знают об этом. Вакцина против гепатита В была впервые одобрена для использования в Соединенных Штатах в 1981 г., а в 1982 г. Консультативный комитет по иммунизационной практике (ACIP) рекомендовал ее для взрослых, имеющих высокий риск заражения. В 1991 г., учитывая все проблемы, связанные с вакцинацией взрослых людей из группы повышенного риска, а также высокий процент заболеваемости хроническим гепатитом В среди тех, кто был инфицирован в детстве, ACIP рекомендовал поэтапную вакцинацию детей, начиная с младенческого возраста. В 1995 г. по рекомендации ACIP была введена обязательная вакцинация подростков 11–12 лет, а в 1999 г. обязательная вакцинация была распространена на всех ранее не иммунизированных детей и подростков любого возраста, начиная с рождения и до 18 лет. Обеспечение полной иммунизации от гепатита В стало одним из приоритетов американского здравоохранения, и многие штаты внесли в законодательство изменения, касающиеся обязательных прививок для школьников, включив в него вакцинацию против гепати-

та В.⁴⁹ К 2015 г. 91,1% подростков в возрасте от 13 до 17 лет получили три или более доз вакцины против этого заболевания.⁵⁰

Рекомендации по вакцинации от гепатита В были также распространены на определенные группы взрослого населения, включая тех, кто имел многочисленные половые связи, чьи сексуальные партнеры или члены семьи были инфицированы, а также тех, кто по роду работы имел контакт с кровью или другими биологическими жидкостями человеческого организма. Вакцинация против гепатита В была также рекомендована лицам, выезжающим в эндемичные по гепатиту В страны. В декабре 2011 г. ACIP рекомендовал всем ранее не вакцинированным взрослым в возрасте от 19 до 59 лет, страдающим диабетом 1-го и 2-го типа, пройти вакцинацию от гепатита В как можно скорее после постановки диагноза из-за высокой вероятности заражения через оборудование для мониторинга уровня глюкозы, в которое могла попасть инфицированная кровь.⁵¹ К 2014 г. охват вакцинацией составлял 32,2% среди взрослых 19–49 лет и 15,7% среди взрослых 50 лет и старше.⁵²

Роль хронического гепатита В в патогенезе печеночно-клеточного рака хорошо известна, и эффективность программ иммунизации подтверждена в исследованиях популяционных групп, для которых эта инфекция является основным фактором риска развития рака печени.^{53,54} Помимо профилактики печеночно-клеточной карциномы, люди, вакцинированные против гепатита В в раннем возрасте, получают защиту от первичной инфекции, что позволяет им избежать риска повторной активизации вируса при лечении химиотерапевтическими препаратами, подавляющими иммунитет. Поскольку повторная активизация вируса представляет существенный риск для пациентов, получающих высокодозную химиотерапию перед трансплантацией стволовых клеток или костного мозга, или лечение, снижающее количество В-лимфоцитов, например терапию антителами анти-CD20, Американское общество клинической онкологии и клинические руководства рекомендуют пациентам, которым планируется проведение подобной терапии, а также другим лицам из группы риска пройти скрининг на наличие инфекции вирусом гепатита В.⁵⁵ При положительном результате теста на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) рекомендуется провести противовирусную профилактику перед началом системной терапии. При отрицательном результате теста на HBsAg и положительном – на антитела к core-антигену вируса гепатита В пациенты могут либо пройти противовирусную профилактику, либо находиться под наблюдением, чтобы своевременно начать противовирусную терапию в случае реактивации вируса.⁵⁶

Вирус папилломы человека

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – необходимое звено в патогенезе рака шейки матки; он также связан со значительной долей рака анального отверстия (88%), вульвы (43%), пениса (50%), влагалища (70%) и ротоглот-

ки (13–56%).^{57,58} ВПЧ относится к ДНК-содержащим вирусам; известно более 100 его типов, из которых около 40 способны поражать урогенитальный тракт и 15 – являются потенциально онкогенными.⁵⁹ Около 90% случаев рака шейки матки по всему миру вызваны девятью типами ВПЧ, причем наибольшая доля – от 2/3 до 3/4 случаев – приходится на типы 16 и 18.⁶⁰ В 2006 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств США (FDA) одобрило четырехвалентную вакцину против ВПЧ (Gardasil; Merck & Company Inc.), рекомендованную для детей и молодых людей любого пола в возрасте от 9 до 26 лет, с целью профилактики поражений шейки матки, вульвы, влагалища и ануса, связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. В 2009 г. была одобрена бивалентная вакцина против ВПЧ (Cervarix; GlaxoSmithKline Biologicals, Риксенсарт, Бельгия) для девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет с целью предотвращения рака шейки матки, вызванного онкогенными типами ВПЧ – 16 и 18. Третья вакцина, Gardasil 9, была одобрена FDA в декабре 2014 г.; эта вакцина защищает от тех же четырех типов вируса, что и первая (Gardasil), и еще от пяти онкогенных типов (31, 33, 45, 52 и 58). Вакцина Gardasil 9 одобрена Консультативным комитетом по иммунизационной практике (ACIP) на февральской сессии 2015 г. Вакцинацию рекомендуется проводить детям 11–12 лет до начала половой жизни. Вакцинация проводится в два этапа (с интервалом не менее 6 мес) для детей в возрасте от 9 до 14 лет и в три этапа (вторая доза через 1–2 мес после первой, третья – через 6 мес) для людей с ослабленным иммунитетом и тех, кто начал вакцинацию в возрасте от 15 до 26 лет.⁶¹

Спустя 8 лет после того, как вакцины против ВПЧ были впервые рекомендованы к использованию в Соединенных Штатах, охват населения иммунизацией все еще далек от цели, поставленной в программе «Здоровое население 2020» (Healthy People 2020), – 80%. По данным Национального обзора по иммунизации, в 2015 г. охват подростков 13–17 лет трехэтапной вакцинацией составил 41,9% среди девочек и 28,1% среди мальчиков.⁵⁰ В большинстве штатов эта прививка не требуется для посещения школы; попытки включить ее в список обязательных вызвали споры и не увенчались успехом.^{62,63} Недавнее исследование вакцинации в разных штатах установило, что к марту 2015 г. только в штате Вирджиния и округе Колумбия вакцинация против ВПЧ являлась обязательной, однако в обеих территориальных единицах можно было получить освобождение от нее по различным причинам. Аналогичное требование вошло в силу в штате Род-Айленд в августе 2015 г.⁶⁴ Уровень иммунизации против ВПЧ в целом значительно ниже, чем уровень иммунизации детей и подростков от других инфекций. Помимо стоимости процедуры и беспокойства родителей по поводу безопасности вакцины, препятствиями для иммунизации являются ошибочные представления некоторых семей о том, что такая прививка не нужна детям, поскольку они не ведут активную половую жизнь; другие родители, наоборот,

считают, что вакцинация может способствовать беспорядочным половым связям.⁶⁵ Планы по увеличению охвата населения иммунизацией против ВПЧ включают систему напоминаний и телефонных вызовов на прививку, работу с медицинским персоналом и родителями; оценку ситуации и обратную связь, а также программы вакцинации против ВПЧ в школах.⁶⁶

Вакцинация против ВПЧ важна для детей, подростков и взрослых, перенесших рак, из-за высокой вероятности развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных опухолей в последующие годы.⁶⁷ В группе наибольшего риска находятся пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, лучевую терапию малого таза и другие виды терапии, связанные с продолжительной иммуносупрессией.⁶⁵ Анализ данных, полученных программой «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER) с 1973 по 2010 г., показал, что у девочек и молодых женщин, перенесших рак, избыточный ОР развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных опухолей составляет 40%, по сравнению с общей популяцией. Для мальчиков и мужчин показатель избыточного ОР еще выше – 150%.⁶⁷

В двух исследованиях изучался охват вакцинацией против ВПЧ пациентов, перенесших онкологические заболевания в детстве. Опрос родителей девочек, проходивших лечение в Детской больнице штата Техас, проведенный через 5 лет после постановки онкологического диагноза и через 2 года после окончания лечения (возраст пациенток – от 11 до 18 лет), показал, что 32% пациенток к этому моменту уже начали трехэтапную вакцинацию.⁶⁸ Другое исследование, проведенное в Детском госпитале Святого апостола Иуды Фаддея (St. Jude Children’s Research Hospital), на основании опроса пациенток и их родителей установило, что 32,6% (75 из 230) начали и 17,9% – завершили трехэтапную вакцинацию, в то время как среди здоровых участников контрольной группы начали вакцинацию против ВПЧ 34,3% (24 из 70), а закончили – 20,0%.⁶⁹ Хотя эти исследования показывают, что уровень вакцинации против ВПЧ среди пациентов, перенесших рак, близок к общепопуляционному, охват вакцинацией этой уязвимой категории населения должен быть значительно выше.⁶⁵

Большинство детей, проходящих лечение от рака в том возрасте, когда рекомендуется делать прививки, могут получать вакцину против ВПЧ, поскольку существующие клинические руководства предусматривают проведение прививок с использованием неживой вакцины по графику даже во время химиотерапии, если у пациента не наблюдается тяжелая форма нейтропении.⁶⁵ Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы оценить необходимость ревакцинации пациентов, которым прививка была сделана в тот период, когда их иммунная система была значительно ослаблена. Важно, чтобы медицинские работники напоминали детям и подросткам, прошедшим лечение от рака, о необходимости завершить вакцинацию против ВПЧ.

