

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Номер 3 • 2015

- ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА СЕГОДНЯ
ЛИТЕРАТУРНЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР
- СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ
РЕЗИСТЕНТНОГО К РАДИОАКТИВНОМУ ЙОДУ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО
УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОРАФЕНИБОМ
- ОЦЕНКА РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ
В ОРГАНОСБЕРЕГАТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СООТВЕТСТВИИ
С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОДТИПАМИ ОПУХОЛИ

Официальный журнал Российского общества клинической онкологии (РФ) www.rosoncowsweb.ru

Издается при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний "Онкопрогресс"

**ОК
ПРОГРЕСС**
Благотворительный фонд

СНОВА В ИГРЕ

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ФИРМАГОН®

ВОССТАНОВИТЕ КОНТРОЛЬ С САМОГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

- **КАСТРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА** у **96%** пациентов к **3-му** дню лечения
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования* **НА 34%**
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования **НА 7 МЕСЯЦЕВ** у пациентов с исходным уровнем ПСА >20 нг/мл
- **СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА 56%** в сравнении с агонистами ЛГРГ у пациентов с кардиоваскулярной патологией в анамнезе

* Определяется как разница рисков нарастания уровня ПСА или смерти для препаратов дегареликс и лейпролид.
Отношение рисков (ОР) 0,664, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,385 – 1,146;
P = 0,05 логарифмический ранг (в популяции назначенного лечения (ITT))
Tombal B и др. Eur Urol 2010; 57: 836-42

Россия, Москва, 115054,
Космодамианская наб., д. 52, стр. 4.
Тел.: +7 495 287 03 43
Факс: +7 495 287 03 42

FERRING
PHARMACEUTICALS

Международный
ежеквартальный
научно-практический
журнал по онкологии

Основан в августе 2010 г.

№ 3 – 2015 (14)
Русскоязычное издание

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Благотворительный фонд содействия
профилактике, диагностике и
лечению онкологических заболеваний
«Онкопрогресс» (Фонд «Онкопрогресс»)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор, ГБУЗ
МКНЦ Департамента здравоохранения
г. Москвы

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Руководитель **В. Г. Тюриков**

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, а/я 116
тел. +7 499 686 02 37
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

СВИДЕТЕЛЬСТВО

ПИ № ФС77-57379 от 24.03.2014 г.

Распространяется среди членов
Российского общества клинической
онкологии бесплатно.

Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах.

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно

**ОНКО
ПРОГРЕСС**

ЖУРНАЛ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

MALIGNANT TUMOURS

СОДЕРЖАНИЕ • CONTENTS

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 3 ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА СЕГОДНЯ.
ЛИТЕРАТУРНЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР
Ротин Д.Л.
CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA TODAY.
LITERATURE REVIEW
Rotin D.L.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 18 ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО:
ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ
Сакаева Д.Д.
PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR NON-SMALL-CELL LUNG CARCINOMA:
PROBLEMS AND SOLUTIONS
Sakaeva D.D.
- 24 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО К
РАДИОАКТИВНОМУ ЙОДУ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ
СОРАФЕНИБОМ
Муфазалов Ф.Ф., Шарипова Н.С.
CURRENT STATUS OF DIFFERENTIATED RADIOACTIVE IODINE-RESISTANT THYROID
CANCER: CASE REPORT OF SUCCESSFUL LONG-TERM TREATMENT WITH
SORAFENIB
Mufalazov F.F., Sharipova N.S.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

OWN INVESTIGATIONS

- 34 ОЦЕНКА РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ В ОРГАНОСБЕРЕГАТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СООТВЕТСТВИИ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ
ПОДТИПАМИ ОПУХОЛИ
Демидов С.М., Сазонов С.В., Демидов Д.А., Сунцова А.Ю., Ирих Т.О.
EVALUATION OF RECURRENCE RISK AFTER ORGAN-SPARING TREATMENT OF
BREAST CANER DEPENDING ON BIOLOGICAL SUBTYPE OF THE TUMOR
Demidov S.M., Sazonov S.V., Demidov D.A., Suntsova A.U., Irikh T.O.
- 40 РАЗРАБОТКА ВАРИАНТА МЕТОДА ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК
ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ
ПРЕПАРАТАМ IN VITRO
Чернов А.Н., Калюнов В.Н., Конопля Н.Е.
DEVELOPING OPTIONS FOR METHOD OF ASSESSING THE SENSITIVITY OF CELLS
INTRACRANIAL NEOPLASMS TO CHEMOTHERAPEUTICS IN VITRO
Chernov A.N., Kalunov V.N., Konoplya N.E.

Электронная версия
русскоязычного издания журнала
www.malignanttumours.org

№ 3 – 2015 (14)
Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

MALIGNANT TUMOURS

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н.С. Бесова, к.м.н.
В.В. Бредер, к.м.н.
Н.В. Деньгина, к.м.н.
М.Г. Ефанов, д.м.н.
В.Г. Иванов, к.м.н.
Р.Е. Израилов, д.м.н.,
профессор
Л.М. Когония, д.м.н.,
профессор
А.Э. Протасова, д.м.н.,
профессор
Г.А. Раскин, к.м.н.
Д.Л. Ротин, д.м.н.
И.В. Рыков, к.м.н.
А.В. Снеговой, к.м.н.
К.В. Шишин, д.м.н.

EDITORIAL BOARD

N.S. Besova, MD, PhD
V.V. Breder, MD, PhD
N. V. Dengina, MD, PhD
M.G. Efanov, MD, PhD, DSc
V.G. Ivanov, MD, PhD
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc,
Professor
L.M. Kogoniya, MD, PhD, DSc,
Professor
A.E. Protasova, MD, PhD, DSc,
Professor
G.A. Raskin, MD, PhD
D.L. Rotin, MD, PhD, DSc
I. V. Rykov, MD, PhD
A.V. Snegovoj, MD, PhD
K.V. Shishin, MD, PhD, DSc

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ • EDITORIAL COUNCIL

С.А. Тюляндин, д.м.н.,
профессор, председатель
редакционного совета

Л.В. Болотина, д.м.н.

О.А. Гладков, д.м.н.,
профессор

В.А. Горбунова, д.м.н.,
профессор

Н.В. Жуков, к.м.н.

Е.Н. Имянитов, д.м.н.,
профессор

М.В. Копп, д.м.н.,
профессор

В.М. Моисеенко, д.м.н.,
профессор

Д.А. Носов, д.м.н.

Р.В. Орлова, д.м.н.,
профессор

И.В. Поддубная, д.м.н.,
профессор

В.В. Птушкин, д.м.н.,
профессор

А.Г. Румянцев, д.м.н.,
профессор

Д.Л. Строяковский, к.м.н.

И.В. Тимофеев, к.м.н.

И.Е. Хатьков, д.м.н.,
профессор

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc,
Professor, Chairman
of Editorial Board

I. M. Bolotina, MD, PhD, DSc

O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc,
Professor

V.A. Gorbounova, MD, PhD, DSc,
Professor

N.V. Zhukov, MD, PhD

E.N. Imyanitov, MD, PhD, DSc,
Professor

M.V. Kopp, MD, PhD, DSc,
Professor

V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc,
Professor

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc

R.V. Orlova, MD, PhD, DSc,
Professor

I. V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc,
Professor

V.V. Ptushkin, MD, PhD, DSc,
Professor

A.G. Rumyantsev, MD, PhD, DSc,
Professor

D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD

I.V. Timofeev, MD, PhD

I.E. Khatkov, MD, PhD,
Professor

РОТИН Д. Л.
ROTIN D. L

Холангиоцеллюлярная карцинома сегодня. Литературный аналитический обзор

Cholangiocellular Cholangiocellular carcinoma today. Literature review

Цитирование: Rotin D.L. Cholangiocellular carcinoma – current status of problem. Literature review. Malignant Tumours 2015; 3:3-16

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-3-16

Холангиокарцинома (ХГК) представляет собой группу злокачественных опухолей с признаками дифференцировки в направлении эпителия желчных путей. Анатомически ХГК подразделяют на внутриспеченочные, воротные и дистальные. Данные подтипы различаются не только по локализации, но и по эпидемиологии, этиологии, патогенезу и лечению. Частота встречаемости и смертность от ХГК за последние десятилетия существенно выросли, в то время как выживаемость остается низкой. В разных географических областях вариации ХГК обусловлены различными факторами риска. В последние годы накоплены данные по генетическим изменениям клеток ХГК, кроме того обнаружено что строма этой опухоли содержит множество карциномазависимых фибробластов (КЗФ), стимулирующих развитие и рост опухоли. В характеристике и понимании онкогенезавнутриспеченочной ХГК и воротной ХГК отмечается существенный прогресс. Пациентов с внутриспеченочной ХГК обычно лечат хирургически. Для воротной ХГК основным методом лечения является трансплантация печени с неoadъювантной химиотерапией. Предлагаем обзор современного понимания эпидемиологии, патогенеза, классификации, взглядов на диагностику и лечение ХГК

Summary

Cholangiocarcinoma is a group of malignant tumors with signs of differentiation to bile ducts epithelium direction. There are three anatomical types of cholangiocarcinoma: intrahepatic, portal and distal. These types of tumors are different not only anatomically but have different epidemiology, etiology, pathogenesis and treatment. Morbidity and mortality of cholangiocarcinoma have dramatically increased last few decades whereas survival remains low. Variations of cholangiocarcinoma are caused by different factors of risks in different geographic locations. There is information obtained in last few years about genetic transformations of cells of cholangiocarcinoma; moreover, there are carcinoma-dependent fibroblasts revealed in the stroma of cholangiocarcinoma that are stimulating growth of the tumor. There is substantial progress obtained in the understanding of oncogenesis of intrahepatic and portal cholangiocarcinoma. Patients with intrahepatic cholangiocarcinoma usually undergo resectional surgery and neoadjuvant treatment with liver transplantation serve as a treatment of choice in cases of portal cholangiocarcinoma. This article is a review of the current understanding of the epidemiology, pathogenesis, classification, points of views on the diagnostics and treatment of cholangiocarcinoma.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

холангиокарцинома, онкология, молекулярная патология, лечение опухолей

KEY WORDS

cholangiocarcinoma, oncology, molecular pathology, treatment of tumors

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ротин Даниил Леонидович – д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московского Клинического Научного Центра Департамента Здравоохранения г. Москвы, e-mail: D.rotin@mknc.ru

CONTACT INFORMATION

Rotin Daniil Leonidovich – Doctor of medical sciences, head of the Pathomorphologic Department in Moscow Clinical Scientific Center; e-mail: danlerot@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Холангиокарцинома (ХГК) – самая частая злокачественная опухоль желчных путей и вторая по частоте опухоль печени [1]. По анатомической локализации ХГК подразделяются на внутриспеченочную холангиокарциному (ВПХГК), воротную ХГК (ВХГК) и дистальную ХГК (ДХГК), границей между первой и второй являются желчные протоки второго порядка, а граница между ВХГК и ДХГК – устье пузырного протока [2]. Классификация Bismuth–Corlette подразделяет воротные опухоли на основании поражения, как желчных путей, а также артерии и вены [3]. ВХГК – наиболее частый тип ХГК, в больших сериях пациентов с ХГК – лишь 8% приходится на ВПХГК, а на ВХГК и ДХГК – 50% и 42%, соответственно [4]. ХГК обладает очень плохим прогнозом; медиана выживаемости – 24 месяца. Единственным результативным методом остается оперативное лечение на ранних стадиях заболевания [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На ХГК приходится порядка 3% всех опухолей ЖКТ, но за последние 20–30 лет этот процент неуклонно растет [6], при этом пятилетняя выживаемость сохраняется на уровне 10% [7, 8]. У мужчин ХГК встречается чаще [7], кроме пациентов с ХГК на фоне первичного склерозирующего холангита (ПСХ), где преобладают женщины [7]. 10–20% летальных исходов от опухолей печени и желчных путей приходится на ХГК [9]. Средний возраст пациентов на момент диагноза 50 лет и старше, за исключением пациентов с ХГК на фоне ПСХ, где могут быть больные моложе 40 лет. Частота встречаемости ХГК в мире широко варьирует – от 113/100000 в Таиланде, до 0.1/100000 в Австралии [9, 10]. В США популяция латиноамериканцев имеет наивысшую частоту ХГК (3.3/100000), а низшую – афроамериканцев (2.1/100000) [7]. Смертность растет для ВПХГК, снижаясь для остальных форм ХГК [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Данные ВОЗ говорят о повышении смертности при ВПХГК с тенденцией снижения смертности от ВХГК и ДХГК [15]. Увеличение доли ВПХГК в ХГК объясняется, возможно, неправильным отнесением воротных опухолей к ВПХГК [16]. В соответствии с базой данных SEER (США), частота встречаемости для ВПХГК выросла с 0.59/100000 в 1990 г. до 0.91/100000 в 2001 г. и далее снизилась до 0.6/100000 в 2007 г. Частота

встречаемости ВХГК и ДХГК («опухолями Клацкина»), напротив, оставалась в пределах 0.8/100000 до 2001 г., и выросла до 0.97 в 2007 г. [16, 17]. Воротные опухоли стали самостоятельным вариантом после выхода третьего издания МКБ – международной классификации болезней для онкологии (ICD-O-3) в 2001 г. Введение новой классификации – ICD-O-3 объясняет изменения частоты встречаемости ХГК в разных странах – например, в Великобритании в 2008 г. [6, 16].

ФАКТОРЫ РИСКА

Большинство случаев ХГК – спорадические, тем не менее на сегодня известны некоторые факторы риска [6, 8, 17]. Например, в странах Юго-Восточной Азии наивысший уровень заболеваемости ХГК связан с поражением печеночных желчевыводящих путей канцерогенными и вызывающими хроническое воспаление паразитами *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* [8, 18]. Гепатолитиаз – также фактор риска для ХГК в азиатских странах, преимущественно для ВПХГК [8]. Хроническое воспаление желчных путей в результате воздействия конкрементов – само по себе также фактор риска развития ХГК, более того, паразитарная инвазия чаще встречается у пациентов с гепатолитиазом [8, 19]. В Азии кисты желчных протоков также фактор риска для ХГК [20, 21], особенно – наследственная болезнь Caroli's [8, 17]. Торотраст – контрастное вещество, запрещен из-за увеличения риска возникновения ХГК в 300 раз [22]. В Европе и Северной Америке главным доказанным фактором развития ХГК является ПСХ, опухоль развивается в течение двух лет после постановки диагноза у большинства больных [17], что не связано с курением или алкоголем для пациентов с ПСХ [8]. В западных странах в качестве этиологических факторов развития ВПХГК рассматриваются вирусы гепатита В (HBV) и С (HCV) – в виде активного гепатита или сформированного цирроза [23, 24, 25]. Мета-анализ 11 работ показал роль этих факторов риска развития ХГК [26]. В Корее выявили зависимость между развитием ХГК и HBV, но не HCV [23]. В Западных странах для развития ХГК важным фактором является HCV [24]. Факторами риска развития ХГК являются также воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) вне их связи с ПСХ, а также общеизвестные канцерогенные факторы как алкоголь, курение, жировая болезнь печени, диабет, камни в желчных путях [8, 27, 28, 29].

КЛЕТКИ-ИСТОЧНИКИ

Внутрипеченочная ХГК имеет двойственный гистогенез – клетки желчного эпителия или печеночные клетки-предшественники. Современная классификация подразделяет ВПХГК на типичный, билиодуктулярный и внутрипротоковый варианты. Кроме того, выделены редкие варианты ХГК: комбинированный (ГЦР+ХГК), недифференцированный, плоскоклеточный/железисто-плоскоклеточный тип [30]. Типичный вариант ХГК включает в себя периферический тип (из мелких протоков) и воротный (из крупных протоков) [30]. В билиодуктулярном и комбинированном вариантах ХГК экспрессируются маркеры печеночных клеток-предшественников [30, 31, 32]. ДХГК и ВХГК развиваются из эпителия желчных протоков и перибиллиарных желез [33]. Вне- и крупные внутрипеченочные желчные пути выстланы муцин-продуцирующими кубическими холангиоцитами. ИГХ-профиль муцин-продуцирующих вариантов ХГК одинаков с нормальными желчными протоками [34]. ВПХГК развивается благодаря трансформации нормальных гепатоцитов в злокачественные холангиоциты, что показано в эксперименте, и отражается гиперэкспрессией Notch1 и АКТ [35, 36]. ВПХГК происходит не из одной клеточной линии, а разных по происхождению клеток, однако данная трансформация клеток печени лежит в основе развития не только ХГК, но и других опухолей печени [37].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ХГК

Различные факторы и медиаторы воспаления: цитокины, факторы роста, тирозин-киназы и желчные кислоты влияют на пролиферацию клеток, апоптоз и регуляцию клеточного цикла в ХГК [5]. Цитокины активируют синтазы оксида азота, повреждают ДНК и ингибируют ферменты репарации [38]. Интерлейкин 6 (ИЛ 6) – медиатор воспаления, секретируемый клетками стромы, способствующими выживанию клеток через митогенные сигналы [39, 40]. Экспрессия ИЛ 6 и MCL1 (индуктора апоптоза) отмечается при стимуляции активатора транскрипции (STAT) и протеин киназы В (Akt) [40, 41, 42]. Транскрипцию MCL1 активирует ИЛ 6 в сигнальном пути MAPK [43]. ИЛ 6 активирует киназы – JAK1 и JAK2, а через них – STAT3 [44, 45].