Некоторые вакцины, особенно важные для пациентов, перенесших рак

Грипп

Обычную ежегодную вакцинацию против гриппа рекомендуется проводить детям от 6 мес и взрослым, не имеющим медицинских противопоказаний.⁷⁰ В идеале, вакцинация должна проводиться до начала эпидемии гриппа в данной местности, по возможности — до октября, однако не следует прекращать ее до тех пор, пока вирус продолжает циркулировать. Дети от 6 мес до 8 лет, которым вакцинация проводится в два этапа, должны получить первую дозу сразу же после того, как вакцина текущего года станет доступной, а вторую дозу — 4 нед спустя. Для того чтобы не упустить возможность вакцинации, врачи должны предлагать ее всем невакцинированным лицам в возрасте 6 мес и старше во время обычных визитов в поликлинику или плановых госпитализаций, если на тот момент доступна соответствующая вакцина.⁷⁰ Некоторые пациенты и медицинские работники могут быть обеспокоены повышенным риском развития синдрома Гийена–Барре после вакцинации от гриппа. Повышение частоты этого синдрома было отмечено в 1976 г. после назначения вакцины от свиного гриппа; по оценкам, оно составило один дополнительный случай на 100 тыс. вакцинаций.⁷¹ Однако дальнейшими исследованиями было установлено, что повышение риска развития этого синдрома составляет всего один–два случая на 1 млн вакцинированных. Исследования также показали, что риск развития синдрома Гийена–Барре гораздо выше после перенесенного гриппа, чем после вакцинации.⁷¹

Инактивированная вакцина против гриппа обычно рекомендуется пациентам 6 мес и старше с гематологическими и солидными опухолями, за исключением тех, кто проходит курс интенсивной химиотерапии, например консолидационную или индукционную терапию при остром лейкозе, а также терапию антителами к В-клеткам, поскольку истощение В-клеточного ресурса делает иммунный ответ маловероятным.⁴⁷ Хотя у онкологических больных может наблюдаться неполный иммунный ответ на вакцинацию, эта процедура является для них вполне безопасной и может снизить вероятность развития серьезной инфекции и осложнений, а также вероятность передачи вируса другим пациентам из группы высокого риска. Пациенты с ослабленным иммунитетом не должны получать живую ослабленную противогриппозную вакцину (эта вакцина вообще не рекомендована к применению в течение гриппозного сезона 2016–2017 гг., поскольку в предыдущие несколько сезонов она не продемонстрировала эффективности).⁷¹ Эффективность противогриппозной вакцины, вероятно, ниже у пациентов с высоким риском развития тяжелой формы заболевания, поэтому вакцинация членов их семей и обслуживающего медицинского персонала активно поощряется. Люди, осуществляющие уход за пациентами с ослабленным иммунитетом, нуждающимися в защищенной среде, также не должны

получать живую аттенуированную противогриппозную вакцину. Поскольку при таком способе вакцинации существует теоретический риск передачи вируса при близком контакте людям, ухаживающим за пациентами с иммунодефицитом, следует избегать общения с теми, кто был вакцинирован живой противогриппозной вакциной в течение предшествующих 7 дней.⁷⁰

У любых онкологических пациентов, получающих химиотерапию, высок риск развития осложнений после гриппа. Информация о заболеваемости гриппом и тяжести заболевания у взрослых пациентов, получающих химиотерапию, ограничена, хотя в обзорной статье 2009 г. цитируется несколько исследований, в которых приводятся данные о том, что смертность среди таких больных составляет свыше 10%.⁷² Недавнее мультицентровое исследование 115 больных с солидными опухолями, инфицированных вирусом гриппа А (H1N1) в 2009 г., показало высокий уровень госпитализаций (50%), пневмонии (23%) и смертности (9,5%).⁷³ Две трети детей, проходящих лечение от рака и заразившихся гриппом, нуждаются в госпитализации (на срок в среднем от 2 до 7 дней) из-за респираторных осложнений, таких как пневмония и дыхательная недостаточность, при этом в 10–20% случаев пациентам требуется искусственная вентиляция легких.⁷⁴ Помимо осложнений, грипп у таких детей может привести к перерыву в лечении в среднем на 3 нед, что может повлиять на долговременный прогноз.⁷⁴ В свете этого, вакцинация детей с онкологическими заболеваниями и членов их семей является важной профилактической мерой.⁷⁴ Кроме того, важной является также вакцинация работников лечебных учреждений, поскольку это позволит предотвратить нозокомиальную трансмиссию гриппа онкологическим больным. Недавние меры, направленные на повышение охвата вакцинацией против гриппа работников крупного онкологического центра, продемонстрировали, что чем выше уровень вакцинации среди медицинских работников, тем ниже показатели нозокомиального заражения гриппом у онкологических больных.⁷⁵ Рекомендации и планы по вакцинированию работников медицинских учреждений против гриппа уже опубликованы.⁷⁶

Streptococcus pneumoniae

Бактерия *Streptococcus pneumoniae* вызывает острые инфекции, в том числе пневмонию, бактеремию и менингит. Примерно 400 тыс. американцев ежегодно госпитализируются из-за пневмококковой пневмонии.⁷⁷ Около 1/3 случаев заражения внебольничной пневмонией обусловлены этой бактерией. Смертность от пневмококковой пневмонии составляет от 5 до 7% и может быть выше среди пожилых людей. Хотя наиболее частое проявление пневмококковой инфекции у взрослых — пневмония, типичные проявления у детей включают острый средний отит и бактериемию без выраженного очага инфекции.⁷⁷

Сейчас в США используются два типа пневмококковых вакцин: пневмококковая полисахаридная вакцина — PPSV23 (Pneumovax, Merck & Company Inc., или

PnuImmune, Wyeth Pharmaceuticals Inc. / Pfizer Inc., Нью-Йорк, штат Нью-Йорк) и пневмококковая конъюгированная вакцина — PCV13 (Pneumovax 13; Wyeth Pharmaceuticals Inc. / Pfizer Inc). Первая вакцина (PPSV23) состоит из капсульного материала 23 серотипов пневмококка. С 1983 г. ее можно вводить людям старше 65 лет,⁷⁸ однако она не используется для вакцинации детей младше 2 лет, поскольку для них неконъюгированные полисахаридные антигены не являются иммуногенными. Вакцина PCV13 состоит из капсульных полисахаридов 13 наиболее распространенных патогенных серотипов пневмококка, ковалентно связанных с нетоксичным рекомбинантным белком, практически идентичным дифтерийному токсину. Эту вакцину можно вводить детям, не достигшим двухлетнего возраста, благодаря ее отличной иммуногенности в этой возрастной группе.⁷⁷ PCV13 также вызывает иммунный ответ у взрослых, и с 2011 г. она одобрена FDA для вакцинации лиц 50 лет и старше.⁷⁷ В 2014 г. АСІР начал рекомендовать последовательное введение вакцин PCV13 и PPSV23 лицам 65 лет и старше, ранее не получавшим пневмококковую вакцину.⁷⁹ Рекомендованные интервалы между введением двух вакцин варьируют в зависимости от возраста пациента, его принадлежности к группе риска и от того, какая вакцина вводилась первой.⁸⁰ В 2012 г. АСІР начал рекомендовать последовательное введение вакцин PCV13 и PPSV23 лицам старше 19 лет с заболеваниями, ослабляющими иммунитет, а в 2013 г. эта рекомендация была распространена на детей с такими же заболеваниями в возрасте от 6 до 18 лет.^{81,82} В 2013 г. Американское общество инфекционных болезней (Infectious Disease Society of America — IDSA) выпустило руководство по вакцинации лиц с ослабленным иммунитетом, в котором говорится, что вакцина PCV13 должна назначаться взрослым и детям с вновь диагностированными гематологическими или солидными опухолями, а вакцина PPSV23 — детям старше 2 лет и взрослым не ранее чем через 8 нед после рекомендованной дозы PCV13.⁴⁶ Такая последовательность введения вакцин была установлена на основании исследований, которые показали, что лучший ответ на серотипы, общие для обеих вакцин, достигается, если сначала вводится вакцина PCV.⁸⁰ Интервал между введением PCV13 и PPSV23 несколько короче для онкологических и других больных, чем для людей с нормальным иммунитетом. Это делается для того, чтобы минимизировать риск инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной серотипами, уникальными для PPSV23, в этой уязвимой популяционной группе.⁸⁰