SOC3 (супрессор цитокинов) активирует сигнальный путь ИЛ 6 через STAT3 [46]. В норме повреждение ДНК индуцирует апоптоз. Воспали-

тельные сигнальные пути повреждают ДНК, но одновременно блокируют апоптоз и активируют пролиферацию. Сочетание повреждения ДНК, нарушения апоптоза и пролиферации клеток – онкогенные процессы, происходящие под влиянием воспаления при развитии ХГК. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) также важен при ХГК. Активация EGFR запускает сигнальный путь – p44/42 MAPK. Ингибиторы EGFR снижают экспрессию циклооксигеназы-2 (COX2) в клетках ХГК [47]. Белок-ген ERBB2 – член семейства EGFR, участвует в развитии ХГК в эксперименте, вызывая опухоль из билиарного эпителия [48]. Фактор роста гепатоцитов (HGF) – стромальный медиатор, ответственный за инвазивный и метастатический потенциал опухоли [49, 50, 51]. Активация рецептора HGF нарушает регуляцию сигнальных путей – PI3K – АКТ, STAT3, и MAPK [52]. Экспрессия HGF в ХГК намного выше, чем в норме [53, 55], что связано с активацией EGFR и HER2 [54, 55]. Роль холестаза в онкогенезе ХГК заключается в активации желчными кислотами EGFR, гиперэкспрессии COX2 (активация пролиферации – путь MAPK) [56, 57, 58]. Продукты окисления холестерина – эндогенные лиганды обильно содержатся в желчи [59] и участвуют в развитии ХГК [60].

ГЕНЕТИКА ХГК

Изучалось множество генетических факторов ХГК – хромосомные aberrации, генетические и эпигенетические альтерации в генах супрессорах и онкогенах. Тем не менее каких-то определенных результатов не получено. Видимо анализ генов в работах проводился в комбинированных образцах ХГК без учета подтипов опухоли [61]. При сравнительном анализе генома 32 ХГК, обнаружены добавки на 16q, 17p, 17q, 19p и 19q, в локусах генов ERBB2, MEK2 и PDGFβ [62]. Сравнительная геномная гибридизация 98 ВПХГК выявила потери числа копий 1p, 4q, 8p, 9p, 17p, и 18q и добавки на 1q, 5p, 7p, 8q, 17q, и 20q [63, 64, 65, 66, 67]. В работах из Азии [63, 64, 65, 66] и Европы [67] выявлены существенные различия в данных, что отражает этнические и этиологические различия ХГК. При секвенировании 8 случаев ХГК, связанных с паразитами, выявлено 206 соматических мутаций в 187 генах [68]. Мутации определялись в онкогенных и супрессорных генах – TP53 (мутации в 44.4% ХГК), KRAS (16.7%), и семействе SMAD4 (16.7%). Мутации также выявлены в MLL3 (14.8%), RNF43 (9.3%), PEG3 (5.6%), и ROBO2 (9.3%) – генах деактивации гистонов, активации

протеинов G, и потери геномной стабильности [68]. Изучение полиморфизма нуклеотидов и мутационный анализ 149 случаев ВПХГК обнаружил потери на 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q, 8p, 17p и 21q, и добавки на 1q и 7p [45]. В ХГК часто выявляются активирующие мутации гена KRAS [69, 70, 71]. При этом существенно более высокая частота активирующих мутаций KRAS отмечена в ВХГК [71, 72]. При анализе транскрипционного профиля 104 ХГК наихудший прогноз связан с дисрегуляцией HER2 и гиперэкспрессией EGFR, MET, Ki67 [71].

Инактивация регулятора клеточного цикла – нередкая генетическая «находка» в ХГК; анализ 229 пациентов из Европы, Азии и США выявил мутации TP53 в 21% случаев [73]. Мутации других генов (EGFR, NRAS, PI3K, и APC) встречались реже [44].

Соматические мутации в генах, кодирующих изоцитрат-дегидрогеназы 1 и 2 (IDH1 и 2), давно обнаружены, но мало изучены в других опухолях. Мутации IDH определены в 22% случаев ХГК – чаще в ВПХГК (28%) [74, 75]. Они связаны с повышенным уровнем p53 и гиперметилированием ДНК, а онкогенные эффекты реализуются через эпигенетические изменения [76]. 2-гидроксиглютарат – метаболит мутантных IDH1 и IDH2 и перспективный биомаркер. В отдаленной перспективе возможно развитие направления таргетной терапии ХГК ингибиторами IDH [77, 78, 79].

В ХГК описаны также эпигенетические нарушения – гиперметилирование промотора и дисрегуляция микроРНК [80, 81]. Гиперметилирование промотора выключает гены-супрессоры: CDKN2 (83% ХГК), SOCS3 (62%), RASSF1A (69%) и APC (47%) [45, 61]. Слияние (fusion) генов – пусковая мутация в развитии ряда злокачественных опухолей [82], что найдено и в ХГК в виде слияния генов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) [82]. МикроРНК (miRs) – некодируемая РНК, функционирующая в регуляции экспрессии генов. Кластер из 38 miRs гиперэкспрессируется в ХГК, блокируя апоптоз и ингибитор матриксных металлопротеаз (ММП) [83]. МикроРНК предотвращает эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) [84].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ ХГК

В эмбриогенезе билиарного древа ключевую роль играет сигнальный путь Notch [85], нарушение его регуляции присутствует в онкогенезе ХГК. Активация Notch способствует пе-

реходу нормальных гепатоцитов в билиарные клетки – предшественники ВПХГК [35, 36]. В эксперименте гиперэкспрессия Notch 1 ведет к развитию ВПХГК, а ингибитор γ -секретазы – фермента пути Notch подавляет онкогенез [86]. Нарушения другого сигнального пути – Hedgehog встречается в разных опухолях, включая ХГК. Ингибирование hedgehog циклопамином тормозит миграцию, пролиферацию и инвазивность клеток ХГК [87, 88]. PDGF β – антагонист циклопропамина, напротив, стимулирует онкогенез ХГК [60].

Сигнальный путь Wnt также важен в развитии внутрипеченочных желчных путей [89]. Фактор WISP1v, индуцируемый Wnt 1v, гиперэкспрессируется в строме ХГК и стимулирует инвазивность опухоли за счёт активации MAPK1 и MAPK3 [90].

РОЛЬ СТРОМЫ И МИКРООКРУЖЕНИЯ

Опухолевое микроокружение участвует в онкогенезе ХГК, так как воздействует на строму – активирует фибробласты, участвует в перестройке экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), изменениях миграции клеток и ангиогенеза [91]. Для ВПХГК и ВХГК характерно высокое содержание в строме α SMA-позитивных миофибробластов, или канцер-ассоциированных фибробластов (КАФ), влияющих на прогрессию ХГК [92, 93]. Точный гистогенез КАФ не ясен, предполагались разные потенциальные источники, в том числе происхождение в результате ЭМТ [92, 93, 94, 95, 96]. Известно, что при ЭМТ опухолевые клетки характеризуются экспрессией мезенхимальных маркеров – вименин, тенасцин, фибронектин и т.д. [92], что обнаружено в клеточных линиях ХГК [97, 98, 99]. В настоящее время считают, что КАФ – это гетерогенная популяция клеток нескольких клеточных линий, но не связанных с ЭМТ [100].

КАФ стимулируют продукцию матрикса («фибронектиновый ответ»), продуцируя PDGF [92]. Посредством PDGF осуществляются многие взаимодействия между КАФ и опухолевыми клетками, например стимуляция их миграции [60, 100, 101]. КАФ также секретируют различные факторы опухолевой трансформации и прогрессии: факторы роста, хемокины, протеазы ЭЦМ [102]. Пиростин и тенасцин-С – белки ЭЦМ стимулируют миграцию и инвазию опухолевых клеток [102, 103]. Также КАФ продуцируют фактор – активатор CXCR4, который индуцирует инвазию клеток ХГК через ERK 1/2 и Akt [104, 105, 106]. Этот процесс тормозит-

ся CXR4-ингибитором под названием AMD310. Матриксные металлопротеазы участвуют в деградации и перестройке ЭЦМ, необходимых для опухолевой прогрессии. MMP1, MMP2, MMP3 и MMP9 гиперэкспрессируются в ХГК [107, 108, 109].

Тем не менее детальные механизмы взаимодействия опухоли и стромы остаются неясными. Важность десмопластической стромы в прогрессии ХГК указывает на перспективы поиска таргетного воздействия на КАФ [110].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Разработка новых подходов при ХГК как диагностических, так и лечебных, требует надежных экспериментальных моделей [111]. Встречаются 4 основных типа экспериментальных моделей ХГК:

1. Мыши с пересаженными опухолями [43, 120, 121, 122, 123, 124].
2. Мыши с генетическими изменениями, которые ведут к развитию ХГК [86, 120, 121, 122, 123, 124].
3. Крысы с ортотопическими опухолями [125, 126].
4. Различные лабораторные животные с ХГК, возникшей вследствие воздействия канцерогенов [55, 127, 128, 129].

Все эти модели прокладывают «мост» между исследованиями *in vitro* и клиникой, и каждая имеет свои ограничения. Важную роль в развитии ХГК играет микроокружение, и взаимодействия между опухолевыми клетками и стромой проследить в эксперименте с привитыми опухолями трудно («чужое» микроокружение). Предложена уникальная модель: клетки ХГК крыс вводят в крысиное билиарное древо – опухоль и ее строма принадлежат одному биологическому виду [125]. Тем не менее данная модель технически сложна, более спорная и дорогая. Необходимы экспериментальные модели, с развитием ХГК в виду генетических изменений, сходных с опухолями человека.

ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ХГК

Диагностика ХГК часто сложна в виду ее анатомической локализации и бессимптомного течения. Диагноз требует мультидисциплинарного подхода, включающего клинико-лабораторные, эндоскопические и радиологические методы.

ВПХГК

ВПХГК подразделяется на массивную, перидуктальную инфильтративную и внутривисцеральную форму по типу роста [130]. Симптомы ВПХГК неспецифичны – боль в брюшной полости, недомогание, слабость, ночные поты [2]. ВПХГК, как правило, видна при использовании современных методов визуализации (КТ и МРТ). Контрастное усиление повышает чувствительность МРТ, ВПХГК прогрессивно накапливают контраст в течение венозной фазы [131]. Чувствительность КТ и МРТ равна при оценке размеров основного узла и внутриорганных метастазов. КТ несколько предпочтительнее для оценки васкуляризации опухоли [17, 132].

При определении уровня СА 19–9 в крови стоит помнить, что этот биомаркер имеет лишь 62% чувствительность и 63% специфичность [133]. Кроме того, его повышение отмечается и у пациентов с неопухолевой патологией желчных путей [5]. Очень высокое содержание СА 19–9 (≥ 1000 U/mL) наблюдается при диссеминированной ВПХГК, что может пригодиться для оценки стадии заболевания [134]. Диагноз ВПХГК подтверждается биопсией печени. ВПХГК морфологически чаще всего имеет строение слизистой или аденокарциномы [2]. Смешанные опухоли характеризуются гистологическими и радиологическими признаками ГЦР и ВПХГК. В таких случаях помогает ИГХ с цитокератинами 7 и 19 [17, 135]. Основным методом лечения ВПХГК остается операция, которая проводится только при потенциально резектабельных опухолях и удовлетворительном состоянии пациента. Медиана безрецидивной выживаемости после резекции 26 месяцев, а частота развития рецидивов 60%–65% [136, 137]. Общая 5-летняя выживаемость составляет около 60%. Факторы плохого прогноза – сосудистая инвазия, метастазы в лимфатических узлах, мультицентричный рост и наличие цирроза печени [4, 138]. Ядерная ИГХ экспрессия S100A4 – также фактор плохого прогноза [139].

Трансплантация печени при ВПХГК связана с рецидивами в течение 5 лет у 70% пациентов, а потому эффективность ее спорна и сомнительна. Медиана безрецидивной выживаемости после трансплантации – 8 месяцев (даже при ВПХГК < 2 см) [135]. Опции для неоперабельной ВПХГК – трансартериальная хемоземболизация и радиочастотная термоабляция [140]. Стандартная системная химиотерапия распространенной ВПХГК включает в себя гемицитабин и цисплатин [141].

ВХГК

ВХГК может иметь экзофитный или внутрипротоковый тип роста. Экзофитный или узловый тип характерен для перидуктального (самого частого) подтипа [142]. Внутрипротоковый тип роста подразделяют на слизистый, папилломатозный и кистозный варианты [17]. Симптомы ВХГК неспецифичны, но постоянны: внутрибрюшной дискомфорт, потеря массы тела, слабость, обычно в сочетании с желтухой, реже – холангитом [17]. При ВХГК отмечается т.н. «комплекс гипертрофия-атрофия», характеризующийся гипертрофией в здоровой доле и атрофией в пораженной, что проявляется в виде крупного пальпируемого очага выбухания [2]. Лабораторные данные – концентрация щелочной фосфатазы и билирубина – неспецифичны, так как отражают лишь наличие холестаза и холангита. Содержание СА 19–9 ВХГК еще менее специфично, чем для ВПХГК. Для постановки диагноза ВХГК наиболее предпочтительными методами визуализации являются МРТ и МРХП, дающие информацию о распространенности и резектабельности опухоли с точностью до 95% [2]. Эндо-УЗИ с тонкоигльной биопсией помогают в оценке наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах и сальнике [143]. РХГ имеет диагностическую и лечебную цель – для получения материала для браш-цитологии и эндоскопической биопсии, и для устранения билиарной обструкции, установки стента.

Метод анализа флуоресценции с гибридизацией «ин ситу» (FISH) повышает чувствительность цитологии в диагностике ВХГК [144]. FISH определяет полисомии и амплификации, тетрасомии или трисомии [145]. Тетрасомия наименее специфична, так как наблюдается и в «М-фазу» митоза [5]. Определение полисомии при помощи FISH-метода предсказывает развитие злокачественных опухолей у пациентов с ПСХ, в сроки около 2 лет [146]. Единственный метод лечения ВХГК – хирургическая резекция и неоадъювантная лучевая и химиотерапия с последующей трансплантацией печени. Классификация стадий по Bismuth-Corlette предназначена для стандартизации в принятии решения о лечении. Сейчас данная классификация расширена с учетом поражения сосудов и состояния остающейся доли [3]. Операция включает в себя резекцию доли печени с желчным протоком, региональной лимфаденэктомией и гепатикоеюностомией. Противопоказания для выполнения хирургической резекции: контра- или билатераль-

ное поражение сосудов и распространение ВХГК на уровень вторичных желчных протоков с обеих сторон [147]. При ограниченном объеме здоровой доли, но резектабельной опухоли, проводится билиарная обструкция и эмболизация воротной вены пораженной доли, с целью компенсаторной гиперплазии здоровой доли печени [147]. Пятилетняя выживаемость после резекции R0 составляет 11–41%. При тщательно отобранных критериях достигнута пятилетняя выживаемость для 65% пациентов [148]. Благоприятные факторы прогноза включают в себя: диаметр опухоли <3 см, отсутствие отдаленных или внутрипеченочных метастазов, отсутствие ПСХ [149]. При ПСХ пациенты нуждаются в трансплантации печени, а не резекции, ввиду поражения всей паренхимы органа.

Неоперабельным пациентам рекомендуется системная химиотерапия (гемицитарабин + цисплатин). Билиарная обструкция требует адекватного дренирования для борьбы с холестазом и увеличения чувствительности к химиотерапии [17].