Введение вакцины PCV7 для иммунизации детей младше 5 лет в 2000 г. (до появления вакцины PCV13) привело к быстрому снижению распространенности инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) не только среди детей, которым была сделана прививка, но и среди невакцинированных детей и взрослых, что продемонстрировало высокий защитный эффект вакцины. В исследовании, в котором изучалась общая заболеваемость ИПИ с 1998 по 2007 г., а также заболеваемость в отдельных возрастных группах и заболеваемость, связанная с определенными

серотипами, отмечено резкое снижение общей и серотип-специфической заболеваемости во всех возрастных группах, включая пожилых людей. Наибольшее снижение отмечалось у подтипов PCV7, при этом оно сопровождалось незначительным увеличением частоты инфекций, вызванных подтипами, не входящими в состав этой вакцины.⁸³ В более позднем исследовании изучались тенденции заболеваемости ИПИ после введения вакцины PCV13 в 2010 г.; оно показало снижение числа инфекций, вызванных серотипами, входящими в состав PCV13 (но не PCV7), на 58–72%; эти цифры сравнимы с цифрами, полученными после введения вакцины PCV7, что привело к общему снижению частоты ИПИ на 12–32%.⁸⁴

Лица с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с гематологическими опухолями и пациентов, проходящих лечение, связанное с иммуносупрессией, имеют повышенную восприимчивость к ИПИ. В Общенациональном исследовании заболеваемости ИПИ среди взрослых американцев с онкологическими заболеваниями были использованы данные Активного эпидемиологического надзора за ключевыми бактериальными патогенами (Active Bacterial Core Surveillance) и Национального обзора здоровья по данным опросов (National Health Interview Survey) за 1999 и 2000 гг. Частота ИПИ среди лиц старше 18 лет с хроническими заболеваниями сравнивалась с частотой ИПИ у здоровых лиц с учетом возраста, расы и сопутствующих заболеваний. Общая заболеваемость, выраженная как число случаев ИПИ на 100 тыс. человек, составила 8,8 у здоровых лиц и 300,4 у взрослых онкологических больных с солидными опухолями (скорректированный ОР 22,9; 95% ДИ 11,9–44,3) и 501,3 у взрослых с гематологическими опухолями (скорректированный ОР 38,3; 95% ДИ 15,9–92,2).⁸⁵ В анализ включены как онкологические больные, проходящие лечение, так и те, кто его уже закончил.⁸⁵ Анализ тенденций заболеваемости ИПИ в период с 1998 по 2009 г. среди взрослых американцев всех возрастов показал снижение частоты инфекций как среди здоровых людей, так и среди тех, кто входил в группу высокого риска, однако в 2009 г. заболеваемость среди последних была значительно выше, чем среди здоровых (34,9 vs 8,8 случая ИПИ на 100 тыс. человек).⁸⁶

Последние доступные данные Национального обзора здоровья по данным опросов (2014) показали, что охват вакцинацией против пневмококковой инфекции (PPSV23 и PCV13) взрослых американцев в возрасте от 19 до 64 лет, входящих в группу высокого риска, составил 21,3% — цифры, близкие к показателям 2013 г. Среди белых американцев охват вакцинацией был выше (21,1%), чем среди латиноамериканцев (16,4%) и выходцев из Азии (14,6%), но существенно не отличался от охвата афроамериканцев (20,2%) и представителей других рас (25,3%).

Среди американцев старше 65 лет охват вакцинацией составил 61,3%, так же как и в 2013 г. Среди белых американцев этого возраста охват был выше (64,7%), чем среди афроамериканцев (49,8%), латиноамериканцев (45,2%) и выходцев из Азии (47,7%).

Herpes Zoster

Вирус варицелла-зостер (ВЗВ) — нейротропный вирус, относящийся к семейству герпесвирусов. Первичная инфекция этим вирусом вызывает ветряную оспу. После исчезновения клинических симптомов ветряной оспы вирус переходит в латентное состояние и остается в ганглиях задних корешков спинного мозга. Латентный ВЗВ может вернуться в активное состояние спустя годы, что приводит к развитию инфекции, известной как опоясывающий лишай или опоясывающий герпес.^{87,88} Вакцинация детей против ВЗВ с целью профилактики ветряной оспы, которая проводится в США с 1995 г., не защищает от опоясывающего лишая, поскольку содержит живой ослабленный вирус, вызывающий способную к реактивации латентную инфекцию. У детей, вакцинированных против ветряной оспы, риск развития опоясывающего лишая, по-видимому, ниже, чем у людей, инфицированных ВЗВ, однако остается неясным, сохраняется ли этот низкий риск в последующие годы. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) оценивают кумулятивный риск развития заболевания в течение жизни как 1:3. Заболеваемость опоясывающим лишаем увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет; усиливается также тяжесть симптомов, таких как постгерпетическая невралгия, частота неболевого осложнений и потребность в стационарном лечении; затрудняется повседневная деятельность.

Живая ослабленная вакцина против ВЗВ (Zostavax; Merck & Company Inc.) была рекомендована АСІР в 2008 г. для профилактики опоясывающего лишая у лиц 60 лет и старше. Хотя в 2011 г. FDA одобрило использование вакцины Zostavax для взрослых от 50 до 59 лет, АСІР после изучения материалов, касающихся вакцинации в этой возрастной группе, оставил в силе свои рекомендации о назначении вакцины только людям старше 60 лет.⁸⁸ В 2014 г. 27,9% представителей этой возрастной группы сообщили, что прошли вакцинацию от ВЗВ. Однако существует значительная разница в охвате вакцинацией представителей разных рас. Так, среди белых американцев в возрасте 60 лет и старше охват составил 32%; среди афроамериканцев — 11,6%, среди латиноамериканцев — 14,6%, среди выходцев из Азии — 20,7% и среди тех, кто назвал себя представителем «другой» расы, — 19,6%.⁵²

Онкологические больные, особенно страдающие лейкозами и лимфомой, имеют повышенный риск развития опоясывающего лишая, так же как и другие больные с иммунодефицитными состояниями. В исследовании пожилых пациентов, у которых рак был диагностирован в период с 1991 по 2007 г., были использованы данные программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты (SEER)»; продемонстрировано, что заболеваемость опоясывающим лишаем составила 31 случай на 1000 человеко-лет для пациентов с гематологическими опухолями и 14,9 случая на 1000 человеко-лет для пациентов с солидными опухолями; при этом скорректированный показатель ОР составил 2,36 (95% ДИ 2,30–2,42) и 1,19 (95% ДИ 1,17–1,21), соответственно.⁸⁹ Еще одно ис-

следование, в котором использовались данные компании Kaiser Permanente (Северная Калифорния), показало аналогичные результаты — 31 случай на 1000 человеко-лет для больных с гематологическими опухолями и 12 случаев на 1000 человеко-лет для больных с солидными злокачественными новообразованиями (данные за период 2001–2005 гг.).⁸⁷ Более позднее исследование, проведенное той же компанией среди пациентов 60 лет и старше, получавших химиотерапию, показало, что у лиц, ранее вакцинированных против ВЗВ, кумулятивный риск заболевания был гораздо ниже, по сравнению с невакцинированными (3,28% vs 5,34%; ОР 0,58; 95% ДИ 0,46–0,73).⁹⁰

Выводы

Разработка и внедрение вакцин, а также последующее снижение заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в течение XX в. стало выдающимся медицинским и общественным достижением, спасшим огромное число жизней. Отказ родителей от иммунизации детей, недавние вспышки кори и других инфекций, предотвратимых с помощью прививок в детском возрасте, низкий уровень вакцинации против ВПЧ среди подростков и недостаточный охват рекомендованными вакцинами групп высокого риска и пожилых людей являются причиной излишних страданий, смертей и возросшей нагрузки на бюджет системы здравоохранения. Высокий охват населения вакцинацией и популяционный иммунитет играют решающую роль в защите от инфекций онкологических больных, собственный иммунитет которых ослаблен. Существующие тенденции к сокращению сроков лечения таких больных в специализированных онкологических центрах и их переводу на амбулаторное лечение или лечение по месту жительства могут увеличить риск их контактов с инфекциями и повышают значение популяционного иммунитета. Врачи должны убеждать родителей не отказываться от вакцинации детей и подростков, а также выявлять и обеспечивать рекомендованными вакцинами подходящих по возрасту лиц, относящихся к группам высокого риска.³⁶

В таблице приведены ссылки на доступные ресурсы для получения более подробной информации о рекомендованных прививках и вакцинах. Врачи, которые оказывают помощь онкологическим больным и лицам, перенесшим рак, должны знать об их повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям и, в случае необходимости, проводить повторную вакцинацию после лечения.

Барьеры, не позволяющие обеспечить достаточный охват населения иммунизацией, включают недостаток систем доставки вакцин взрослым пациентам, нехватку современных, легкодоступных баз данных по иммунизации, ограниченные знания в этой области, а также проблемы, связанные со стоимостью вакцин и их хранением.⁹¹ Национальный консультативный комитет по вакцинации недавно оценил препятствия на пути к иммунизации взрослого населения и составил рекомендации, касающиеся общей инфраструктуры, расширенного доступа и необходимых мер как в общенациональной системе здравоохра-

Ресурсы по вакцинации

Рекомендованный календарь прививок для детей и подростков 18 лет и младше в США (2017)	cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf
Рекомендованный календарь прививок для взрослых 19 лет и старше в США (2017)	cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf
Рекомендации ACIP по отдельным заболеваниям	cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html
Клиническое руководство IDSA по вакцинации лиц с иммунодефицитными состояниями (2013)	idsociety.org/Templates/Content.aspx?id=32212256011

Примечания. ACIP – Консультативный комитет по иммунизационной практике; IDSA – Американское общество инфекционных болезней; CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний.

нения, так и на местном уровне.^{92,93} По их оценкам, только 31% семейных врачей и 20% терапевтов имеют в своем распоряжении все необходимые вакцины для иммунизации взрослого населения.⁹⁴ Продажа вакцин в сетевых аптеках и клиниках может расширить возможности иммунизации взрослых.⁹¹ Систематические общие усилия по улучшению соблюдения рекомендаций по вакцинации,

принятых в США, важны для профилактики рака шейки матки и рака печени, а также для защиты наиболее уязвимой категории пациентов – онкологических больных – от инфекций, которые можно предотвратить с помощью вакцинации (включая обсуждаемые в данной статье, и не только их), и должны стать одним из приоритетов противораковой борьбы.

Литература

- Zipprich J, Winter K, Hacker J, et al. Measles outbreak – California, December 2014 – February 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:153-154.
- Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: a review of measles and pertussis. *JAMA.* 2016;315:1149-1158.
- Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-304.
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE31-CE34.
- Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 13: Measles. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015:209-229.
- Gahr P, DeVries AS, Wallace G, et al. An outbreak of measles in an undervaccinated community. *Pediatrics.* 2014;134:e220-e228.
- Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004;189(suppl 1):S4-S16.
- McCarthy M. Measles cases exceed 100 in US outbreak [serial online]. *BMJ.* 2015;350:h622.
- Wendorf K, Winter K, Harriman K, et al. Abstract 916. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication is more common than we think. Paper presented at: IDWeek, Advancing Science, Improving Care; October 26-30, 2016; New Orleans, LA.
- Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, de Souza VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. *Blood.* 2002;99:83-87.
- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA.* 1992;267:1237-1241.
- Roy Mouluk N, Kumar A, Jain A, Jain P. Measles outbreak in a pediatric oncology unit and the role of ribavirin in prevention of complications and containment of the outbreak. *Pediatr Blood*
- Cancer.* 2013;60:E122-E124.
- Shetty AK, Winter MA. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. *Ochsner J.* 2012;12:228-243.
- Gastanaduy PA, Redd SB, Fiebelkorn AP, et al. Measles – United States, January 1-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63:496-499.
- Gastanaduy PA, Budd J, Fisher N, et al. A measles outbreak in an underimmunized Amish community in Ohio. *N Engl J Med.* 2016; 375:1343-1354.
- Bednarczyk RA, Orenstein WA, Omer SB. Estimating the number of measles-susceptible children and adolescents in the United States using data from the National Immunization Survey-Teen (NIS-Teen). *Am J Epidemiol.* 2016;184:148-156.
- Notice to readers: final 2015 reports of nationally notifiable infectious diseases and conditions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1306-1321.
- Feikin DR, Lezotte DC, Hamman RF, Salmon DA, Chen RT, Hoffman RE. Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunization. *JAMA.* 2000;284:3145-3150.
- Salmon DA, Haber M, Gangarosa EJ, Phillips L, Smith NJ, Chen RT. Health consequences of religious and philosophical exemptions from immunization laws: individual and societal risk of measles. *JAMA.* 1999;282:47-53.
- Omer SB, Enger KS, Moulton LH, Halsey NA, Stokley S, Salmon DA. Geographic clustering of nonmedical exemptions to school immunization requirements and associations with geographic clustering of pertussis. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1389-1396.
- McCarthy M. US sees first measles death in 12 years [serial online]. *BMJ.* 2015;351:h3653.
- Kennedy A, Lavail K, Nowak G, Basket M, Landry S. Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions. *Health Aff (Millwood).* 2011;30:1151-1159.
- Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis.* 2009;48:456-461.
- Retraction – Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children [letter]. *Lancet.* 2010;375:445.

25. Eggertson L. Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines. *Can Med Assoc J*. 2010;182:E199-E200.
26. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134:325-337.
27. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32:3623-3629.
28. Orenstein WA, Paulson JA, Brady MT, Cooper LZ, Seib K. Global vaccination recommendations and thimerosal. *Pediatrics*. 2013;131:149-151.
29. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*. 2001;107:1147-1154.
30. Institute of Medicine (US), Immunization Safety Review Committee; Stratton K, Gable A, McCormick MC, eds. Immunization Safety Review: Thimerosal-Containing Vaccines and Neurodevelopmental Disorders. Washington, DC: National Academies Press (US); 2001, doi:10.17226/10208.
31. US Food and Drug Administration. Thimerosal in Vaccines: Questions and Answers. fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsaboutvaccines/ucm070430.htm. Accessed April 5, 2017.
32. Orenstein WA, Papania MJ, Wharton ME. Measles elimination in the United States. *J Infect Dis*. 2004;189(suppl 1):S1-S3.
33. Pagaoa MA, Okcu MF, Bondy ML, Scheurer ME. Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions. *J Pediatr*. 2011;158:996-1002.
34. Sankaran H, Danysh HE, Scheurer ME, et al. The role of childhood infections and immunizations on childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1557-1562.
35. Lillvis DF, Kirkland A, Frick A. Power and persuasion in the vaccine debates: an analysis of political efforts and outcomes in the United States, 1998-2012. *Milbank Q*. 2014;92:475-508.
36. Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, deHart MP, Halsey N. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *N Engl J Med*. 2009;360:1981-1988.
37. Opel DJ, Omer SB. Measles, mandates, and making vaccination the default option. *JAMA Pediatr*. 2015;169:303-304.
38. Stadlin S, Bednarczyk RA, Omer SB. Medical exemptions to school immunization requirements in the United States – association of state policies with medical exemption rates (2004-2011). *J Infect Dis*. 2012;206:989-992.
39. Siddiqui M, Salmon DA, Omer SB. Epidemiology of vaccine hesitancy in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:2643-2648.
40. Yang YT, Barraza L, Weidenaar K. Measles outbreak as a catalyst for stricter vaccine exemption legislation. *JAMA*. 2015;314:1229-1230.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines for Children Program (VFC). cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html. Accessed July 12, 2017.
42. Shen AK, O'Grady MJ, McDevitt RD, et al. How might immunization rates change if cost sharing is eliminated? *Public Health Rep*. 2014;129:39-46.
43. Edwards KM, Hackell JM; Committee on Infectious Diseases, the Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Countering vaccine hesitancy [serial online]. *Pediatrics*. 2016;138.pii: e2015214.
44. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a frame-work for health professionals [serial online]. *BMC Pediatr*. 2012;12:154.
45. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010;28:3278-3284.
46. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e44-e100.
47. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res*. 2015;92:23-30.
48. Perkins JL, Chen Y, Harris A, et al. Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2014;120:2514-2521.
49. Lu PJ, Yankey D, Jeyarajah J, et al. Hepatitis B vaccination among adolescents 13-17 years, United States, 2006-2012. *Vaccine*. 2015;33:1855-1864.
50. Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:850-858.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1709-1711.
52. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations – United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65:1-36.
53. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology*. 2011;54:801-807.
54. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1348-1355.
55. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol*. 2015;33:2212-2220.
56. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:221-244, e223.
57. Thaxton L, Waxman AG. Cervical cancer prevention: immunization and screening 2015. *Med Clin North Am*. 2015;99:469-477.
58. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F12-F23.
59. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-527.
60. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease [serial online]. *Infect Agent Cancer*. 2012;7:38.
61. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination – updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1405-1408.
62. Brandt HM, Pierce JY, Crary A. Increasing HPV vaccination through policy for public health benefit. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1623-1625.
63. Perkins RB, Lin M, Wallington SF, Hanchate AD. Impact of school-entry and education mandates by states on HPV vaccination coverage: analysis of the 2009-2013 National Immunization Survey-Teen. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1615-1622.
64. Schwartz JL, Easterling LA. State vaccination requirements for HPV and other vaccines for adolescents, 1990-2015. *JAMA*. 2015;314:185-186.
65. Temkin SM, Seibel NL. Are we missing an opportunity for cancer prevention? Human papillomavirus vaccination for survivors of pediatric and young adult cancers. *Cancer*. 2015;121:3395-3402.
66. Jacobson RM, Agunwamba AA, St Sauver JL, Finney Rutten LJ. The most effective and promising population health strategies to advance human papillomavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15:257-269.
67. Ojha RP, Tota JE, Offutt-Powell TN, et al. Human papillomavirus-associated subsequent malignancies among long-term