ДХГК

Фоновыми процессами для ДХГК считаются внутрипротоковая папиллярная опухоль и билиарная интраэпителиальная неоплазия [30]. ДХГК растет от устья пузырного протока до ампулы фатерова соска, и ее необходимо дифференцировать с ранним раком поджелудочной железы [17]. У пациентов обычно имеется безболезненная желтуха и лабораторные данные обструкции желчных путей. По патогенезу и тактике лечения ВХГК и ДХГК различаются, однако многие авторы относят обе эти опухоли к «внепеченочной» ХГК. Диагноз ставится на основании данных методов визуализации с цитологическим подтверждением, или при помощи выявления полисомии FISH [2]. Стандартное хирургическое лечение ДХГК включает в себя операцию Whipple, однако 5-летняя выживаемость, даже при R0 – не превышает 27% [4]. Роль неоадъювантной лучевой и химиотерапии спорна. Неоперабельным пациентам может проводиться химиотерапия [17].

ПЕРСПЕКТИВЫ И НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ

На сегодняшний день возможности лечения ХГК ограничены, и общая выживаемость продол-

жает оставаться низкой. Ранняя диагностика ХГК повышает шансы для применения радикального лечения. Несмотря на успехи в диагностике (совершенствование методов визуализации и морфологии -FISH), необходим скрининг ХГК на ранних стадиях. В разных странах ХГК еще часто диагностируется на основании клинической картины. В эпидемиологии ХГК имеются существенные географические и этнические различия. Различие генетических факторов, вероятно, влияет на онкогенез. Участие воспаления и онкогенных сигнальных путей в развитии ХГК диктует поиск потенциальных терапевтических мишеней для «таргетной» терапии. Необходима дальнейшая работа для определения роли различных генетических нарушений, особенно в области ключевых компонентов сигнальных путей.

ХГК – гетерогенная опухоль, ее лечение должно основываться с учетом индивидуальных признаков [150]. Потенциальные мишени таргетной терапии включают в себя рецептор MET тирозин-киназы, сигнальный путь PI3K–Akt–mTOR и мутации IDH. Молекулярный профиль в отношении специфических мутаций в опухоли наводит исследователей на возможности поиска персонализированной таргетной терапии. Клетки ХГК содержат множество генетических аберраций. Строма опухоли также перспективна в качестве точки приложения для комбинированной таргетной терапии. Необходимы дальнейшее более глубокое и детальное изучение взаимодействий между стромой и опухолью.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006; Vol. 98: p. 873–875.
2. Blehacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; Vol. 8: p. 512–522.
3. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; Vol. 53: p.1363–1371.
4. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg.* 2007; Vol. 245: p.755–762.
5. Blehacz BG, GJ. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9. Vol. 1. Saunders; 2010. Tumors of the Bile Ducts, Gallbladder, and Ampulla; pp. 1171–1176.
6. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012; Vol.61: p.1657–69.
7. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology.* 2009; Vol.136: p.1134–1144.
8. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; Vol. 54: p.173–184.
9. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004; Vol. 24: p.115–125.
10. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; Vol. 24: p.349–356.
11. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol.* 2002; Vol. 37: p.806–813.
12. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; Vol. 10: p.77–82.
13. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; Vol. 15: p. 1198–1203.

14. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001; Vol. 33: p.1353–1357.
15. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002; Vol. 2: p.10.
16. Khan SA, Emadossadat S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *Journal of Hepatology*. 2012; Vol. 56: p.848–854.
17. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; Vol. 11: p.13–21.
18. Shin HR, Oh JK, Lim MK, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010; Vol. 25: p. 1011–1016.
19. Huang MH, Chen CH, Yen CM, et al. Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; Vol.20: p.141–146.
20. Edil BH, Cameron JL, Reddy S, et al. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single-institution experience. *J Am Coll Surg*. 2008; Vol. 206: p1000–1005. discussion 1005–8.
21. Mabrut JY, Bozio G, Hubert C, Gigot JF. Management of congenital bile duct cysts. *Dig Surg*. 2010; Vol. 27: p 12–18.
22. Kato I, Kido C. Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late follow-up period. *Jpn J Cancer Res*. 1987; vol. 78: p.1187–1192.
23. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008; vol. 103: p.1716–720.
24. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007; Vol. 102: p.1016–1021.
25. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology*. 1998; Vol. 28: p.921–925.
26. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2012; Vol. 57: p. 69–76.
27. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005; Vol.128: p. 620–626.
28. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; Vol. 5: p. 1221–1228.
29. Welzel TM, Mellemejaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer*. 2007; Vol.120: p.638–641.
30. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol*. 2010; Vol.2: p.419–427.
31. Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology*. 2008; Vol.47: p.1544–1556.
32. Tsuchiya A, Kamimura H, Tamura Y, et al. Hepatocellular carcinoma with progenitor cell features distinguishable by the hepatic stem/progenitor cell marker NCAM. *Cancer Lett*. 2011; Vol.309: p.95–103.
33. Cardinale V, Carpino G, Reid L, et al. Multiple cells of origin in cholangiocarcinoma underlie biological, epidemiological and clinical heterogeneity. *World J Gastrointest Oncol*. 2012; Vol.4: p. 94–102.
34. Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, et al. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology*. 2012; Vol. 55: p.1876–1888.
35. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest*. 2012; Vol.122: p.2911–2915.
36. Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest*. 2012; Vol.122: p.3914–3918.

37. Holczbauer A, Factor VM, Andersen JB, et al. Modeling pathogenesis of primary liver cancer in lineage-specific mouse celltypes. *Gastroenterology*. 2013; Vol. 145: p. 221–231.
38. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res*. 2000; Vol. 60: p.184–190.
39. Park J, Tadlock L, Gores GJ, Patel T. Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology*. 1999; Vol.30: p.1128–1133.
40. Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, et al. Interleukin-6 contributes to Mcl-1 up-regulation and TRAIL resistance via an Akt-signaling pathway in cholangiocarcinoma cells. *Gastroenterology*. 2005; Vol.128: p.2054–2065.
41. Tanai M, Grambihler A, Higuchi H, et al. Mcl-1 mediates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance in human cholangiocarcinoma cells. *Cancer Res*. 2004; Vol. 64: p. 3517–3524.
42. Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg NW, et al. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology*. 2005; Vol.42: p.1329–38.
43. Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, Patel T. Over-expression of interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes. *J Hepatol*. 2006; Vol. 44: p.1055–1065.
44. Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene*. 2013.
45. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013; Vol.144: p.829–840.
46. Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, et al. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology*. 2007; Vol. 132: p. 384–396.
47. Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, et al. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol*. 2004; Vol. 41: p. 808–814.
48. Kiguchi K, Carbajal S, Chan Ket al. Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2001; Vol.61: p.6971–6976.
49. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. *Int J Cancer*. 2006; Vol. 119: p. 477–483.
50. Nishimura K, Kitamura M, Miura H, et al. Prostate stromal cell-derived hepatocyte growth factor induces invasion of prostate cancer cell line DU145 through tumor-stromal interaction. *Prostate*. 1999; Vol. 41: p. 145–153.
51. Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, et al. Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells: in vitro analysis of tumor-stromal interactions. *Cancer Res*. 1997; Vol.57: p.3305–3313.
52. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; Vol. 7: p. 504–516.
53. Lai GH, Radaeva S, Nakamura T, Sirica AE. Unique epithelial cell production of hepatocyte growth factor/scatter factor by putative precancerous intestinal metaplasias and associated “intestinal-type” biliary cancer chemically induced in rat liver. *Hepatology*. 2000; Vol.31: p.1257–1265.
54. Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, et al. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2011; Vol.105: p.131–138.
55. Radaeva S, Ferreira-Gonzalez A, Sirica AE. Overexpression of C-NEU and C-MET during rat liver cholangiocarcinogenesis: A link between biliary intestinal metaplasia and mucin-producing cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 1999; Vol. 29: p.1453–1462.
56. Yoon JH, Higuchi H, Werneburg NW, et al. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epidermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line. *Gastroenterology*. 2002; Vol.122: p.985–993.

57. Yoon JH, Canbay AE, Werneburg NW, et al. Oxysterols induce cyclooxygenase-2 expression in cholangiocytes: implications for biliary tract carcinogenesis. *Hepatology*. 2004; Vol.39: p. 732–738.
58. Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced disease: insights from the biliary system. *Clin Lipidol*. 2012; Vol. 7: p. 537–548.
59. Nachtergaele S, Mydock LK, Krishnan K, et al. Oxysterols are allosteric activators of the oncoprotein Smoothened. *Nat Chem Biol*. 2012; Vol. 8: p. 211–220.
60. Fingas CD, Bronk SF, Werneburg NW, et al. Myofibroblast-derived PDGF-BB promotes Hedgehog survival signaling in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology*. 2011; Vol. 54: p. 2076–2088.
61. Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; Vol. 28: p.266–272.
62. McKay SC, Unger K, Pericleous S, et al. Array comparative genomic hybridization identifies novel potential therapeutic targets in cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2011; Vol.13: p.309–319.
63. Koo SH, Ihm CH, Kwon KC, et al. Genetic alterations in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001; Vol.130: p.22–28.
64. Uhm KO, Park YN, Lee JY, et al. Chromosomal imbalances in Korean intrahepatic cholangiocarcinoma by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; Vol.157: p.37–41.
65. Lee JY, Park YN, Uhm KO, et al. Genetic alterations in intrahepatic cholangiocarcinoma as revealed by degenerate oligonucleotide primed PCR-comparative genomic hybridization. *J Korean Med Sci*. 2004; Vol.19: p.682–687.
66. Wong N, Li L, Tsang K, Lai PB, et al. Frequent loss of chromosome 3p and hypermethylation of RASSF1A in cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2002; Vol.37: p. 633–639.
67. Homayounfar K, Gunawan B, Cameron S, et al. Pattern of chromosomal aberrations in primary liver cancers identified by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol*. 2009; Vol.40: p. 834–842.
68. Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, et al. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet*. 2012; Vol. 44: p.690–693.
69. Xu RF, Sun JP, Zhang SR, et al. KRAS and PIK3CA but not BRAF genes are frequently mutated in Chinese cholangiocarcinoma patients. *Biomed Pharmacother*. 2011; Vol.65: p.22–26.
70. Ohashi K, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Ki-ras mutations and p53 protein expressions in intrahepatic cholangiocarcinomas: relation to gross tumor morphology. *Gastroenterology*. 1995; Vol.109: p.1612–1617.
71. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology*. 2012; Vol.142: p.1021–1031.
72. Tada M, Omata M, Ohto M. High incidence of ras gene mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. 1992; Vol.69: p.1115–1118.
73. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, et al. p53 Mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver Int*. 2005; Vol.25: p.704–716.
74. Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012; Vol.43: p.1552–1558.
75. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist*. 2012; Vol.17: p.72–79.
76. Wang P, Dong Q, Zhang C, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene*. 2012.
77. Reitman ZJ, Parsons DW, Yan H. IDH1 and IDH2: not your typical oncogenes. *Cancer Cell*. 2010; Vol. 17: p. 215–216.
78. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*. 2013; Vol.340: p.626–630.

79. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science*. 2013; Vol.340: p.622–626.
80. Oishi N, Kumar MR, Roessler S, et al. Transcriptomic profiling reveals hepatic stem-like gene signatures and interplay of miR-200c and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2012; Vol.56: p.1792–1803.
81. Chen L, Yan HX, Yang W, et al. The role of microRNA expression pattern in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2009; Vol. 50: p. 358–369.
82. Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer discovery*. 2013; Vol.3: p.636–647.
83. Yamanaka S, Olaru AV, An F, et al. MicroRNA-21 inhibits Serpini1, a gene with novel tumour suppressive effects in gastric cancer. *Dig Liver Dis*. 2012; Vol.44: p.589–596.
84. Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology*. 2006; Vol.130: p.2113–2129.
85. Hofmann JJ, Zovein AC, Koh H, et al. Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome. *Development*. 2010; Vol.137: p.4061–4072.
86. Zender S, Nicleleit I, Wuestefeld T, et al. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell*. 2013; Vol.23: p.784–795.
87. Jinawath A, Akiyama Y, Sripa B, Yuasa Y. Dual blockade of the Hedgehog and ERK1/2 pathways coordinately decreases proliferation and survival of cholangiocarcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; Vol.133: p.271–278.
88. El Khatib M, Kalnytska A, Palagani V, et al. Inhibition of hedgehog signaling attenuates carcinogenesis in vitro and increases necrosis of cholangiocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013; Vol.57: p.1035–1045.
89. Sirica AE, Nathanson MH, Gores GJ, Larusso NF. Pathobiology of biliary epithelia and cholangiocarcinoma: proceedings of the Henry M and Lillian Stratton Basic Research Single-Topic Conference. *Hepatology*. 2008; Vol.48: p. 2040–2046.
90. Tanaka S, Sugimachi K, Kameyama T, et al. WISP1v, a member of the CCN family, is associated with invasive cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2003; Vol.37: p.1122–1129.
91. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013; Vol.501: p.346–354.
92. Sirica AE. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; Vol. 9: p.44–54.
93. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; Vol.6: p.392–401.
94. Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology*. 2010; Vol.51: p.1438–1444.
95. Okabe H, Beppu T, Hayashi H, et al. Hepatic stellate cells may relate to progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009; Vol.16: p.2555–2564.
96. Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell*. 2011; Vol.19: p.257–272.
97. Li T, Li D, Cheng L, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by hepatitis C virus core protein in cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010; Vol. 17: p.1937–1944.
98. Sato Y, Harada K, Itatsu K, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor- β 1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol*. 2010; Vol.177: p.141–152.
99. Korita PV, Wakai T, Ajioka Y, et al. Aberrant expression of vimentin correlates with dedifferentiation and poor prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Anticancer Res*. 2010; Vol.30: p.2279–2285.
100. Cadamuro M, Nardo G, Indraccolo S, et al. Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2013.

101. Fingas CD, Mertens JC, Razumilava N, et al. Targeting PDGFR-beta in Cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2012; Vol.32: p. 400–409.
102. Utispan K, Thuwajit P, Abiko Y, et al. Gene expression profiling of cholangiocarcinoma-derived fibroblast reveals alterations related to tumor progression and indicates periostin as a poor prognostic marker. *Mol Cancer.* 2010; Vol.9: p.13.
103. Baril P, Gangeswaran R, Mahon PC, et al. Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the beta4 integrin and the PI3k pathway. *Oncogene.* 2007; Vol.26: p.2082–2094.
104. Menakongka A, Suthiphongchai T. Involvement of PI3K and ERK1/2 pathways in hepatocyte growth factor-induced cholangiocarcinoma cell invasion. *World J Gastroenterol.* 2010; Vol.16: p.713–722.
105. Ohira S, Sasaki M, Harada K, et al. Possible regulation of migration of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by interaction of CXCR4 expressed in carcinoma cells with tumor necrosis factor-alpha and stromal-derived factor-1 released in stroma. *Am J Pathol.* 2006; Vol.168: p.1155–1168.
106. Leelawat K, Leelawat S, Narong S, Hongeng S. Roles of the MEK1/2 and AKT pathways in CXCL12/CXCR4 induced cholangiocarcinoma cell invasion. *World J Gastroenterol.* 2007; Vol.13: p.1561–1568.
107. Terada T, Okada Y, Nakanuma Y. Expression of immunoreactive matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in human normal livers and primary liver tumors. *Hepatology.* 1996; Vol. 23: p. 1341–1344.
108. Prakobwong S, Yongvanit P, Hiraku Y, et al. Involvement of MMP-9 in peribiliary fibrosis and cholangiocarcinogenesis via Rac1-dependent DNA damage in a hamster model. *Int J Cancer.* 2010; Vol.127: p.2576–2587.
109. Cohen SJ, Alpaugh RK, Palazzo I, et al. Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2008; Vol.37: p.154–158.
110. Mertens JC, Fingas CD, Christensen JD, et al. Therapeutic effects of deleting cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma. *Cancer Res.* 2013; Vol. 73: p. 897–907.
111. Ko KS, Peng J, Yang H. Animal models of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; Vol.29: p.312–318.
112. Fava G, Marucci L, Glaser S, et al. gamma-Aminobutyric acid inhibits cholangiocarcinoma growth by cyclic AMP-dependent regulation of the protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Cancer Res.* 2005; Vol.65: p.11437–11446.
113. Pawar P, Ma L, Byon CH, et al. Molecular mechanisms of tamoxifen therapy for cholangiocarcinoma: role of calmodulin. *Clin Cancer Res.* 2009; Vol.15: p. 1288–1296.
114. Tang T, Zheng JW, Chen B, et al. Effects of targeting magnetic drug nanoparticles on human cholangiocarcinoma xenografts in nude mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007; Vol.6: p. 303–307.
115. Zhang J, Han C, Wu T. MicroRNA-26a promotes cholangiocarcinoma growth by activating beta-catenin. *Gastroenterology.* 2012; Vol.143: p.246–526.
116. Olaru AV, Ghiaur G, Yamanaka S, et al. MicroRNA down-regulated in human cholangiocarcinoma control cell cycle through multiple targets involved in the G1/S checkpoint. *Hepatology.* 2011; Vol. 54: p.2089–2098.
117. Zhang K, Chen D, Wang X, et al. RNA Interference Targeting Slug Increases Cholangiocarcinoma Cell Sensitivity to Cisplatin via Upregulating PUMA. *Int J Mol Sci.* 2011; Vol.12: p.385–400.
118. Obchoei S, Weakley SM, Wongkham S, et al. Cyclophilin A enhances cell proliferation and tumor growth of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Mol Cancer.* 2011; Vol.10: p.102.
119. Hou YJ, Dong LW, Tan YX, et al. Inhibition of active autophagy induces apoptosis and increases chemosensitivity in cholangiocarcinoma. *Lab Invest.* 2011; Vol. 91: p.1146–1157.
120. Xu X, Kobayashi S, Qiao W, et al. Induction of intrahepatic cholangiocellular carcinoma by liver-specific disruption of Smad4 and Pten in mice. *J Clin Invest.* 2006; Vol.116: p.1843–1152.
121. Farazi PA, Zeisberg M, Glickman J, et al. Chronic bile duct injury associated with fibrotic matrix microenvironment provokes cholangiocarcinoma in