- survivors of pediatric and young adult cancers [serial online]. *PLoS One*. 2013;8:e70349.
68. Hoffman L, Okcu MF, Dreyer ZE, Suzawa H, Bryant R, Middleman AB. Human papillomavirus vaccination in female pediatric cancer survivors. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25:305-307.
 69. Klosky JL, Russell KM, Simmons JL, et al. Medical and sociodemographic factors associated with human papillomavirus (HPV) vaccination adherence among female survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:1630-1636.
 70. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:818-825.
 71. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-54.
 72. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:493-504.
 73. Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M, et al. A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer*. 2012;118:4627-4633.
 74. Kersun LS, Reilly AF, Coffin SE, Sullivan KE. Protecting pediatric oncology patients from influenza. *Oncologist*. 2013;18:204-211.
 75. Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Control*. 2016;44:1016-1021.
 76. National Vaccine Advisory Committee. Strategies to achieve the healthy people 2020 annual influenza vaccine coverage goal for health-care personnel: recommendations from the national vaccine advisory committee. *Public Health Rep*. 2013;128:7-25.
 77. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 7, Pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015:279-295.
 78. Piliushvili T, Bennett NM. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2015;33(suppl 4):D60-D65.
 79. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:822-825.
 80. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:944-947.
 81. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:521-524.
 82. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-819.
 83. Piliushvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
 84. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:301-309.
 85. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005;192:377-386.
 86. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e59-e67.
 87. Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:82-90.
 88. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR; Centers for Disease Control and Prevention. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:729-731.
 89. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients [serial online]. *BMC Infect Dis*. 2015;15:106.
 90. Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59:913-919.
 91. Ventola CL. Immunization in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance: part 2: adult vaccinations. *P T*. 2016;41:492-506.
 92. National Vaccine Advisory Committee. A pathway to leadership for adult immunization: recommendations of the National Vaccine Advisory Committee: approved by the National Vaccine Advisory Committee on 2011. *Public Health Rep*. 2012;127(suppl 1):1-42.
 93. National Vaccine Advisory Committee. Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: standards for adult immunization practice. *Public Health Rep*. 2014;129:115-123.
 94. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH; Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2016. *Ann Intern Med*. 2016;164:184-194.

Принятие решений, направленных на снижение риска рака молочной железы

В своих последних рекомендациях Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), Американская специальная комиссия по профилактике (The US Preventive Services Task Force) и Национальная онкологическая сеть США по снижению риска рака молочной железы (National Comprehensive Cancer Network for Breast Cancer Risk Reduction) придают особое значение информированности женщин с повышенным риском этого заболевания о вреде и пользе применения селективных модуляторов рецепторов эстрогена (SERM). Новые исследования показали, что лечащие врачи и другие медицинские работники должны не только предоставлять пациенткам необходимые медицинские данные, но и, что не менее важно, проводить с ними беседы, выслушивать их, принимать во внимание их мнение и предпочтения.

Исследование, проведенное Кристиной Холмберг (доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Института общественного здравоохранения Университетской клиники в Берлине — Charite-Universitätsmedizin Berlin) и ее коллегами из нескольких онкологических

центров США, подтверждает, что рекомендации, полученные от врачей и других медицинских работников, играют важнейшую роль в решении женщины применять или не применять SERM для снижения риска рака молочной железы (*Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10:625-634). По мнению авторов, проект по принятию решений (DMP-1) является первым исследованием, в котором социально-культурные предпосылки, уровень знаний и информированность женщин рассматривались и анализировались в качестве главного фактора, влияющего на принятие решения о применении SERM.

Детали исследования

«В недавнем обзоре (*Breast Cancer Res*. 2017;19:34) Padamsee и соавт. обратили внимание на ограниченность наших знаний о факторах, влияющих на принятие решения о снижении риска развития рака молочной железы у женщин, у которых такой риск повышен, но нет известных генных мутаций». По мнению д-ра Холмберг и ее коллег, проект DMP-1 с участием 1023 женщин является на сегодняшний день крупнейшим исследованием в области консультирования женщин США по использованию SERM

Ключевые положения

- В проекте, получившем название «Принятие решения 1» (DMP-1), была произведена оценка результатов консультирования женщин США по вопросам использования SERM, входившего в их стандартное медицинское обслуживание.
- Знания пациенток о лекарственных препаратах сыграли важную роль при выборе терапии.
- Результаты исследования показали, что врачи и другие медицинские работники должны не только предоставлять пациентам необходимую медицинскую информацию, но и беседовать с ними, принимая во внимание их мнение и предпочтения.

и регулярного наблюдения за ними. В проекте оценивалось мнение женщин относительно последующего использования ими SERM для предупреждения рака молочной железы после получения соответствующих консультаций. Каждый специалист-медик, участвовавший в этом исследовании, следовал своей обычной практике лечения и консультирования женщин с повышенным риском развития рака молочной железы. В результате большинство участниц проекта DMP-1 получали информацию о возможных рисках и преимуществах использования SERM. Почти половина (44,6%) женщин согласились применять SERM для снижения риска заболевания. Кроме того, исследователи выяснили, что участницы проекта, воспринимающие тех женщин, которые уже используют SERM, как мужественных и успешных, более склонны к применению этих профилактических препаратов.

«В ходе нашего исследования мы получили информацию, которая должна быть известна онкологическому сообществу, — объясняет д-р Холмберг в электронном письме в редакцию рубрики «Перспективы»

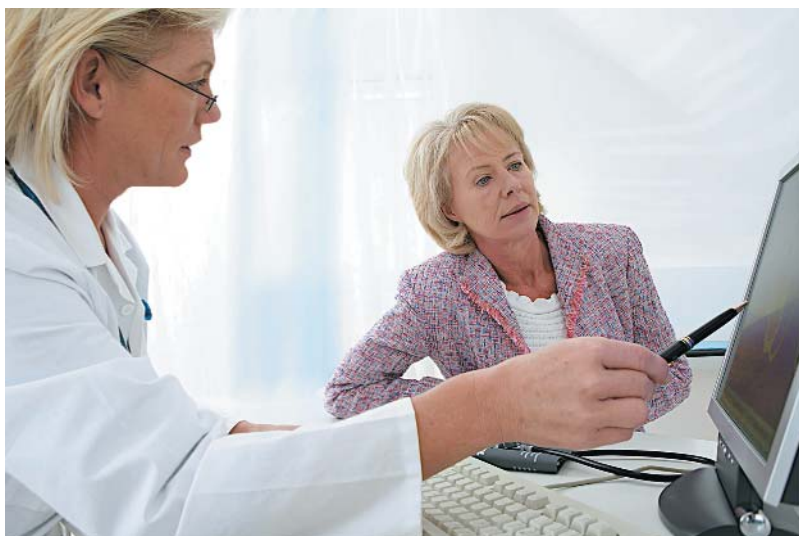


Photo credit: Shutterstock.com

журнала *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. — Число женщин, находящихся под наблюдением врачей в связи с повышенным риском развития рака молочной железы, растёт. Помимо врачебного консультирования, мы предоставляем женщинам выбор между изменением образа жизни, хирургическим вмешательством и лекарственной профилактикой, с тщательной оценкой возможных рисков и преимуществ каждого варианта». Исследование показало, что подготовленный специалист, знакомый с имеющимися вариантами профилактики рака молочной железы у женщин с высоким риском, сможет проинформировать пациентку обо всех имеющихся возможностях.

Предоставление медицинской информации

«Я полагаю, что специалисты-медики не осознают степень своих возможностей в оказании влияния на пациентов», — соглашается с Кристиной Холмберг Отис Броули, президент Американского противоракового общества и главный редактор журнала *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (Otis W. Brawley, MD, FACP). Так, например, хотя есть серьезные доказательства того, что тамоксифен и ралоксифен снижают риск развития рака молочной железы, д-р Броули считает, что многие врачи сами недооценивают их безопасность и эффективность, что в итоге приводит к недоверию и сомнениям в положительных свойствах этих препаратов со стороны пациентов.

В подтверждение своих доводов д-р Броули ссылается на классические примеры, включая «революционное» исследование в области профилактики рака молочной железы (Breast Cancer Prevention Trial), в котором в результате сравнения тамоксифена с

плацебо была доказана эффективность этого препарата для снижения риска заболеть (J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-1388). В дальнейшем было установлено, что защитный эффект тамоксифена сохранялся еще свыше 5 лет (J Natl Cancer Inst. 2005;97:1652-1662). Кроме того, соотношение показателей польза/вред от тамоксифена в течение всего периода наблюдения не менялось.

В последующем исследовании, посвященном оценке эффективности тамоксифена и ралоксифена (Study of Tamoxifen and Raloxifene — STAR), было определено, что действие ралоксифена равноценно таковому тамоксифена по степени снижения риска развития инвазивного рака молочной железы (JAMA. 2006;295:2727-2741). Исследование также выявило, что применение ралоксифена снижает риск тромбозов и катаракт, но статистически недостоверно повышает риск неинвазивного рака молочной железы. Проведенное после STAR исследование дополнительно установило, что как ралоксифен, так и тамоксифен являются эффективными средствами профилактики для женщин с повышенным риском рака молочной железы в постменопаузе (JAMA. 2006;295:2742-2751).