- p53-deficient mice. *Cancer Res.* 2006; Vol. 66: p. 6622–6627.
122. Song H, Mak KK, Topol L, et al. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; Vol.107: p.1431–1436.
 123. Lee KP, Lee JH, Kim TS, et al. The Hippo-Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; Vol.107: p.8248–8253.
 124. O'Dell MR, Huang JL, Whitney-Miller CL, et al. Kras(G12D) and p53 mutation cause primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res.* 2012; Vol.72: p.1557–1567.
 125. Sirica AE, Zhang Z, Lai GH, et al. A novel “patient-like” model of cholangiocarcinoma progression based on bile duct inoculation of tumorigenic rat cholangiocyte cell lines. *Hepatology.* 2008; Vol. 47: p.1178–1190.
 126. Campbell DJ, Dumur CI, Lamour NF, et al. Novel organotypic culture model of cholangiocarcinoma progression. *Hepatol Res.* 2012; Vol.42: p.1119–1130.
 127. Fava G, Alpini G, Rychlicki C, et al. Leptin enhances cholangiocarcinoma cell growth. *Cancer Res.* 2008; Vol.68: p.6752–6761.
 128. Yang H, Li TW, Peng J, et al. A mouse model of cholestasis-associated cholangiocarcinoma and transcription factors involved in progression. *Gastroenterology.* 2011; Vol.141: p.378–388.
 129. Plengsuriyakarn T, Eursitthichai V, Labunruang N, et al. Ultrasonography as a tool for monitoring the development and progression of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*/dimethylnitrosamine-induced hamsters. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; Vol.13: p.87–90.
 130. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; Vol. 10: p.288–291.
 131. Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009; Vol.50: p.791–798.
 132. Vilgrain V. Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. *HPB (Oxford)* 2008; Vol. 10: p.106–109.
 133. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology.* 2008; Vol.48: p.308–321.
 134. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19–9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; Vol. 95: p. 204–207.
 135. Sapisochin G, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in patients undergoing transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2011; Vol.17: p.934–942.
 136. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008; Vol.248: p.84–96.
 137. Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol.* 2009; Vol. 16: p.3048–3056.
 138. Li YY, Li H, Lv P, et al. Prognostic value of cirrhosis for intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical treatment. *J Gastrointest Surg.* 2011; Vol.15: p.608–613.
 139. Fabris L, Cadamuro M, Moserle L, et al. Nuclear expression of S100A4 calcium-binding protein increases cholangiocarcinoma invasiveness and metastasization. *Hepatology.* 2011; Vol.54: p.890–899.
 140. Kuhlmann JB, Blum HE. Locoregional therapy for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; Vol.29: p.324–328.
 141. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Investigators ABCT. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010; Vol.362: p.1273–1281.
 142. Yamashita Y, Takahashi M, Kanazawa S, et al. Hilar cholangiocarcinoma. An evaluation of subtypes with CT and angiography. *Acta Radiol.* 1992; Vol.33: p.351–355.
 143. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of

- hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)* 2011; Vol.13: p.356–360.
144. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology*.2006; Vol.131: p.1064–1072.
 145. Barr Fritcher EG, Kipp BR, Voss JS, et al. Primary sclerosing cholangitis patients with serial polysomy fluorescence in situ hybridization results are at increased risk of cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol*.2011; Vol.106:2023–2028.
 146. Barr Fritcher EG, Voss JS, Jenkins SM, et al. Primary sclerosing cholangitis with equivocal cytology: Fluorescence in situ hybridization and serum CA 19–9 predict risk of malignancy. *Cancer Cytopathol*.2013.
 147. Nagorney DM, Kendrick ML. Hepatic resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Adv Surg*.2006; Vol.40: p.159–171.
 148. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*.2012; Vol.143: p.88–98.
 149. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg*. 2011; Vol.146: p.683–689.
 150. Geynisman DM, Catenacci DV. Toward personalized treatment of advanced biliary tract cancers. *Discov Med*. 2012; Vol.14: p.41–57.



Реклама

✓ Клинически доказанная эффективность

-  гормонозависимого рака предстательной железы
-  остеолитических, остеобластических и смешанных костных метастазов
-  вторичного остеопороза
-  кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

✓ Минимальное число побочных эффектов

✓ Высокое качество жизни пациентов

Бусерелин-лонг ФС, РУ: ЛСП-003576/10; Октреотид-лонг ФС (10 мг, 20 мг, 30 мг), РУ: ЛСП-003580/10; Резокластин ФС (5 мг и 4 мг), РУ: ЛСП-003578/10

ЗАО «Ф-СИНТЕЗ», Россия, 143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее,
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80, e-mail: info@f-sintez.ru, www: f-sintez.ru


Ф-СИНТЕЗ

Периоперационная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого: проблемы и пути решения

Perioperative chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma: problems and solutions

Цитирование: Sakaeva D.D. Perioperative chemotherapy for non-small-cell lung carcinoma: problems and solutions. Malignant Tumours 2015; 3:18-23

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-18-23

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности, обусловленной онкологическими заболеваниями по всему миру. Частота летальных исходов вследствие РЛ сопоставима с совокупной частотой случаев смерти от опухолей предстательной железы, толстой кишки и поджелудочной железы [10]. Около 85% этих опухолей являются немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Хотя операция рассматривается как оптимальное лечение, только в 25–30% случаев опухоли потенциально резектабельны. 5-летняя выживаемость после оперативного вмешательства для патологической Ia стадии НМРЛ составляет до 73%, и 25% для патологической IIIa стадии [3]. Только 31% — 40% пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной химиотерапии (АХТ), получают это лечение [5].

Summary

Lung cancer (LC) is the most frequent malignant tumor and leading cause of death among oncological diseases worldwide. Mortality due to lung cancer is comparable with cumulative mortality due to prostate, colon and pancreatic cancer [10]. About 85% cases of LC are non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). Although the operation is considered as the optimal treatment, only 25–30% cases of these tumors are potentially resectable. Five-year survival after surgical treatment for stage IA of NSCLC is 73% and for stage IIIA — is 25% [3]. Only 31–40% of patients who need adjuvant treatment receive it [5].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

немелкоклеточный рак легкого, адъювантная химиотерапия, неоадъювантная химиотерапия

KEY WORDS

non-small cell lung cancer, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сакаева Дина Дамировна — д.м.н., заместитель главного врача по химиотерапии, ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Sakaeva Dina Damirovna — Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Physician in chemotherapy in Republican Clinical Oncological Health Center of Republic of Bashkortostan Ministry of Health, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НМРЛ

Результаты недавнего крупного рандомизированного исследования АХТ демонстрируют от 4 до 5% улучшения выживаемости в течение 5 лет [3]. LACE анализ и обновленный MRC-IGR мета-анализ подтвердили плюсы АХТ в случае резектабельного НМРЛ, за исключением больных с Ia стадией. Терапия проводится платиносодержащим дуэтом. Для решения вопроса, какой из препаратов платины более эффективен в лечении распространенных форм НМРЛ — цисплатин или карбоплатин, был выполнен метатанализ CISCA. Анализ было подвергнуто 2968 пациентов из 9 исследований [2]. В исследовании CISCA объективный ответ после проведения цисплатин базовой терапии составил 33% против 26% при использовании карбоплатина ($p < 0,001$), медиана выживаемости при этом составила 9,1 мес против 8,4 месяцев соответственно ($p = 0,101$). В этом исследовании не выявлено значимого увеличения выживаемости после использования цисплатина (HR 1,07; $p = 0,10$). Однако при проведении химиотерапии цисплатином больным с неплоскоклеточными формами РЛ (HR, 1.12; $p = 0,026$) и при его комбинации с химиопрепаратами «третьей генерации» (HR, 1,11; $p = 0,026$) выявлено достоверное преимущество в сравнении с карбоплатин базовой терапией. Таким образом, в АХТ НМРЛ предпочтительнее использовать цисплатин, при наличии противопоказаний у пациента — карбоплатин.

Адювантная терапия НМРЛ в идеале должна начинаться в течение 2 месяцев после операции, поскольку более длительный интервал связан со снижением эффективности. На основании данных трех рандомизированных исследований показано, что винорельбин является наиболее надежным агентом в качестве адьюванта в сочетании с цисплатином [16]. Другие цитотоксические препараты третьего поколения, такие как таксаны, гемцитабин и пеметрексед, показали благоприятное влияние в сочетании с цисплатином в адьювантном режиме по результатам исследований II фазы [3]. К сожалению, эффективность этих адьювантных схем не сравнивалась в рандомизированных исследованиях с комбинацией винорельбина и цисплатина.

В рандомизированных программах показано, что проведение адьювантной платиносодержащей химиотерапии после операции улучшает результаты лечения Ib- IIIa стадий НМРЛ. Представленное в 2010 г. популяционное исследование [4] подтвердило эти данные: увеличение пропорции пациентов, получающих адьювантную ХТ, с 7%

в 2001–2003 гг. до 31% в 2004–2006 гг. привело к росту 4-летней выживаемости с 52,5% до 56,1% ($p = 0,007$).

АДЬЮВАНТНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Понимание биологии РЛ может быть использовано для разработки новых подходов к адьювантной терапии. Так, препараты, одобренные при метастатическом процессе, ингибиторы тирозин-киназы (ИТК) EGFR, такие как эрлотиниб или gefitinib и моноклональные антитела (бевацизумаб), в настоящее время используются для проведения адьювантной терапии. Влияние 2-летнего лечения адьювантным gefitinibом (250 мг/сут) по сравнению с плацебо было изучено в исследовании BR.19, включавшем 503 пациента с IB-IIIa стадиями НМРЛ [3]. Среди пациентов, включенных в исследование, 49% имели IB стадию заболевания, 38% II стадию и 13% III стадию. Чаще встречалась аденокарцинома (59%), 17% больных получали АХТ. После периода наблюдения в течение 4,7 лет безрецидивная выживаемость составила 4,2 лет для gefitinibа, а в группе плацебо еще не достигнута, HR = 1,22 (95% ДИ: 0.93–1.61, $p = 0,15$). Наличие EGFR мутаций не предсказывало лучшей безрецидивной выживаемости с gefitinibом. Продолжается рандомизированное двойное слепое исследование Radiant по изучению влияния адьювантного эрлотиниба (150 мг/сут) у пациентов с иммуногистохимическими EGFR-позитивными опухолями.

Бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели в течение 1 года) при трех различных режимах ХТ с включением цисплатины в настоящее время проходит испытания в адьювантной терапии (ECOG 1505). Промежуточные результаты показали существенное увеличение проявлений 3/4 степени токсичности при назначении бевацизумаба (с 68,5% в контрольной группе до 83,4%, $P < 0,001$), которые в основном проявлялись гипертонзией, протеинурией и болями в животе [3]. Набор в исследование завершен в 2013 году.

Пероральный антиангиогенный препарат пазопаниб был оценен при неоадьювантном назначении [3]. Размер опухоли после средней длительности лечения 16 дней был уменьшен у 86% пациентов! Продолжаются рандомизированные исследования II/III фазы по изучению эффективности адьювантного пазопаниба по сравнению с плацебо у больных с I стадией НМРЛ (исследование IFCT 0703, NCT00775307).

В рандомизированных исследованиях (NCT00480025, NCT00475098) в адъювантных режимах изучаются нехимиотерапевтические подходы, включающие MAGE-A3, антиген-специфические агенты и низкомолекулярный тинзапарин.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Канадские онкологи доказали, что АХТ у возрастных пациентов с НМРЛ достоверно увеличивает выживаемость и хорошо переносится [1]. Ретроспективный анализ, проведённый в исследовании Группы по клиническим испытаниям Канадского национального онкологического института, и мета-анализ в исследовании «Оценка адъювантной химиотерапии рака лёгкого цисплатином» показали благоприятный эффект АХТ у пожилых больных. Однако в этих клинических исследованиях пожилые лица были представлены недостаточно полно, что вызывает сомнения в воспроизводимости результатов в клинической практике. Используя раковый регистр Онтарио, авторы выявили 6304 больных с НМРЛ, которым была выполнена его резекция в 2001–2006 гг. Данные регистра были перенесены в электронные карты лечения больных. Эффективность химиотерапии сравнивали по возрастным категориям: <70 лет, 70–74 лет, 75–79 лет и 80 лет. Результат лечения оценивали путём сравнения результатов лечения пациентов, которым диагноз был установлен в 2004–2006 гг., с результатами у пациентов, которым диагноз был поставлен в 2001–2003 гг. Частоту госпитализации в течение 6–24 нед после операции расценивали как критерий токсичности химиотерапии, 2763 из 6304 прооперированных больных (43,8%) были пожилыми (70 лет). Частота применения АХТ у этих больных возросла с 3,3% (2001–2003 гг.) до 16,2% (2004–2006 гг.). Среди наблюдавшихся пожилых больных 70% получали цисплатин и 28%-терапию, включающую цисплатин. Необходимость коррекции дозы или замены препарата в различных возрастных группах возникала одинаково часто. Частота госпитализации в период 6–24 нед после резекции лёгкого в возрастных группах была примерно одинаковой: 28,0% у больных в возрасте <70 лет; 27,8% у больных в возрасте 70 лет ($p=0,54$). 4-летняя выживаемость достоверно повысилась: 47,1% у пациентов, которым диагноз был постав-

лен в 2001–2003 гг., и 49,9% у больных, которым диагноз был поставлен в 2004–2006 гг. ($p=0,01$). Выживаемость возросла во всех подгруппах, за исключением больных 80 лет.

Частота проведения АХТ у пациентов с НМРЛ в возрасте 70 лет увеличилась после появления сообщения о результатах экспериментального применения данного метода лечения, но продолжала оставаться ниже, чем среди больных в возрасте <70 лет. Широкое применение АХТ вызвало достоверное увеличение выживаемости пожилых пациентов, при этом переносимость этой терапии аналогична таковой у более молодых лиц [1].

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

При анализе эффективности неоадъювантной терапии (НАХТ) используются мета-анализы исследований на основе отвлеченных или объединенных данных. В 2006 году Бардет и др. [6] включили 7 из 12 приемлемых рандомизированных исследований (пять других исследований были исключены из анализа в связи с недостаточностью данных). В общей сложности было включено 988 пациентов, и авторы обнаружили, что предоперационная ХТ улучшила выживаемость с коэффициентом в 0,82 (95% ДИ: 0,69–0,97, $p=0,02$). Этот мета-анализ был впоследствии обновлен с включением исследования MRC LU22/NValT 2/EORTC08012. При общем количестве 1507 пациентов, был получен коэффициент выживаемости 0,88 (95% ДИ: 0,76–1,01, $p=0,07$), что эквивалентно абсолютному повышению выживаемости на 5% в течение 5 лет [8]. Более поздний анализ на основе 13 рандомизированных исследований, включивших 3224 пациентов, обнаружил преимущество НАХТ на основе платины ($HR=0,84$, 95% ДИ: 0,77–0,92, $p=0,0001$) [13]. Не было выявлено различий, когда эффект НАХТ был проанализирован в подгруппе пациентов с III стадией болезни, но эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку четыре из этих исследований были опубликованы в Китае, и были использованы очень разнородные режимы ХТ.

Исследование III фазы, известное как CHEST, производило набор пациентов, ранее не получавших химиотерапию и лучевую терапию, со стадиями IB, II, и T3N1 стадии IIIA НМРЛ. Пациенты со стадией заболевания N2 в набор не включались [12]. Исследователи планировали включить 712 пациентов, но исследование было закрыто преждевременно, когда было набрано всего 270 пациентов, после

того, как три рандомизированных контролируемых исследования по постоперационной АХТ объявили об улучшении общей выживаемости для пациентов со стадиями заболевания IB, II и/или IIIA НМРЛ, и исследователи CHEST пришли к выводу, что было бы неэтично продолжать исследование с группой пациентов, подвергающихся только хирургическому лечению.

Исследование CHEST — с выполненным набором 38% от планируемого объема — показало ответ на химиотерапию 35,4%. Была продемонстрирована существенная польза от НАХТ в отношении БРВ. Общая выживаемость также была выше в группе химиотерапии. Исследователи задокументировали абсолютное трехлетнее улучшение в БРВ на 5,1% в группе «химиотерапия плюс операция» и улучшение на 7,8% в 3-летней ОВ[12].

Отдаленные результаты французского рандомизированного исследования по оценке роли НАХТ при первично операбельном НМРЛ представлены в 2010 г. [14]. 355 пациентов были рандомизированы на группу предоперационной ХТ (2 курса митомин С 6 мг/м² день 1, ифосфамид 1,5 г/м² 1–3 дни и цисплатин 30 мг/м² 1–3 дни, больным с ответом дополнительно проводили 2 аналогичных послеоперационных курса) и группу только хирургического лечения. Медиана наблюдения составила 13,8 года, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) достигла 29,4% и 20,8% соответственно ($p=0,12$ при однофакторном анализе). Многовариантный анализ показал, что ХТ являлась независимым фактором ($HR=0,78$; 95% ДИ=0,61–0,99; $p=0,038$), который наряду с возрастом, индексами Т и N коррелировал с ОВ. Авторы делают вывод о длительном выигрыше в общей выживаемости в результате проведения НАХТ.

Только одно многоцентровое открытое рандомизированное исследование (IFCT 0002) сравнило две стратегии химиотерапии (PRE против PERI), и два режима химиотерапии (гемцитабин-цисплатин [GP] по сравнению с паклитакселом карбоплатином [TC]). НАХТ группа получала два предоперационных цикла, а затем два дополнительных предоперационных цикла, в то время как группа PERI перенесла два предоперационных цикла и затем два послеоперационных цикла, 3-й и 4-й циклы были проведены только для пациентов с ответом в обоих случаях. В общей сложности 528 пациентов были рандомизированы, 267 из которых были назначены в PRE группу и 261 в группу PERI. Трехлетняя ОВ не отличалась между двумя группами (67,4% и 67,7% соответственно, отношение рисков (ОР)=1,01 [0,79–1,30], $p=0,92$), также

как и не отличались 3-летняя БРВ, частота ответа, токсичность или послеоперационная летальность. Патологический полный ответ наблюдался у 22 (8,2%) и 16 пациентов (6,1%), соответственно. Хотя качество жизни существенно не отличалось, соблюдение химиотерапии было значительно выше в PRE группе. Доля ответивших, получавших циклы 3 и 4, была значительно выше в PRE группе (90,4% против 75,2%, $p=0,001$). Не было никакой разницы между режимами GP и TS в показателях 3-летней выживаемости (ОВ=0,97 [95% доверительный интервал (ДИ):0,76–1,25], $p=0,80$) или ответа. Тем не менее профили токсичности схем различались. Данное исследование не смогло продемонстрировать каких-либо различий в выживаемости между пациентами, получающих предоперационную и периоперационную химиотерапию на ранней стадии НМРЛ. Увеличение от двух до четырех предоперационных циклов химиотерапии не повышало частоту патологического ответа[15].

Рандомизированное исследование третьей фазы сравнивало две различные стратегии, которые объединяли «периоперационную ХТ плюс хирургию» (группы НАХТ и АХТ) и группу «только операция». 624 пациента со стадиями Ia (размер опухоли > 2 см), IB, II или IIIA (T3N1M0) случайным образом разделили на три группы, в одной из которых выполнялась только операция (212 пациентов), другой назначали три цикла предоперационной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина и последующей операцией (201 пациент), третьей группе проводилась операция с последующими тремя циклами АХТ паклитаксел + карбоплатин (211 больных). Основным показателем эффективности лечения была безрецидивная выживаемость (БРВ). В группе НАХТ запланированные циклы начали проводить у 97% больных, частота ответа по данным КТ составила 53,3%. В группе АХТ запланированные циклы начали проводить у 66,2% пациентов. 94% больных были прооперированы; методика операции и послеоперационная летальность во всех трех группах не различались. В группе НАХТ наблюдалась незначительная тенденция к увеличению БРВ по сравнению с группой только хирургического лечения (5-летняя БРВ составила 38,3 против 34,1%, отношение рисков прогрессирования или смерти — 0,92; $p=0,176$). 5-летняя БРВ в группе АХТ составила 36,6 против 34,1% в группе только хирургического лечения (отношение рисков 0,96; $p=0,74$).

Таким образом, НАХТ или АХТ не приводили к статистически значимому увеличению БРВ

у больных с ранними стадиями НМРЛ. В данном исследовании, в котором решение о лечении принималось до операции, предоперационную химиотерапию по сравнению с адъювантной смогли получить большее количество больных.

Некоторые опасения высказывались относительно безопасности пневмонэктомии после НАХТ. В мета-анализе 27 исследований 30-дневные и 90-дневные показатели периоперационной смертности составляли 7% и 12% соответственно. Среди 15 исследований, приводящих данные по 30-дневной смертности, кумулятивная смертность была 11% и 5% при правой и левой пневмонэктомии соответственно. Следует подчеркнуть, что некоторые исследования оценивали стратегии предоперационной химиорадиотерапии, приводящие к очень высокой смертности. В многоцентровом ретроспективном исследовании среди 228 пациентов, получавших НАХТ, 90-дневная смертность составляла 10,3% (12 из 117) при правой пневмонэктомии и 8,2% (9 из 111) при левой пневмонэктомии ($P=0,65$). Это подчеркивает, что пневмонэктомия не является противопоказанием после ХТ, даже относительно оперативного вмешательства на правом легком.

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

Термин «предиктивный» происходит от английского слова «predictive» (предсказывающий) и отражает, скорее, вероятность ответа опухоли на лечение. С целью выявления подгрупп пациентов, для которых адъювантная терапия была бы особенно благоприятна, изучается ряд биомаркеров. Пути репарации ДНК были широко проанализированы как механизмы резистентности к ХТ. В эпоху высокопроизводительных технологий в системной биологии, один маркер может представлять ограниченную ценность. Наибольшей воспроизводимостью отличаются работы, посвященные роли дефектов гена BRCA1 в детерминации ответа на терапию платиносодержащими соединениями. Ген BRCA1 кодирует фермент репарации ДНК. BRCA1-дефицитные клетки демонстрируют неспособность эффективно удалять сшивки ДНК, индуцированные препаратами платины. Избыток мишени для фторпиримидинов — фермента тимидилат-синтазы (TS) — приводит к тому, что переносимые дозы препарата не могут «насытить» этот фермент и оказываются заведомо неэффективными. Высокая экспрессия DPD ассоциирована с повышенным внутриопухолевым распадом 5-фтору-

рацила, что также может негативно сказываться на результатах лечения [9].

Прогностическое и предиктивное значение мутации KRAS при раннем НМРЛ оценили по материалам рандомизированного исследования CALGB, целью которого было сравнение адъювантной терапии карбоплатином/паклитакселом (CP) и наблюдение у больных с IB стадией заболевания (основные результаты исследования представлены ранее). Дополнительно изучили образцы опухолей на наличие мутаций KRAS (12-й, 13-й и 61-й кодоны), которые были выявлены у 25% (35/139) больных группы CP и у 28% (36/128) больных группы наблюдения [7]. Показано, что мутантный тип KRAS был ассоциирован с аденокарциномами против неаденокарцином (41% против 11%, $p<0,0001$) и опухолями ≥ 4 см против < 4 см (32% и 18%, $p=0,0144$). В подгруппе АХТ у пациентов с опухолями ≥ 4 см 5-летняя общая выживаемость при «диком» типе KRAS была в 2 раза выше, чем при мутантном (73% и 38%, $HR=2,3$; $p=0,011$), тогда как в группе наблюдения эти показатели существенно не различались (66% и 61%, $HR=1,4$; $p=0,366$). Таким образом, мутантный KRAS позволяет идентифицировать субпопуляцию больных (особенно с опухолями ≥ 4 см), которые имеют худший прогноз и меньшую эффективность АХТ.

ВЫВОДЫ

1. Данные, подтверждающие применение адъювантной ХТ более окончательны и надежны, чем данные по неоадъювантной ХТ, хотя эффективность может быть сопоставима.
2. ХТ на основе платины является стандартной для пациентов с радикально резецированной стадией II и IIIa.
3. ХТ на основе платины не является обязательной для пациентов с IB стадией (с опухолями, размеры которых превосходят 4 см) и не рекомендуется для пациентов со стадией Ia.
4. В настоящее время ни один из таргетных препаратов, утвержденных для терапии распространенного процесса, не может быть предложен для периоперационного периода вне клинических испытаний, даже для молекулярно отобранных пациентов.
5. Ни один из биомаркеров НМРЛ не подходит для массового использования, их применение должно быть ограничено клиническими испытаниями.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1813–21. Epub 2012 Apr 23.
2. Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L. et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.*— 2006.— Vol.24.— P. 366s.
3. Besse B., Le Chevalier T. Developments in the treatment of early NSCLC: when to use chemotherapy//*Annals of Oncology.*—2012—23 –V 23(10).— p.52–59.
4. Booth C. M., Shepherd F. A., Peng Y. et al. Adoption of adjuvant chemotherapy for non'small cell lung cancer: a population based outcomes study // *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol.28(15s): part I, abstract 7018.
5. Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007 // *Int. J. Cancer.*— 2009.— Vol.126.— P. 1454–1466.
6. Burdett S, Stewart La, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:611–621.
7. Capeletti M., Wang X. F., Gu L. et al. Impact of KRAS mutation on adjuvant carboplatin/paclitaxel in surgically resected stage IB NSCLC: CALGB9633 // *Proc. ASCO.*— 2010, *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol.28(15s): part I, abstract 7008.
8. Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/ EORTC08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*2007;369:1929–1937.
9. Imyanitov E. N., Moiseyenko V. M. Molecular_based choice of cancer therapy: realities and expectations // *Clin. Chim.Acta.*— 2007 (Apr).— Vol.379(1–2).— P. 1–13.
10. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global cancer statistics // *J. CA Cancer Clin.*— 2011.— Vol.61.— P. 69–90.
11. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172–178.
12. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small cell lung cancer [published online ahead of print November 28, 2011]. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172–178.
13. Song Wa, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5:510–516.
14. Westeel V., Milleron B. J., Quoix E. A. et al. Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer // *Proc. ASCO.*— 2010, *J. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol.28(15s): part I, abstract 7003.
15. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavole A, Braun D, Laporte S, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer.* 2013;49(12):2654–2664.
16. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol.352.— P. 2589–2597.
17. Zojwalla N. J., Raftopoulos H., Gralla R. Are cisplatin and carboplatin equivalent in the treatment of non-small cell lung carcinoma (NSCLC)? Results of a comprehensive review of randomized studies in over 2300 patients // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol.22.— 633s.

МУФАЗАЛОВ Ф. Ф., ШАРИПОВА Н. С.
MUFAZALOV F. F., SHARIPOVA N. S.

Современное состояние проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы и клинический случай длительного успешного лечения сорафенибом

Current status of differentiated radioactive iodine-resistant thyroid cancer: case report of successful long-term treatment with sorafenib

Цитирование: Mufazalov F.F., Sharipova N.S. Current status of differentiated radioactive iodine-resistant thyroid cancer: case report of successful long-term treatment with sorafenib. Malignant Tumours 2015; 3:24-32

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-24-32

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным эндокринным злокачественным новообразованием. За последнее десятилетие заболеваемость РЩЖ в мире и в Российской Федерации (РФ) неуклонно растет [1, 2]. Так, в Соединенных Штатах Америки отмечается ежегодный прирост выявленных случаев РЩЖ на 6,4%, с частотой прироста смертности в среднем на 0,9% [3]. В РФ в период с 2003–2013 гг. численность контингента больных РЩЖ возрастает из года в год в среднем на 5,4%. В 2013 г. в РФ выявлено 9624 новых случаев РЩЖ, численность контингента больных на 100 000 населения составила 93,2 [1]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) составляет более 90% всех типов РЩЖ [4].

Summary

Thyroid cancer is one of the most widespread malignant endocrine tumors. Morbidity is constantly increasing in the world and in Russian Federation during last decade [1, 2]. So, in the United States marked annual increase of diagnosed cases of thyroid cancer by 6.4% with increasing of mortality by 0.9% [3]. In Russian Federation marked annual increase of diagnosed cases by 5.4% in 2003–2013. In 2013 in Russian Federation diagnosed 9624 new cases of thyroid cancer with morbidity 93.2 on 100 000 citizens [1]. Differentiated thyroid cancer is more than 90% of all cases of thyroid cancer [4].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду, сорафениб, левватиниб

KEY WORDS

radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancer, sorafenib, lenvatinib

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Муфазалов Фагим Фанисович – д.м.н., профессор, заместитель главного врача ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ

CONTACT INFORMATION

Mufazalov Fagim Fanisovich – GBUZ “Republican clinical oncological health center (RCOHC)” Bashkortostan Republic Ministry of Healthcare, doctor of medical

республики Башкортостан по радиологии, главный радиолог МЗ Республики Башкортостан, e-mail: prffm@mail.ru

Шарипова Наиля Саматовна – врач-радиотерапевт, отделение радиологии № 2 ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, e-mail: sh-nailya27@mail.ru

sciences, professor, RCONC deputy chief physician, chief radiologist Bashkortostan Republic Ministry of Healthcare; e-mail: prffm@mail.ru

Sharipova Nailya Samatovna – MD, radiologist of Department of Radiology No. 2 in GBUZ “Republican clinical oncological health center (RCONC)” Bashkortostan Republic Ministry of Healthcare; e-mail: sh-nailya27@mail.ru

Современное лечение ДРЩЖ включает в себя тотальное или субтотальное удаление щитовидной железы с последующим подавлением тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью левотироксина [5]. Применение радиоiodтерапии (РЙТ) показано в группах среднего и высокого риска для аблации остатков ткани и микрометастазов, также и для лечения регионарных и отдаленных метастазов.

При метастазах РЩЖ в кости и головной мозг может применяться дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) [6].

При адекватном лечении, ДРЩЖ остается прогностически благоприятным заболеванием с 5-летней относительной выживаемостью до 83–98% в зависимости от возраста пациента и гистологического подтипа опухоли [7].

Несмотря на управляемость дифференцированных форм РЩЖ радиоiodтерапией, все же от 5 до 15% пациентов становятся радиоiodрезистентными [8–11]. Резистентность может быть как изначальной, так и возникнуть в процессе лечения в результате дедифференциации опухолевых клеток в сторону анаплазии. Пятилетняя выживаемость в таких случаях достигает 66%, тогда как 10-летняя общая выживаемость составляет только 10% [12, 13]. По данным некоторых исследований, выживаемость пациентов ДРЩЖ, резистентного к радиоiodтерапии и с отдаленными метастазами, составляет 2,5–3,5 года [13, 14].

До недавнего времени вариантов лечения пациентов с резистентным к радиоiodтерапии ДРЩЖ было крайне мало. Стандартная химиотерапия дала неутешительные результаты [15–17], хотя появились работы с новыми эффективными схемами химиотерапии, которые требуют дальнейших рандомизированных исследований [18]. С введением таргетных препаратов прогноз для этих пациентов все же улучшился. Молекулярные препараты продемонстрировали доказанное увеличение безрецидивной выживаемости почти в два раза (сорафениб), улучшение безрецидивной и объективного ответа опухоли (ленватиниб). С появлением этих новых вариантов лечения, врачи сталкиваются с проблемой

в определении пациентов – кандидатов для системного лечения и оптимальных сроков ее начала.

В данной статье приведен обзор литературы по современному состоянию проблемы лечения резистентного к радиоактивному йоду ДРЩЖ, а также клинический случай длительного успешного лечения сорафенибом.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО К РАДИОАКТИВНОМУ ЙОДУ ДРЩЖ

В целом системная терапия представляет собой важный компонент в лечении неоперабельного радиоiodрезистентного РЩЖ.