Предубеждения, надежды и личный опыт пациенток

Исследование д-ра Холмберг и ее коллег выявило дополнительные существенные факторы, влияющие на принятие решения пациенток, включая их устоявшуюся позицию в данном вопросе и степень обеспокоенности. «Проект DMP-1 показал, что многие женщины приходят со своими убеждениями и представлениями о профилактических мерах. Исследование подтверждает, что па-

циентки заранее настроены на проведение хирургической операции и предубеждены против медикаментозной профилактики», — говорит д-р Броули. Однако он отмечает, что такие выводы вряд ли окажутся неожиданными для клинического сообщества. Д-р Холмберг соглашается, но утверждает: «Хотя я и предвижу, что объективно существующие обоснованные риски не станут решающим фактором для пациенток в определении их решений, я была весьма удивлена, что после проведения статистического многофакторного анализа они оказались незначимыми, как и само восприятие и понимание риска. Такой же фактор, как ощущение беспокойства и волнения, был статистически значимым и не зависел от других исследуемых факторов».

В исследовании затрагивается важный вопрос о наиболее эффективном способе налаживания контакта с пациенткой с учетом ее сложившихся представлений и убеждений. Д-р Броули и д-р Холмберг говорят о важности поиска правильных путей предоставления пациенткам научно обоснованной и подтвержденной информации. Д-р Броули предлагает по возможности приглашать в группы специалистов по оценке рисков консультантов-генетиков, как правило, имеющих большой опыт разъяснительных бесед с пациентами о потенциальных и существующих рисках с учетом их последствий. Генетическая консультация совсем не обязательно должна включать предоставление полной генетической карты пациентки, однако профессиональный анализ семейного анамнеза может указать на повышенный риск развития рака молочной железы и, соответственно, повлиять на решение в пользу применения SERM.

Преимущества применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа по сравнению с доцетакселом в терапии второй линии у больных с немелкоклеточным раком легкого

«Наше исследование подтверждает некоторые более ранние наблюдения, разоблачает существующие мифы и намечает новые перспективы для дальнейших исследований». — Чи Хон Ли, PhD

Новое исследование подтверждает важность мутации рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) при выборе между ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (*checkpoint inhibitors*) и доцетакселом в качестве терапии второй линии для пациентов с поздними стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Результаты метаанализа, опубликованные в *JAMA Oncology*, включают данные пяти клинических исследований с участием 3025 пациентов с поздними стадиями НМРЛ (*JAMA Oncol.* 2018;4:210–216).

Моноклональные антитела, блокирующие взаимодействие между молекулами иммунных контрольных точек — белком программируемой клеточной смерти-1 (PD-1) на иммунных клетках и лигандом-1 программируемой клеточной смерти (PD-L1), — играют важную роль в иммунотерапии некоторых форм злокачественных опухолей. Хотя ингибиторы контрольных точек иммунного ответа уже применяются в качестве нового стандарта терапии второй линии («терапии спасения») для пациентов с поздними стадиями НМРЛ, информация относительно роли клинических и молекулярных прогностических факторов, помимо экспрессии опухолевого PD-L1, ограничена. «Вот почему мы считаем очень перспективным это исследование», — говорит его ведущий автор, Чи Хон Ли из Центра клинических исследований Национального совета

по изучению медицины и здоровья Сиднейского университета (Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия).

Из числа исследований, опубликованных на английском языке в период с 1 января 1996 г. по 30 января 2017 г., были отобраны несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых ингибиторы контрольных точек сравнивались с доцетакселом в качестве терапии второй линии. Авторы также тщательно проанализировали опубликованные тезисы конференций Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и Всемирной конференции по раку легкого.

«Наше исследование подтверждает некоторые более ранние наблюдения, разоблачает существующие мифы и намечает новые перспективы для изучения, — говорит д-р Ли. — Данный метаанализ, в который были включены пять рандомизированных исследований, объединяющий результаты лечения более 3000 пациентов, будет иметь не только практическое значение, но и поможет ответить на некоторые важные вопросы и наметить цели и задачи дальнейших исследований».

Основные результаты

При проведении метаанализа исследователи использовали метод взвешивания обратной дисперсии фиксированных эффектов для объединения результатов и сравнили результаты лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и доцетакселом. Для оценки разницы в эффекте лечения между подгруппами были использованы тесты на взаимодействие (*interaction*).

В исследованиях, включенных в метаанализ, пациенты были рандомизированы в группы, получавшие доцетаксел (1338 пациентов — 44,2%)

Ключевые положения

- Установлено, что по сравнению с доцетакселом ингибиторы контрольных точек иммунного ответа улучшают общую выживаемость при использовании в качестве терапии второй и последующих линий у пациентов с поздними стадиями НМРЛ.
- Улучшение выживаемости было незначительным среди пациентов с мутациями *EGFR*. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа должны рассматриваться в качестве тактики лечения таких больных только после того, как все другие возможности были испробованы.
- Курение, по-видимому, минимально влияет на эффективность этих двух методов лечения.

или один из трех ингибиторов контрольных точек иммунного ответа: 427 (14,1%) пациентов получали ниволумаб, 691 (22,8%) — пембролизумаб и 569 (18,8%) — атезолизумаб. Было установлено, что лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа сопровождалось более длительной общей выживаемостью, по сравнению с доцетакселом (ОР 0,69; 95% ДИ 0,63–0,75; $p < 0,001$). Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа улучшали общую выживаемость в подгруппе с *EGFR* дикого типа (ОР 0,67; 95% ДИ 0,60–0,75; $p < 0,001$), но не в подгруппе с мутированным *EGFR* (ОР 1,11; 95% ДИ 0,80–1,53; $p = 0,54$), и эффект лечения в значительной степени зависел от статуса мутаций ($p = 0,005$). Исследователи также сообщили, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа улучшали общую выживаемость в подгруппе с мутацией *KRAS* (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,97; $p = 0,03$), но не в подгруппе с *KRAS* дикого типа (ОР 0,86; 95% ДИ 0,67–1,11;

$p=0,24$), хотя влияние мутаций *KRAS* на результат лечения было статистически незначимым ($p=0,24$).

Было установлено, что терапевтический эффект ингибиторов контрольных точек иммунного ответа не зависел от статуса курения пациентов: для некурящих показатель ОР был равен 0,79, для курящих или когда-либо куривших — 0,69. «Ингибиторы контрольных точек существенно улучшали выживаемость как курящих, так и некурящих, по сравнению с доцетакселом, — говорит д-р Ли. — Мы полагаем, что курение не должно служить препятствием при отборе пациентов для лечения». Другие факторы, которые также не повлияли на эффективность терапии ингибиторами контрольных точек, включали возраст (моложе 65 лет vs старше 65 лет), гистологический тип опухоли (плоскоклеточный vs неплоскоклеточный) и пол.

Д-р Суреш С. Рамалингам, возглавляющий Фонд исследований рака им. Роберто Гозуэты в Медицинской школе Университета Эмори, Атланта, штат Джорджия, отмечает, что, объединив данные пяти рандомизированных клинических исследований, авторы получили возможность оценить результаты лечения в клинических группах пациентов с различными характеристиками. «Эта информация подтверждает имеющиеся данные о том, что ингибиторы контрольных точек менее эффективны у

пациентов с мутациями *EGFR*», — говорит д-р Рамалингам.

Д-р Ли добавляет, что, хотя у пациентов с НМРЛ и мутациями *KRAS*, проходивших лечение ингибиторами контрольных точек, было отмечено 35% снижение риска смерти, по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел, а терапевтические преимущества ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов без мутаций *KRAS* были незначительными, проведенный анализ не смог продемонстрировать статистически значимую связь между мутациями гена *KRAS* и преимуществами терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа из-за ограниченных данных о статусе гена *KRAS*.

Д-р Ли и его коллеги рекомендуют применять иммунотерапию у пациентов с НМРЛ и мутантным типом *EGFR* только после того, как будут исчерпаны другие эффективные терапевтические возможности (например, ингибиторы тирозинкиназы и химиотерапия). «Возможности комбинации химиотерапии с ингибиторами контрольных точек дают основания для продолжения исследований НМРЛ с мутантным типом *EGFR*», — заключает д-р Ли.

Практические выводы

Д-р Ли поясняет, что их работа имеет важное практическое значение для будущих исследований. Например, ранее было установлено, что мутации *EGFR* и *KRAS* связаны с разли-

чиями в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, и эта информация в сочетании с результатами данного исследования может помочь в разработке новых методов лечения и новых стратегий для персонализированного подхода к терапии.

Помимо использования в качестве терапии второй линии, ингибиторы контрольных точек применяются также в качестве терапии первой линии у пациентов с повышенной экспрессией PD-L1 (>50%) при раке легкого, отмечает д-р Рамалингам. Кроме того, Управление по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств США (FDA) одобрило комбинацию химиотерапии с ингибиторами контрольных точек в качестве терапии первой линии для пациентов с поздними стадиями неплоскоклеточного НМРЛ. Однако, по словам д-ра Рамалингама, пациенты с мутациями *EGFR*, *ALK* и *ROS1* не являются кандидатами на проведение иммунотерапии первой линии, вместо этого они должны получать таргетную терапию.

Общий вывод, как считает д-р Ли, состоит в том, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут быть эффективны не у всех пациентов. «Необходимо продолжать исследования, чтобы установить, кокой категории пациентов этот класс препаратов принесет наибольшую пользу, — говорит он. — Тест на PD-L1 — вопрос спорный, но пока, на сегодняшний день, это лучший биомаркер».

Обнадеживающие отдаленные результаты применения стереотаксической абляционной лучевой терапии у больных с I стадией немелкоклеточного рака легкого

«Очень важно производить оценку состояния таких пациентов коллегиально группой специалистов, в состав которой должны входить торакальный хирург, пульмонолог, радиолог и рентгенолог», – Чарльз Томас-младший, MD

Новое исследование представило доказательства того, что отдаленные результаты стереотаксической абляционной лучевой терапии (САЛТ) у больных с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на I стадии не уступают результатам хирургического лечения (*Cancer*, 2017, doi: 10.1002/spnc.30693). Хотя САЛТ уже стала общепризнанным методом лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ на ранних стадиях, данные 5-летнего и более длительного наблюдения практически отсутствуют. Представленное исследование дает возможность восполнить этот пробел и может служить источником полезной и важной информации для клиницистов в эпоху современных методов скрининга, когда НМРЛ на ранних стадиях будет выявляться все чаще. «Наши данные подтверждают, что при использовании САЛТ низкая частота локальных и регионарных рецидивов и отдаленных метастазов за 7-летний период наблюдения сравнима с результатами оперативного лечения I стадии НМРЛ», – говорит Джо Я. Чанг, один из авторов исследования, профессор, радиолог из Онкологического центра им. Андерсона Техасского университета в Хьюстоне.

Основные результаты

Исследователи Онкологического центра им. Андерсона Техасского

университета провели клиническое исследование II фазы с целью изучения эффективности САЛТ у пациентов с неоперабельным НМРЛ на ранних стадиях (IA и IB) в период с 2005 по 2013 г. До начала лечения всем пациентам для уточнения стадии заболевания была выполнена позитронная эмиссионная томография / компьютерная томография (ПЭТ/КТ). Пациентам проводили САЛТ в дозе 50 Гр, разделенной на 4 фракции. Последующее наблюдение включало КТ грудной клетки каждые 3 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес в течение следующих 3 лет. Затем КТ проводилась один раз в год. Местный рецидив заболевания (МР) классифицировался как рецидив в поле облучения, регионарный рецидив (РР) – как рецидив с вовлечением внутригрудного лимфатического узла за пределами поля облучения, а отдаленные метастазы (ОМ) определялись как опухоли в других долях легкого или за пределами грудной клетки.

Окончательный анализ включал 65 пациентов. Медиана наблюдения составила 7,2 года (от 3,1 до 10,2 года); за это время рецидив развился у 18 (27,7%) пациентов. Рецидивы первичной опухоли в виде МР были отмечены у 5 пациентов, РР – у 8 пациентов, ОМ – у 8 пациентов, причем у двоих из них – одновременно МР, РР и ОМ. Медиана безрецидивной выживаемости составила 14,5 мес. Интересно отметить, что у двух пациентов с РР и четверых с ОМ средняя безрецидивная выживаемость была гораздо короче – 4–6 мес. Пятилетние показатели МР, РР и ОМ составили 8,1; 10,9 и 11% соответственно, а 7-летние – возросли до 8,1; 13,6 и 13,8% соответственно. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 49,5% и снизилась до 38,2% через 7 лет, показатели

Ключевые положения

- При медиане наблюдения в 7,2 года результаты лечения у пациентов с I стадией НМРЛ, получавших САЛТ, были сравнимы с результатами хирургического лечения пациентов с той же стадией заболевания.
- Необходимы дальнейшие исследования потенциальных возможностей САЛТ для более широкого применения у пациентов с НМРЛ и оптимального ее сочетания с другими методами лечения.

общей выживаемости составили 55,7% через 5 лет и 47,5% через 7 лет. Пять пациентов с первоначальным МР имели больший объем опухоли (средний объем – 20,76 см³) по сравнению со средним объемом опухоли 8,3 см³ для всей группы. Однако авторы полагают, что на основании имеющихся данных из-за небольшого числа наблюдений сделать выводы относительно факторов риска для любого из вариантов развития рецидива невозможно.

Вторая первичная опухоль легкого была выявлена у 12 из 65 участников исследования в среднем через 35 мес после проведения САЛТ. Десяти из этих пациентов была выполнена биопсия; среди новых опухолей, обнаруженных в той же доле легкого, гистологическое строение двух отличалось от первоначальной опухоли, что подчеркивает необходимость постоянного скрининга и проведения биопсии для подтверждения характеристик опухоли. Среди наиболее частых побочных эффектов были отмечены дерматит (32,3%), радиационный пневмонит (87,7%) и боль в грудной стенке (45,4%). В основном токсические эффекты были 1-й и 2-й степени, и только у трех пациентов отмечалась токсичность 3-й степени. Ни у кого из пациентов не было токсиче-

ских эффектов 4-й или 5-й степени (токсичность оценивалась в соответствии с общими критериями терминологии для обозначения побочных эффектов Национального института рака, версия 3.0 — Common Terminology Criteria for Adverse Events). Большинство (75,4%) случаев радиационного пневмонита имели 1-ю степень токсичности, т. е. были бессимптомными, однако при визуализации были выявлены интерстициальные поражения легочной ткани.

Практическое значение

Авторы исследования считают, что полученные ими результаты проливают свет на некоторые важные вопросы. У трети пациентов с РР и/или ОМ рецидивы развились в течение 6 мес после проведения САЛТ. Это может означать, что «скрытая» опухоль уже существовала на момент постановки диагноза и что она должна была проявиться независимо от проведенной локальной терапии. Более чувствительные методы обследования могут стать альтернативой применяемой в настоящее время ПЭТ/КТ; также необходимо более эффективное воздействие на латентные опухолевые клетки одновременно с локальной лучевой терапией (например, системное лечение, а именно — химиотерапия или иммунотерапия).

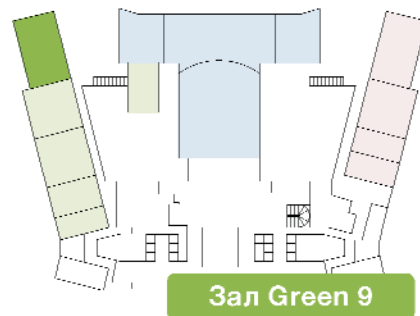
«Мы собираемся возобновить II фазу нашего рандомизированного исследования ранних стадий НМРЛ и сравнить использование САЛТ с ис-

пользованием САЛТ в сочетании с PD-1-иммунотерапией в июне 2017 г. (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT03110978). Цель состоит в том, чтобы снизить риск развития МР, РР и ОМ, а также вторых опухолей», — говорит д-р Чанг. «Основные вопросы, касающиеся САЛТ, — это поиск оптимального сочетания данного метода с системной терапией, включая время ее проведения, последовательность и дозировку, а также возможность применения САЛТ у пациентов с IV стадией заболевания. Существует предположение, что опухолевые клетки, уничтоженные САЛТ, высвобождают опухоль-ассоциированный антиген и активируют иммунитет, действуя как «опухоль-специфичная» вакцина. Сочетание системной терапии и САЛТ может открыть путь к улучшению как локального, так и системного контроля заболевания на ранних и поздних стадиях», — добавляет он. С ним соглашается профессор Чарльз Р. Томас, возглавляющий кафедру радиационной медицины в Орегонском университете науки и здоровья в Портленде. Он считает, что используемая сейчас адьювантная терапия — это недостаточно изученная область, и необходимы клинические исследования, чтобы определить ее роль в сочетании с САЛТ.

Отбор пациентов для САЛТ также является одним из ключевых моментов исследования. «Показания для расширения критериев отбора будут зависеть от характеристик больного, его состояния. Например, у пациен-

тов с операбельной опухолью могут быть сопутствующие заболевания, в результате которых хирургическая операция становится невыполнимой. В таких случаях обычно используют САЛТ», — говорит д-р Томас. Смогут ли САЛТ принести пользу пациентам с более высокими стадиями опухоли, и следует ли использовать ее у пациентов с операбельной опухолью — это вопросы, ответы на которые требуют дальнейших исследований. «Очень важно производить оценку состояния таких пациентов коллегиально группой специалистов, в состав которой обязательно должны входить торакальный хирург, пульмонолог, радиолог и рентгенолог», — считает д-р Томас.