На сегодняшний день, химиотерапия считается неэффективным терапевтическим подходом в лечении ДРЩЖ. Это заявление основано на неутешительных результатах исследований старых схем химиотерапии на основе доксорубина, где отмечался низкий ответ на лечение (до 25%) и значительная токсичность [19]. Тем не менее имеются данные, которые могут привести к пересмотру роли химиотерапии в этой области. В небольшом ретроспективном исследовании [18] 14 больных с прогрессирующим радиоiodрезистентным ДРЩЖ продемонстрированы результаты лечения в режиме GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) с объективным опухолевым ответом у 57,2% пациентов, со стабилизацией заболевания у 28,6%. Кроме того, отмечалась хорошая переносимость данной схемы с отсутствием токсичности 4 степени. Несмотря на ретроспективный характер исследования, небольшой размер выборки эти данные продемонстрировали сопоставимую с результатами исследований ингибиторов тирозинкиназ противоопухолевую активность и профиль безопасности. Таким образом, для схемы GEMOX и других химиопрепаратов в лечении радиоiodрезистентного ДРЩЖ требуются дальнейшие проспективные и более крупные исследования.

Таргетная терапия при радиоiodрезистентном ДРЩЖ осуществляется в основном при помощи

двух механизмов действия: ингибирование ангиогенеза и пролиферации опухолевых клеток.

Наиболее тщательно изученными и одобренными Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) молекулярными препаратами при лечении местно-распространенного, метастатического рефрактерного к препаратам радиоактивного йода ДРЩЖ является сорафениб и ленватиниб [20, 21].

Сорафениб, являясь мультикиназным ингибитором RAF, VEGF рецепторов (VEGFR) 1–3, PDGF-рецептора (PDGFR) и RET, блокирует рост рака щитовидной железы через антипролиферативные и антиангиогенные механизмы [22]. Ленватиниб ингибирует VEGFR1–3, рецепторы факторов роста фибробластов 1–4, RET, C-KIT и PDGFR β [23, 24].

Безопасность и эффективность сорафениба была доказана в двух последовательных фазах рандомизированных исследований [25–29]. Результаты III фазы (DECISION) продемонстрировали увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в два раза в группе приема сорафениба 10,8 мес (доверительный интервал (ДИ) 95%; 9.1–12.9) против 5,8 мес (ДИ 95%; 5.3–7.8) ($p < 0,001$) [30]. Контроль над опухолью определялся в виде полного и частичного ответа, а также стабилизации процесса (не менее чем в течение 6 мес) у 54% больных в группе сорафениба против 34% в группе плацебо ($p < 0,0001$). В этом исследовании, радиойодрезистентность определялась как отсутствие поглощения очагом радиоактивного йода (определяемого другими методами медицинской визуализации) при сканировании всего тела I-131 в условиях адекватной эндогенной, экзогенной, рекомбинантной стимуляции тиреотропного гормона (ТТГ). Также рефрактерными к лечению радиойодом считались больные, у которых несмотря на накопление I-131 отмечалась: 1) прогрессия в течение 16 мес после однократного курса РЙТ ≥ 100 мКи; 2) прогрессия после каждого из нескольких курсов РЙТ, проведенных с интервалом более 16 мес по ≥ 100 мКи каждый, и 3) если в сумме пациент получил РЙТ в дозе ≥ 600 мКи. Прогрессия заболевания оценивалась по критериям RECIST в течение предыдущих 14 месяцев [31].

Наиболее частыми побочными действиями сорафениба в данном исследовании были: ладонно-подошвенный синдром (76,3%), диарея (68,6%), алопеция (67,1%), сыпь или шелушение (50,2%), быстрая утомляемость (49,8%), потеря веса (46,9%) и артериальная гипертония (40,6%).

Большинство побочных эффектов проявлялись токсичностью 1–2 степени, однако у 5% больных

наблюдались шелушение, сыпь на коже, а также диарея 3–4 степени, ладонно-подошвенный синдром 3 степени проявился у 20%, артериальная гипертензия 3–4 степени у 10% и гипокальциемия 3 степени у 10%.

Следует отметить, что несмотря на то, что основные токсические проявления были 1 или 2 степени, перерыв в лечении, сокращение дозы, или отмена препарата наблюдали у 66,2%, 64,3%, и 18,8% больных соответственно. Это важный момент при планировании лечения пациентов с бессимптомным течением прогрессирующего радиойодрезистентного ДРЩЖ.

Ленватиниб также продемонстрировал многообещающую активность у пациентов с радиойодрезистентным ДРЩЖ. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы (SELECT) медиана ВБП в группе ленватиниба составила 18,7 мес (95% ДИ) против 3,6 (2.1–5.3) мес в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,2 (0.14–0.27)) [32]. Нужно отметить, что при приеме ленватиниба получен объективный ответ опухоли у 64,7% больных, в том числе у четверых (1,5%) достигнут полный ответ. Согласно этим результатам, ленватиниб может быть более эффективным в улучшении выживаемости без прогрессирования заболевания (18.3 против 10,8 мес) и получении объективного ответа опухоли (64,7% против 12,2%) по сравнению с сорафенибом. Эти данные становятся еще более значимыми, если учесть что в исследование SELECT были включены пациенты с более запущенным заболеванием, которые уже могли быть пролечены ингибиторами тирозинкиназ, тогда как исследование DECISION это исключало.

В этом исследовании рефрактерность к радиоактивному йоду определялась при наличии одного из условий: 1) наличие одного или более определяемых очагов, не накапливающих при сканировании радиоактивный йод; 2) наличие одного или более очагов, прогрессирующих по критериям RECIST 1.1 в течение 12 мес после РЙТ, несмотря на удовлетворительные результаты сканирования во время и после лечения, или 3) если в сумме РЙТ проведена в дозе ≥ 600 мКи, с последней введенной дозой в течение 6 мес до включения в исследование [33].

Наиболее частыми побочными действиями ленватиниба были: артериальная гипертензия (68%), диарея (59%), снижение аппетита (50%), потеря веса (46%), и тошнота (41%). Как и при приеме сорафениба, основная токсичность была 1 или 2 степени, что все же привело к сокращению дозы

и отмене препарата в 78,5% и 14,2% случаев соответственно.

Интересно отметить, что эти два основных исследования использовали различные определения прогрессирования заболевания и радиойодрезистентности ДРЩЖ, что еще больше подчеркивает необходимость принятия решения о критериях рефрактерности к радиоактивному йоду.

В дополнение к исследованиям с одним агентом были изучены комбинации таргетных препаратов. Так, следует отметить исследование II фазы (N = 41) комбинированного использования сорафениба и ингибитора m-TOR (ингибитора мишени рапамицина в клетках млекопитающих) при прогрессирующем радиойодрезистентном рецидивирующем и/или метастатическом неанapластическом РЩЖ, которое показало частичный ответ у 19 больных (53%) и стабилизацию заболевания у 15 (42%) из 36 пациентов. Среди 19 пациентов с ДРЩЖ в этом исследовании частичный ответ наблюдался у 11 больных (58%) и стабилизация процесса в 7 случаях (37%) [34]. Еще один ингибитор m-TOR – темсилолимус был оценен во II фазе (N = 37) исследования [35] у пациентов с прогрессирующим рецидивирующим /метастатическим немедулярным РЩЖ. В этом исследовании частичный ответ наблюдался у 8 больных (22%) и стабилизация процесса у 21 (57%) из 37 пациентов.

На основании наблюдений, свидетельствующих, что активация MAPK/ERK сигнальных путей ингибирует экспрессию генов биосинтеза гормонов щитовидной железы (симпортера йодида натрия, пероксидазы щитовидной железы), изучены механизмы повышения поглощения и органификации йода [36].

В исследовании [37], где пациенты принимали ингибитор MAPK/ERK сигнальных путей – селуметиниб при радиойодрезистентности ДРЩЖ, а также при прогрессировании или стабилизации заболевания, несмотря на РЙТ в течение 6 мес и более, у 12 из 20 (60%) пациентов отмечалось появление/увеличение поглощения радиоактивного йода и у 8 (40%) достигнут порог дозиметрии при РЙТ. Таким образом, не исключается возможная роль селуметиниба в рестимуляции поглощения радиоактивного йода.

Несмотря на достижения последних лет в развитии и использовании таргетной терапии у пациентов резистентным к радиоактивному йоду ДРЩЖ, остается ряд важных вопросов по оптимальному лечению.

Учитывая, что радиойодрезистентность может быть представлена клинически гетерогенными пу-

тиями на основании гистологии и стадии [38], некоторые пациенты могут иметь изначальную рефрактерность к йоду или некоторые могут иметь множественные очаги, по-разному накапливающие радиойодпрепарат, в том числе те, которые изначально были тропны к йоду, но потом потеряли эту способность.

Тем не менее имеются случаи прогрессии и на фоне значительного поглощения радиойодпрепарата, но есть радиойодрезистентный ДРЩЖ, который и не прогрессирует, но и не поддается лечению.

В связи с этой неоднородностью случаев очень трудно определить понятие резистентности к радиоактивному йоду.

В Москве 21 апреля 2014 была принята резолюция экспертного стола по вопросам таргетной терапии ДРЩЖ, резистентного к терапии радиоактивным йодом [39]. Согласно данному решению, **ДРЩЖ следует считать резистентным к терапии радиоактивным йодом при наличии одного или нескольких из следующих признаков:**

- наличие одного (или более) очага высокодифференцированного РЩЖ, не подлежащего хирургическому удалению и визуализируемого на (и/или) КТ (компьютерной)/магнитно-резонансной (МРТ) томографии/позитронной эмиссионной томографии с F-дезоксиглюкозой (ПЭТ с ФДГ), не накапливающего терапевтическую активность радиоактивного йода при условии адекватно выполненной радиойодтерапии (РЙТ) и постлечебной сцинтиграфии всего тела, желательно с использованием однофотонной эмиссионной томографии, сопряженной с КТ;
- доказанное, согласно системе RECIST 1.1, прогрессирование опухолевого процесса через ≤ 12 мес на фоне РЙТ активностями не менее 3,7 Гбк (100 мКи) при условии успешно аблацированного тиреоидного остатка;
- отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 22 Гбк (600 мКи).

После того как опухоль пациента признана резистентной к лечению радиоактивным йодом, должно быть принято принципиальное решение о терапии таргетными препаратами и не менее принципиальное решение о сроках начала этой терапии. Поскольку болезнь у большинства таких пациентов изначально протекает бессимптомно, многие не требуют немедленного лечения.

Например, в исследовании DECISION, у 17% пациентов, получавших плацебо, выживаемость без прогрессирования была более чем 1 год [40]. Кро-

ме того, в группе пациентов с «нечувствительными» очагами по ПЭТ с ФДГ медиана выживаемости составила 41 месяц без таргетной терапии [41].

Следовательно, решение о лечении должно быть основано на сочетании факторов, включая размер опухоли и темпы роста, симптомы и расположение опухоли.

Согласно решению группы экспертов [42], пациенты с большими опухолями (> 3 см) или с несколькими очагами (более чем 1–2 см в диаметре), которые быстро прогрессируют (в течение <12 мес), должны быть рассмотрены для начала лечения таргетным препаратом. Напротив, у пациентов с меньшей опухолью (<1 см) или с небольшой опухолевой массой несколько разрозненными очагами, которые медленно прогрессируют в течение 12–14 мес, редко требуют немедленного системного лечения. Такие пациенты должны тщательно наблюдаться, используя различные методы визуализации каждые 3–12 мес. Для пациентов с мелкими быстро прогрессирующими (время удвоения <6–12 мес) опухолями или с большими опухолями, но медленно растущими (время удвоения > 12 мес), четкого решения нет, оно может в значительной степени зависеть от таких факторов, как симптомы, местоположение опухоли, общее состояние, и предпочтение пациента. При солитарных очагах (например в печени, костях) должны быть рассмотрены возможности проведения радиочастотной абляции или дистанционной лучевой терапии до начала системной терапии.

ДАЛЕЕ ПРИВЕДЕМ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОРАФЕНИБОМ

Больной Б., 59 лет. Диагноз: Папиллярный рак щитовидной железы III ст. T3N2M0. Из анамнеза заболевания: в начале 2010 г. появились жалобы на общую слабость, недомогание, утомляемость. Обследован по месту жительства, проведено УЗИ щитовидной железы, выявлено объемное образование щитовидной железы. 17.11.2010 г. в республиканской клинической больнице г. Уфа выполнена операция – субтотальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: папиллярный рак щи-

товидной железы. 22.06.2011 г. в республиканском клиническом онкологическом диспансере г. Уфа проведена операция типа Крайля справа. Гистологическое заключение – обширные метастазы папиллярного рака в лимфатические узлы.

В последующем проводилась супрессивная терапия, принимал L-тироксин ежедневно 125 мкг/день.

В августе 2011 г. пациент направлен на радиойодотерапию в Челябинский областной клинический онкологический диспансер, где 10.08.2011 г. по результатам скintiграфии всего тела (СВТ) с I-131 выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в зоне удаленной щитовидной железы – 10,9% от СВТ.

Проведен 1-й курс радиойодотерапии I-131, активностью 3 ГБк. По данным постлечебной скintiграфии патологическое накопление РФП в зоне удаленной щитовидной железы – 26% от СВТ.

По данным ПЭТ/КТ всего тела с ФДГ от 12.12.2011 г. (рис.1) – в области шеи слева визуализируется лимфоузел с ПЭТ признаками гиперметаболизма на уровне левого верхнего рога подъязычной кости, кнутри от левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и кпереди от сосудистого пучка 10x10 мм, паратрахеальные лимфоузлы верхнего этажа справа 10x5 мм и 9x5 мм, нельзя исключить литический метастаз в Th 11.

Уровень ТТГ (12.02.2012 г.) составил 82 мМЕ/мл.

Далее с 16.02.2012 по 14.02.2013 гг. проведены еще 3 курса РИТ активностью 3 ГБк.

При контрольном исследовании по ПЭТ/КТ с ФДГ от 24.03.2013 г. – отрицательная динамика, на уровне подъязычной кости в левой половине шеи по-прежнему визуализируется неувеличенные лимфоузлы с повышением уровня накопления РФП в три раза. 03.10.2013 г. проведен 5-й сеанс РИТ активностью 3,3 ГБк (суммарная доза I-131 – 15,3 ГБк

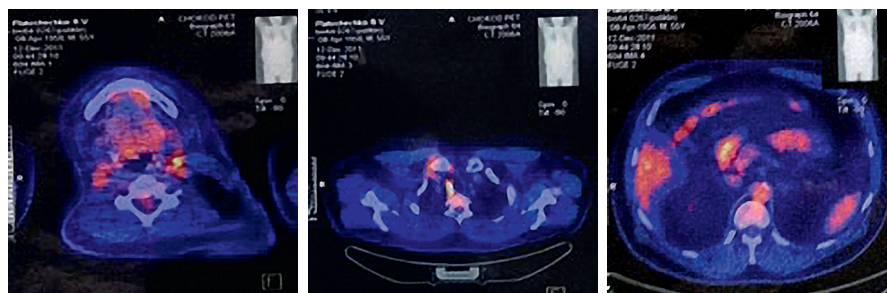


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ФДГ всего тела больного Б. от 12.12.2011 г. (признаки накопления РФП в проекции левого верхнего рога подъязычной кости, левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и кпереди от сосудистого пучка, паратрахеальные лимфоузлы верхнего этажа справа)

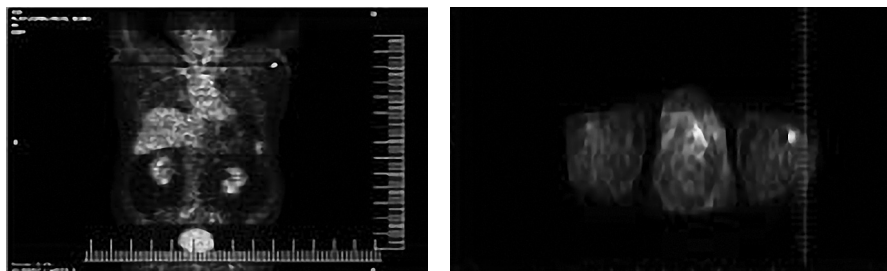


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ФДГ всего тела больного Б. от 09.06.2014 г. – единственный метаболически активный подмышечный лимфоузел слева

(417 мКи)). По данным постлечебной скинтиграфии очагов накопления РФП не выявлено.

Уровень ТГ (28.09.2013 г.) составил 19,3 (0–3 ng/ml).