По мнению авторов, интересен тот факт, что вторая опухоль легкого чаще всего излечима, и в исследовании примерно у половины пациентов с МР или РР после прохождения второй линии терапии в дальнейшем рецидивы не наблюдались. Таким образом, подчеркивается, что пациенты после САЛТ нуждаются в тщательном наблюдении, чтобы не пропустить то «терапевтическое окно», когда существует высокая вероятность излечения второй опухоли или ограниченного рецидива. И наконец, методика САЛТ совершенствуется. «Сейчас появляются возможности использовать более высокие дозы облучения в более короткий период времени, что позволяет повысить эффективность и точность метода», — подчеркивает д-р Чанг.



08.00–19.00 **Профилактика и скрининг рака**

08.00–08.20 **Представление участников**

Антон Алексеевич Барчук,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Сессия 1. Профилактика рака

Председатели: Сергей Анатольевич Бойцов (Москва),
Ю-Линь Чао (Китай),
Харри Вайнио (Кувейт)

08.20–08.35	Научно обоснованная профилактика неинфекционных заболеваний. Российский опыт Давид Георгиевич Заридзе, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Россия)	15 мин
08.35–08.40	Дискуссия	5 мин
08.40–08.55	Питание и смертность от рака: 25 наблюдения рандомизированного исследования в Линьсянь Ю-Линь Чао (Китай)	15 мин
08.55–09.00	Дискуссия	5 мин
09.00–09.15	Факторы риска развития рака печени и желудочно-кишечного тракта в Азии Кьюн-Йонг Ю (Южная Корея)	15 мин
09.15–09.20	Дискуссия	5 мин
09.20–09.35	Систематический компонент профилактики рака Тони Чен (Тайвань)	15 мин
09.35–09.40	Дискуссия	5 мин
09.40–09.50	Перерыв	10 мин

Сессия 2. Стратегии контроля онкологических заболеваний

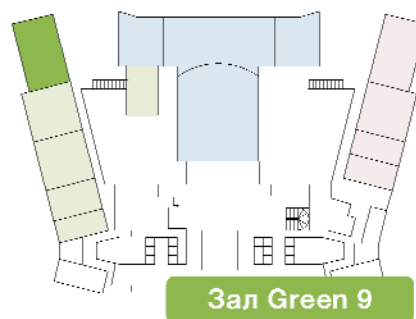
Председатели: Алексей Михайлович Беляев (Санкт-Петербург),
Андрей Дмитриевич Каприн (Москва),
Олег Григорьевич Суконко (Минск),
Иван Сократович Стилиди (Москва)

09.50–10.05	Диспансеризация — национальная программа по борьбе с распространенными неинфекционными заболеваниями и скрининг рака в России Сергей Анатольевич Бойцов, ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России (Москва)	15 мин
10.05–10.10	Дискуссия	5 мин
10.10–10.25	Контроль за распространением онкологических заболеваний в Китае Хао Ксишан (Китай)	15 мин
10.25–10.30	Дискуссия	5 мин
10.30–10.55	Разработка национальной стратегии по контролю за онкологическими заболеваниями: рекомендации Элизабете Вайдерпасс (Норвегия)	25 ин
10.55–11.00	Дискуссия	5 мин
11.00–11.10	Перерыв	10 мин

5 ИЮЛЯ

Сессия 3. Скрининг рака I

Председатели: Давид Георгиевич Заридзе (Москва),
Андрей Дмитриевич Каприн (Москва),
Хао Ксишан (Китай)

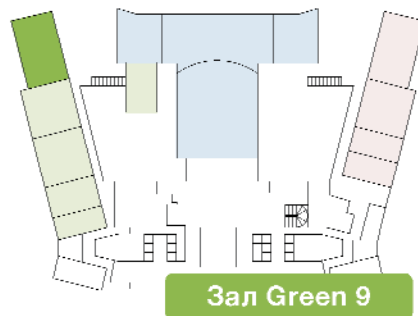


11.10–11.25	Что не так с доказательствами эффективности скрининга рака молочной железы? Гарри де Конинг (Нидерланды)	15 мин
11.25–11.30	Дискуссия	5 мин
11.30–11.45	Внедрение скрининга рака молочной железы в Европе Ричард Мувонге (Лион, Франция)	15 мин
11.45–11.50	Дискуссия	5 мин
11.50–12.05	ВПЧ и профилактика рака шейки матки — работает ли это в Китае? Ю-Линь Чао (Китай)	15 мин
12.05–12.10	Дискуссия	5 мин
12.10–12.25	Скрининг рака желудка — чем отличается позиция Азии? Кьун-Йонг Ю (Южная Корея)	15 мин
12.15–12.30	Дискуссия	15 мин
12.30–12.45	Проблемы и возможности будущих программ скрининга Тит Альбрехт (Словения)	15 мин
12.45–12.50	Дискуссия	5 мин

Сессия 4. Скрининг рака II

Председатели: Андрей Дмитриевич Каприн (Москва),
Джон Филд (Великобритания),
Тони Чен, Кьун-Йонг Ю (Южная Корея),
Тит Альбрехт (Словения)

12.50–13.05	Гипердиагностика — основной отрицательный побочный эффект скрининга? Давид Георгиевич Заридзе, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва)	15 мин
13.05–13.10	Дискуссия	5 мин
13.10–13.25	Скрининг рака простаты — насколько важен возраст? Гарри де Конинг (Нидерланды)	15 мин
13.25–13.30	Дискуссия	5 мин
13.30–13.45	ПСА скрининг — можно ли сделать его лучше? Эми Йен (Тайвань)	15 мин
13.45–13.50	Дискуссия	5 мин
13.50–14.30	Перерыв	30 мин



Сессия 5. Будущее технологий скрининга

Председатели: Парта Басу (Франция),
Гарри де Конинг (Нидерланды),
Эми Йен (Тайвань),
Рустам Шамильевич Хасанов (Казань)

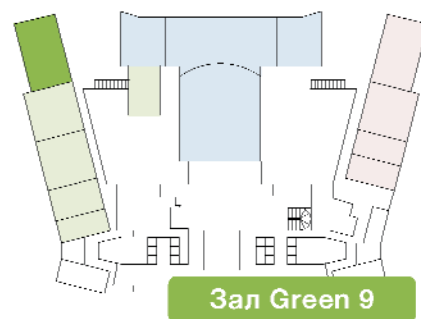
14.30–14.55	Парадокс профилактики — почему она не так эффективна на практике? Харри Вайнио (Кувейт)	15 мин
14.55–15.00	Дискуссия	5 мин
15.00–15.15	Искусственный интеллект в рентгенологическом скрининге Сергей Павлович Морозов, ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» ДЗМ (Москва)	15 мин
15.15–15.20	Дискуссия	5 мин
15.20–15.35	Контроль качества в рентгенологическом скрининге Маттиас Оудкерк (Нидерланды)	15 мин
15.35–15.40	Дискуссия	5 мин
15.40–16.10	Перерыв	30 мин

Сессия 6. Скрининг рака легких

Председатели: Элизабете Вайдерпас (Норвегия),
Сергей Павлович Морозов (Москва),
Эми Йен (Тайвань)

16.10–16.25	Доказательства эффективности скрининга рака легких Гарри де Конинг (Нидерланды)	15 мин
16.25–16.30	Дискуссия	5 мин
16.30–16.45	Результаты голландского исследования скрининга рака легких (NELSON) Маттиас Оудкерк (Нидерланды)	15 мин
16.45–16.50	Дискуссия	5 мин
16.50–17.05	Исследование скрининга рака легкого в Корее (KLUCAS) Yeol Kim (Южная Корея)	15 мин
17.05–17.10	Дискуссия	5 мин
17.10–17.20	Проект скрининга рака легкого в Москве Виктор Александрович Гомболевский, ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» ДЗМ (Москва)	10 мин
17.20–17.25	Дискуссия	5 мин
17.25–17.35	Перерыв	10 мин

5 ИЮЛЯ



17.35–18.50 **Круглый стол**
«Внедрение скрининга рака легких в мире»

Модератор: Антон Барчук
 Гарри де Конинг, Маттиас Оудкерк,
 Сергей Анатольевич Бойцов,
 Давид Георгиевич Заридзе,
 Ю-Линь Чао,
 Джон Филд,
 Кьон-Йонг Ю,
 Тони Чен,
 Еми Йен,
 Сергей Павлович Морозов,
 Алексей Михайлович Беляев,
 Харри Вайнио,
 Ричард Мувонге,
 Елизабете Вадерпасс

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Достаточно ли доказательств для внедрения популяционного скрининга рака легких? 2. Каким образом приглашать людей на скрининг в группе? Каким образом оценить риск количественно? 3. Какова роль первичной профилактики курения в программе скрининга? 4. Какие методы оценки очагов возможны и оптимальны (объем или диаметр)? 5. Какой оптимальный алгоритм обследования и наблюдения? 6. Какие нужны исследования в будущем? 	1 ч
18.50–19.00	Завершение конференции	10 мин