С учетом отрицательной динамики по ПЭТ/КТ, отсутствие накопления РФП при скинтиграфии, 15.05.2014 г. пациенту выполнена селективная лимфаденэктомия 2–5 уровня лимфоузлов справа, 7 уровня, удаление опухоли ретротрахеальной области. Гистологическое заключение: метастазы папиллярной карциномы.

В последующем пациент продолжил супрессивную терапию, принимал L-тироксина ежедневно в дозе 200 мкг/день.

В июне 2014 г. по данным ПЭТ/КТ с ФДГ (рис.2) выявлена картина метаболически активного очага ложа удаленной щитовидной железы слева (скинтиграфическими размерами 9 мм), единственный метаболически активный подмышечный лимфоузел слева – метастаз размерами 16,1–19,5 мм.

С сентября 2014 г. пациенту назначен прием Нексавара (сорафениба) в качестве ежедневных пероральных доз 800 мг.

При очередном обследовании после 6 мес таргетной терапии отмечена стойкая положительная

динамика, по данным ПЭТ/КТ с ФДГ (рис.3) от 09.02.2015 г. – данных на наличие метаболически активных очагов, обусловленных проявлениями основного заболевания, не выявлено.

Из побочных действий препарата отмечен ладонно-подошвенный синдром с типичной картиной, который начал проявляться через неделю после приема и продолжался в течение 6 месяцев.

В настоящее время (май 2015 г.) пациент продолжает прием Нексавара в прежнем режиме (9-й месяц). Анализы от 12.05.2015 г.: уровень ТГ <0,2 (0–3 ng/ml); ТТГ 0,0180 мМЕ/л (0,4–4,0); АТ-ТГ <3,0 Ед/мл (<18). По данным ПЭТ/КТ всего тела в динамике нет признаков возобновления опухолевой активности.

Таким образом, в заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что появление таргетных препаратов представляет собой крупное достижение для пациентов, резистентным к радиоактивному йоду ДРЦЖ.

ДРЦЖ – это то заболевание, для которого ранее было только несколько вариантов лечения. Недавнее утверждение FDA по применению сорафениба и ленватиниба у этих пациентов дает возможность более широкого использования этих препаратов. Тем не менее и исследователи и практикующие врачи все еще изучают, как лучше использовать молекулярную терапию при ДРЦЖ, в частности испытывают ряд проблем в определении того, кого лечить (т.е. признание радиойодрезистентности) и когда начинать лечение. В практике многих международных институтов пациенты с большими опухолями или не-

сколькими опухолями с быстрым прогрессированием считаются целевой группой для таргетной терапии. Для пациентов с быстро-растущими маленькими опухолями, или медленно-прогрессирующими большими опухолями до начала терапии должны быть рассмотрены дополнительные факторы такие как: локализация опухоли, симптоматика и общее состояние пациента.

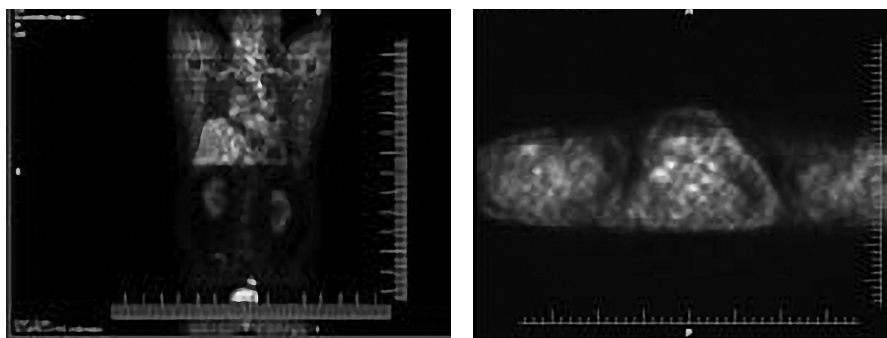


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ФДГ всего тела больного Б. от 09.02.2015 г. – признаков накопления РФП не обнаружено

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.–2013.

Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Current status of oncological healthcare in Russia in 2012. М.–2013.
2. Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S. and Vigneri, R. (2013) Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013: 965212.
3. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program (NCI SEER) stat fact sheet: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
4. NCI SEER cancer statistics review: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_26_thyroid.pdf
5. NCCN (2014) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related Fatigue (version 1.2014). Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
6. Cooper, D., Doherty, G., Haugen, B., Kloos, R. and Al., E. (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19: 1167–1214.
7. Hundahl, S., Fleming, I., Fremgen, A. and Menck, H. (1998) A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 [see comments]. *Cancer* 83: 2638–2648.
8. Sciuto, R., Romano, L., Rea, S., Marandino, F., Sperduti, I. and Maini, C. (2009) Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 20: 1728–1735.
9. Pacini, F. and Castagna, M. (2012) Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin North Am* 96: 369–383.
10. Xing, M., Haugen, B. and Schlumberger, M. (2013) Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 381: 1058–1069.
11. Amin, A., Badwey, A. and El-Fatah, S. (2014) Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clin Nucl Med* 39: 142–146.
12. Nixon, I., Witcher, M., Palmer, F., Tuttle, R., Shaha, A., Shah, J. et al. (2012) The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 22: 884–889.
13. Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D., Travagli, J. et al. (2006) Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2892–2899.
14. Robbins, R., Wan, Q., Grewal, R., Reibke, R., Gonen, M., Strauss, H. et al. (2006) Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 498–505.
15. Shimaoka, K., Schoenfeld, D., Dewys, W., Creech, R. and Deconti, R. (1985) A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56: 2155–2160.
16. Matuszczyk, A., Petersenn, S., Bockisch, A., Gorges, R., Sheu, S., Veit, P. et al. (2008) Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 40: 210–213.
17. NCCN (2013) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma (version 2.2013). Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
18. Spano JP, Vano Y, Vignot S, et al. GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29:1421–8.
19. Sherman SI. Early clinical studies of novel therapies for thyroid cancers. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:511–24, xi.

20. US Food and Drug Administration (2013) FDA news release: FDA approves nexavar to treat type of thyroid cancer. Silver Spring, MD.
21. US Food and Drug Administration (2015) FDA news release: FDA approves Lenvima for a type of thyroid cancer.
22. Wilhelm, S., Adnane, L., Newell, P., Villanueva, A., Llovet, J. and Lynch, M. (2008) Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 7: 3129–3140.
23. Matsui, J., Yamamoto, Y., Funahashi, Y., Tsuruoka, A., Watanabe, T., Wakabayashi, T. et al. (2008) E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 122: 664–671.
24. Okamoto, K., Kodama, K., Takase, K., Sugi, N., Yamamoto, Y., Iwata, M. et al. (2013) Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against ret gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett* 340: 97–103.
25. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4714–9.
26. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1675–84.
27. Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2588–95.
28. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:923–31.
29. Marotta V, Ramundo V, Camera L, et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012.
30. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014.
31. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2011; 11:349.
32. Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L., Robinson, B., Brose, M., Elisei, R. et al. (2014) A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT) [Abstract LBA6008]. Paper presented at American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 30 May–3 June 2013.
33. Eisai Inc. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in ¹³¹I refractory differentiated thyroid cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=lenvatinib+AND+thyroid+cancer&r>. Accessed July 2, 2013.
34. Sherman, E., Ho, A., Fury, M., Baxi, S., Haque, S., Lipson, B. et al. (2013) Phase II study of everolimus and sorafenib for the treatment of metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31: 6024.
35. Sherman, E., Ho, A., Fury, M., Baxi, S., Haque, S., Korte, S. et al. (2012) A phase II study of temsirolimus/ sorafenib in patients with radioactive iodine (RAI)- refractory thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 30: 5514.
36. Ho, A., Grewal, R., Leboeuf, R., Sherman, E., Pfister, D., Deandreis, D. et al. (2013) Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 368: 623–632.

37. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00970359.
38. Sacks, W. and Braunstein, G. (2013) Evolving approaches in managing radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*: 1–36.
39. The resolution of the expert council for targeted therapy of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Ж-л: Опухоли головы и шеи* № 3, 2014, стр.10–11.
40. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer/ *Ther Adv Med Oncol* 2014, Vol. 6(6) 267–279 DOI: 10.1177/1758834014548188.
41. Schreinemakers, J., Vriens, M., Munoz-Perez, N., Guerrero, M., Suh, I., Rinkes, I. et al. (2012) Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan-positive recurrent papillary thyroid cancer and the prognosis and implications for surgical management. *World J Surg Oncol* 10:192.
42. Schlumberger, M., Brose, M., Elisei, R., Leboulleux, S., Luster, M., Pitoia, F. et al. (2014) Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 13:70215–70218.

VI СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

1-3 октября 2015 года

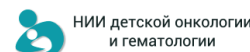
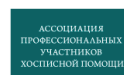
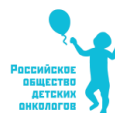
Бизнес-отель «Бородино-Холл»
г. Москва, ул. Русаковская, дом 13, строение 5

С международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии»



В программе задействованы ведущие спикеры из России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках мероприятия специалисты обсудят инновационные методы работы, разберут сложные клинические случаи и примут участие в секции для родителей, чьи дети больны онкологическими заболеваниями.

VI Съезд детских онкологов России организует **Российское общество детских онкологов (РОДО)** с целью обсуждения ключевых вопросов и основных проблем современной детской онкологии. Мероприятие на три дня станет площадкой для дискуссии и обмена опытом между российскими и зарубежными экспертами.



Подробная информация о мероприятии на сайте: Детскаяонкология.рф



ПЕЧЕНЬ



ПОЧКИ



ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА

Нексавар (сорафениб) — первый и единственный таргетный препарат с доказанной эффективностью у пациентов с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР)

Препарат Нексавар показан для лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным, печеночно-клеточным раком и для лечения пациентов с распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом¹

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 19.03.2014.

 **Нексавар**
(сорафениб) таблетки

ДЕМИДОВ С. М., САЗОНОВ С. В., ДЕМИДОВ Д. А., СУНЦОВА А. Ю., ИРИХ Т. О.
 DEMIDOV S. M., SAZONOV S. V., DEMIDOV D. A., SUNTSOVA A. Y., IRIKH T. O.

Оценка риска рецидивирования в органосберегательном лечении рака молочной железы в соответствии с биологическими подтипами опухоли

Evaluation of recurrence risk after organ-sparing treatment
of breast cancer depending on biological subtype of the tumor

Цитирование: Demidov S.M., Sazonov S.V., Demidov D.A., Suntsova A.Y., Irikh T.O. Evaluation of recurrence risk after organ-sparing treatment of breast cancer depending on biological subtype of the tumor. *Malignant Tumours* 2015; 3:34-38

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-34-38

В данном исследовании на основании результатов ИГХ исследования группы пациенток с выявленным рецидивом произведен анализ наиболее часто встречающихся молекулярных подтипов РМЖ и оценка их роли в развитии местных рецидивов. Анализ риска рецидивирования РМЖ проводился в соответствии с молекулярными особенностями опухоли, которые включают экспрессию рецепторов к эстрогену, прогестерону и экспрессию гена рецептора человеческого эпидермального фактора роста–HER2/неу и индекс пролиферативной активности Ki 67. В ходе исследования выяснилось, что большинство первичных опухолей с последующим рецидивом трипл-негативного типа (42%). Также удалось проследить изменение морфологических параметров рецидивирующей опухоли. Так, в большинстве случаев рецидива индекс пролиферативной активности возрастает в среднем на 12%, около 30% опухолей изменили свой морфологический статус.

Summary

In this study, based on the results of IHC of patients with recurrence of breast cancer, the most often found molecular subtypes were analyzed and assessed their role in the development of local recurrence. Analysis of risk of recurrence of breast cancer was conducted in accordance with the molecular features of the tumor, which include the expression of estrogen receptor, progesterone receptor gene and the expression of human epidermal growth factor–HER2 / neu and proliferation activity index Ki 67. The study found that the majority of primary tumors, followed by recurrence are triple negative type (42%). Also we found the change in morphological parameters of recurrent tumor. Thus, in most cases of recurrence proliferative activity index increases by an average of 12%, about 30% of tumors have changed their morphological status.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

локальный рецидив рака молочной железы, эпидермальный фактор роста–HER2/неу, экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, фактор скорости пролиферации опухоли Ki 67

KEY WORDS

local recurrence of breast cancer, epidermal growth factor–HER2/neu, estrogen receptor expression and progesterone, tumor proliferation rate factor Ki 67

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Демидов Сергей Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель городского маммологического центра, заведующий кафедрой онкологии и медицинской

CONTACT INFORMATION

Demidov Sergei Mikhailovich – doctor of medical sciences, professor, Head of Ekaterinburg Mammology Center, Chair of the Department of oncology and medical radiology in

радиологии Уральского Государственного Медицинского Университета, МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, e-mail: demidov@gkb40.ur.ru

Сазонов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии Уральского Государственного Медицинского Университета, заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ СО «Института медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, e-mail: Prof-SSazonov@yandex.ru

Демидов Денис Александрович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии Уральского Государственного Медицинского Университета, врач-хирург-онкомаммолог высшей категории, МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, e-mail: p18193@gmail.com

Сунцова Анна Юрьевна – студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета Уральского Государственного Медицинского Университета, Екатеринбург, e-mail: suntsova_anna@mail.ru

Ирих Тимур Османович – врач-хирург-онкомаммолог МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, e-mail: timur-irikh@yandex.ru

Ural State Medical University, City Hospital No. 40 in Ekaterinburg; e-mail: demidov@gkb40.ur.ru.

Sazonov Sergei Vladimirovich – doctor of medical sciences, professor, Chair of the Department of histology in Ural State Medical University, head of pathomorphological laboratory in Institute of medical cellular technologies in Ekaterinburg; Prof-SSazonov@yandex.ru

Demidov Denis Alexandrovich – candidate of medical sciences, associate professor of Department of oncology and medical radiology in Ural State Medical University, surgeon in City Hospital No. 40 in Ekaterinburg; e-mail: p18193@gmail.com

Suntsova Anna Yurievna – 5th year student of Ural State Medical University; e-mail: suntsova_anna@mail.ru

Irikh Timur Osmanovich – surgeon in City Hospital No. 40 in Ekaterinburg; e-mail: timur-irikh@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) составляет в настоящее время 18,1% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями и занимает первое место в её структуре [4]. РМЖ является основной причиной смертности женщин репродуктивного возраста, представляя огромную медицинскую и социальную проблему. Сейчас весьма актуальна проблема рецидивов рака молочной железы, по различным данным частота возникновения локальных рецидивов колеблется от 4 до 22% [8]. Решение о тактике лечения и прогнозирование рецидивов зависят от таких клинко-патоморфологических факторов, как стадирование по системе TNM, статус хирургического края резекции, гистологическая степень злокачественности опухоли, возраст и гормональный статус пациентки. В настоящее время очевидно, что оптимальный терапевтический подход и оценка риска рецидива могут быть различными для разных молекулярных подтипов опухолей. РМЖ – одно из первых злокачественных новообразований, для которых молекулярные особенности, такие как экспрессия рецепторов к эстрогену (РЭ) и прогестерону (РП), а также рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа

(HER2), и индекс пролиферативной активности Ki 67 были введены в рутинную клиническую практику, поскольку эти факторы имеют значимую прогностическую и предсказательную ценность, в том числе при оценке риска развития рецидивов. Однако в клинической практике для оценки риска рецидивирования данные факторы используют не всегда. Для исследования морфологических параметров опухоли широко используется иммуногистохимический анализ (ИГХ), степень достоверности которого, по данным литературы, колеблется между 75% и 91,8% [1].

Цель исследования – оценить риск развития рецидивов РМЖ в соответствии с молекулярным фенотипом опухоли и проследить динамику изменений иммунофенотипа первичной опухоли в случаях рецидива.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе МАУ «Городская клиническая больница № 40», ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий г. Екатеринбурга. В исследовании участвовало 9259 пациенток с впервые выявленным РМЖ, направ-

ленных на ИГХ исследование после операции в период с августа 2008 г. по октябрь 2014 г. ИГХ исследование проводилось в одной лаборатории, сертифицированной Nordic, одним методом на автостейнере. Всем пациентам было проведено лечение согласно стадии заболевания, первым этапом хирургическое лечение в объеме радикальной резекции или мастэктомии по мадден. Радикальная резекция выполнялась с широкими краями резекции по одной методике с гистологически интактной линией резекции. Отступ от края опухоли 0.5–1 см. Из общего количества было отобрано 144 пациентки с последующим рецидивом РМЖ, исключая синхронный и метасинхронный рак, из них 89 было проведено полное ИГХ исследование. Полное повторное ИГХ исследование в случаях рецидива РМЖ было проведено 29 пациенткам, на основании которого оценена динамика изменения морфологических параметров опухоли.

На основании первично проведенного ИГХ исследования группы больных с последующим рецидивом РМЖ, включающего степень экспрессии РЭ и РП, HER2 и маркера пролиферативной активности опухоли Ki 67, произведен анализ наиболее часто встречающихся молекулярных подтипов РМЖ и оценка их роли в развитии местных рецидивов.

Для определения биологических подтипов были использованы критерии RUSSCO: люминальный тип А: РЭ, РП положительные, HER2 отрицательный, Ki 67 < 20%; люминальный тип В HER2 отрицательный: HER2 отрицательный, РЭ положительный и наличие, по крайней мере, одного из следующих факторов: Ki 67 ≥ 20%, РП низ-

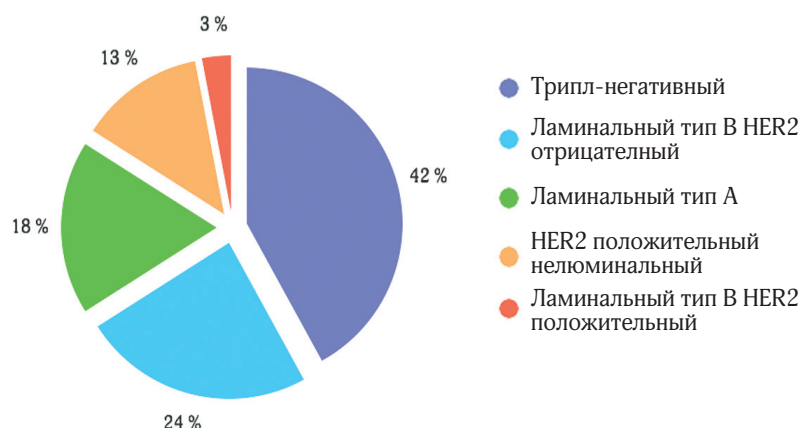


Рис. 1. Выявленные молекулярные подтипы РМЖ среди случаев рецидивирования

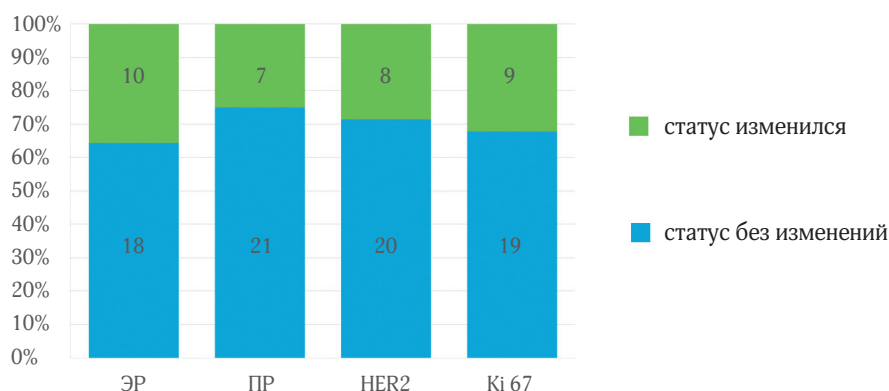


Рис. 2. Динамика изменений иммунофенотипа первичной опухоли РМЖ

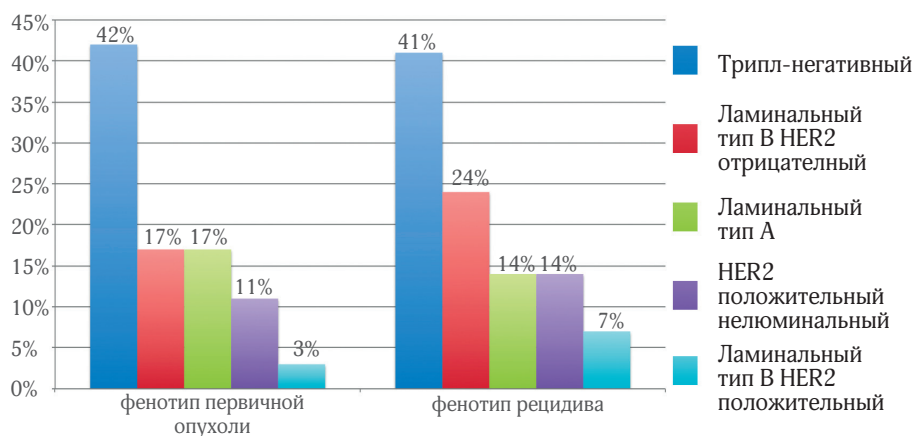


Рис. 3. Распределение пациентов с первичной опухолью и рецидивами по молекулярно-генетическим подтипам

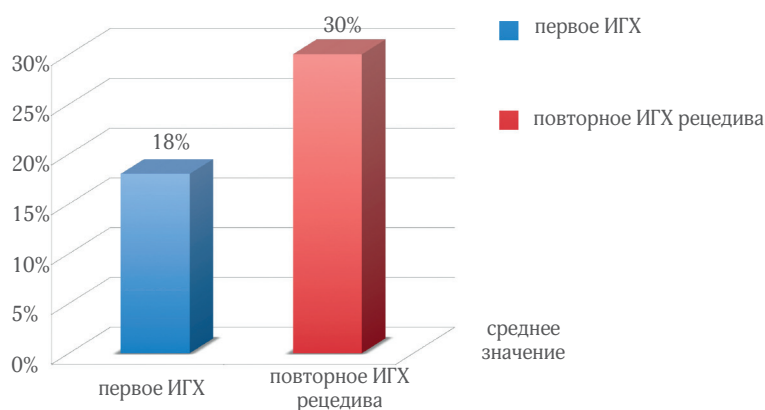


Рис. 4. Увеличение пролиферативной активности опухоли по значению Ki 67

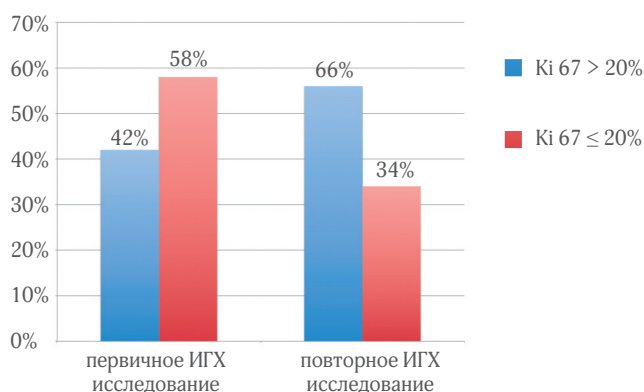


Рис. 5. Динамика изменения пролиферативной активности опухоли

кий или отрицательный; люминальный тип В HER2 положительный: HER2 и РЭ положительные, любой Ki 67 и любые РП; HER2 положительный нелюминальный: гиперэкспрессия HER2 или амплификация гена HER2, РЭ и РП отрицательные; базальноподобный (трипл-негативный): HER2, РЭ и РП отрицательные [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди выявленных случаев рецидивирования преобладает трипл-негативный тип – 37 случаев, на втором месте люминальный тип В HER2 отрицательный – 21 случай, за ним люминальный тип А – 16 случаев, на четвертом месте HER2 положительный нелюминальный – 12 случаев, на последнем месте люминальный тип В HER2 положительный – 3 случая (рис. 1).

При изучении результатов повторного ИГХ исследования, проведенного при выявлении рецидивов, обнаружилось принципиальное изменение статуса молекулярных параметров опухоли: РЭ – в 34,5% случаев, РП в 24,1% случаев, HER2 – в 27,5% случаев, Ki 67 в 31% случаев (рис. 2). Распределение

пациентов с первичной опухолью и рецидивом по молекулярно-генетическим подтипам представлено на диаграмме (рис. 3).

При ИГХ исследовании первичных опухолей индекс пролиферативной активности Ki 67 < 20% в 58% случаев, Ki 67 ≥ 20% в 42% случаев (рис. 4). При повторном ИГХ исследовании, проведенном при выявлении рецидива, отмечается увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12% (рис. 5). Так, Ki 67 < 20% наблюдается в 34% случаев, а Ki 67 ≥ 20% – в 66%.

ВЫВОДЫ

По полученным данным за пятилетний промежуток времени рецидив рака молочной железы встречается в 1,6% случаев.

Рецидивы РМЖ чаще встречались у пациентов с трипл-негативным раком, выявленным в 42%

случаев, на втором месте люминальный тип В HER2 отрицательный, составляющий 24% случаев, за ним люминальный тип А – 18% случаев, на четвертом месте HER2 положительный нелюминальный – 13% случаев, на последнем месте люминальный тип В HER2 положительный – 3% всех случаев рецидивирования.

В результате ИГХ исследования рецидивов опухолей удалось выявить тенденцию к изменению таких молекулярных параметров опухоли как: РЭ – в 34,5% случаев, РП в 24,1% случаев, HER2 – в 27,5% случаев, Ki 67 в 31% случаев.

В 65,6% случаев повторное ИГХ исследование показывает увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12%.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. Журнал Практическая онкология, Т. 3, № 1–2002.

Ermilova V. D. The role of modern pathomorphology in breast cancer characteristics. Practical Oncology, vol.3, № 1–2002.
2. Иванцов А. О., Мацко Д. Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей. Журнал Практическая онкология, Т. 12, № 4–2011 г.

Ivantsov A. O., Matsko D. E. Capabilities of immunohistochemical investigation in tumors diagnostics. Practical Oncology, vol.12, № 4–2011.
3. Иммуногистохимические методы, руководство (пер. с англ. под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова) // М., 2011–224 с.

Immunohistochemical methods. The guideline. M., 2011 – p224.
4. Петрова Г.В., Старинский В.И., Чиссов В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г.: М.: Изд-во ФИАН, 2014 г.

Petrova G. V., Starinskiy V. I., Chissov V. V. Current status of oncologic healthcare in Russia in 2013. M.– 2014.
5. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2014 г.

Practical recommendations in treatment of malignant tumors. Russian Society of Clinical Oncology. 2014.
6. Almasri N. M., Al Hamad M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma//Breast Cancer Res.–2005.–Vol.7 (5).– P. 598–604.
7. Jones R. L., Salter J., A'Hern R. et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Breast Cancer Res Treat. 2009. Vol. 116 (1). P. 53–68.
8. Katz A., Strom E., Bucholz T. et.al. Locoregional Recurrence Patterns After Mastectomy and Doxorubicin-based Chemotherapy: Implications for Postoperative Irradiation. // J. Clin. Oncol.– 2000, 18:2817–2827.
9. Dendukuri N., PhD, Research Scientist, Technology Assessment Unit, Brophy J., Divisions of Cardiology and Clinical Epidemiology, Department of Medicine, MUHC Testing for HER2 positive breast cancer: a cost effectiveness analysys, report 23, 2006.
10. Penault-Llorca F., Cayre A., Bouchet Mishellany F. et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. Int J Oncol 2003; 22 (6): 1319–25.
11. <http://netoncology.ru/press/articles/561/630/>

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии
1-й линии местнораспространенного или
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (OS) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁴
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией пеметрексед/цисплатин у пациентов с частой мутацией del19⁴



PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования;
OS (overall survival) – общая выживаемость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. **Лекарственная форма и состав.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Фармакологические свойства.** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и in vivo на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) – известной резистентности к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб. **Показания к применению.** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии пациентам, ранее не получавшим ингибиторы тирозинкиназы, для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью.** Кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При немелкоклеточном раке легкого в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протеинтирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимости токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. В случае переносимости препарата ГИОТРИФ® в дозе 40 мг/день в течение первых 3 недель лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CTCAE) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении или уменьшением дозы препарата на 10 мг. **Побочное действие:** диарея, стоматит, хейлит, диспепсия; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность, паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. **Особые указания.** Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. **Диарея:** профилактическое лечение диареей имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. **Кожные реакции:** пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотик) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или эксфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой и поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

RU/GO-141192

На правах рекламы

1. G10TRIF Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) РУ ЛП-002275. 4. Yang J., Sequist L. et al. Overall Survival (OS) In patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl): abstr 8004. 5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ



Boehringer
Ingelheim



НОВИНКА

ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ

Разработка варианта метода оценки чувствительности клеток интракраниальных новообразований к химиотерапевтическим препаратам in vitro

Developing options for method of assessing the sensitivity of cells intracranial neoplasms to chemotherapeutics in vitro

Цитирование: Chernov A.N., Kaljunov V.N., Konoplja N.E. Developing options for method of assessing the sensitivity of cells intracranial neoplasms to chemotherapeutics IN VITRO. Malignant Tumours 2015; 3:40-52

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-40-52

Введение

Нейроэпителиальные опухоли являются наиболее трудно-излечимыми среди других типов рака, особенно у детей и подростков. Одним из направлений повышения эффективности терапии данного типа новообразований служит переход от групповой к персонифицированной терапии.

Цель

Разработать и апробировать вариант метода оценки in vitro чувствительности клеток нейроэпителиальных опухолей к химиопрепаратам и сопоставить характеристики данного метода с другими методами определения in vitro химиочувствительности клеток различных по гистологическому типу новообразований.

Материалы и методы

На примере первичных культур клеток интракраниальных опухолей детей (90) в возрасте $7,4 \pm 1,1$ лет разработан и апробирован упрощенный вариант анализа их индивидуальной чувствительности и резистивности к химиотерапевтическим средствам. Его сущность сводится к подсчету в камере Горяева пропорции погибших (окрашивающихся трипановым синим) и выживших (прозрачных) клеток после их односуточного экспонирования с цитостатическими препаратами в дозах, близких к 50%-м летальным.

Результаты

На основании градации индексов цитотоксичности химиопрепаратов ex vivo и оценки результатов терапии пациентов цитостатическими средствами по принятым формулам были произведены расчеты чувствительности (67,2%), специфичности (56,8%), положительной (87,3%) и отрицательной (26,6%) прогностической ценности способа.

Выводы

Результаты оказались сопоставимыми с таковыми иных более трудоемких методов, открывая перспективу применения данного варианта при некотором его техническом совершенствовании.

Background

Neuroepithelial tumors are the most intractable to other types of cancer, especially in children and adolescents. One of the ways of increasing the efficacy of this type of tumors, the transition from group serves to a personalized therapy.

Objective

Develop and test version of the method in vitro evaluation of the sensitivity of neuroepithelial tumors cells to chemotherapy drugs and compare the characteristics of this method with other methods of determining the in vitro chemosensitivity of cells of different histological types of tumors.

Subjects and methods

For example, the primary cell cultures of intracranial tumors (ependymomas, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, neuroblastoma, medulloblastoma, primitive neuroectodermal and atypical rhabdoid teratoid neoplasias) children (90) at the age $7,4 \pm 1,1$ years, developed and tested uproschnny option the analysis of their individual susceptibility and resistivity to chemotherapeutic drugs. Its essence consist of down to counting chamber Goryaeva proportion of dead (stained with trypan blue) and survivors (transparent) cells after their one-day exposure to cytotoxic drugs in doses that are close to the 50% lethal.

Results

Based on the gradation index of cytotoxicity of chemotherapeutic drugs and ex vivo evaluation of patients with cytotoxic drugs Supervision, according to accepted formulas were made calculations of sensitivity (67.2%), specificity (56.8%), positive (87.3%) and negative (26.6%) predictive value method.

Conclusion

The results were comparable to those of other more labor-intensive methods, opening up the prospect of using this option for some of its technical development.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

химиочувствительность и резистентность клеток, нейроэпителиальные опухоли, прогнозирование терапевтического ответа, персонифицированная терапия

KEY WORDS

chemosensitivity and resistance cell neuroepithelial tumor therapeutic response prediction, individual therapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чернов Александр Николаевич – научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Института физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь, E-mail: al.chernov@mail.ru

Калюнов Владимир Николаевич – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Института физиологии НАН Беларуси

Конопля Наталья Евгеньевна – д.м.н., доцент, заместитель директора по клинике Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь

CONTACT INFORMATION

Chernov Alexander Nikolaevich – a researcher of neurophysiology laboratory of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus, tel: + 37529-394-10-95, E-mail: al.chernov@mail.ru

Kaljunov Vladimir Nikolaevich – Chief researcher of neurophysiology laboratory of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus, Doctor of biological sciences (D. Sc), professor

Konoplija Natalya Evgenevna – deputy of director of Belorussian research center for pediatric oncology, hematology and immunology, Doctor of medical sciences (D. Sc), Assistant of professor

На сегодняшний день эксплуатация культур неопластических клеток с целью определения их чувствительности к цитостатическим препаратам еще не вошла в повседневную клиническую практику, но тенденция к тому становится все более явной. Она диктуется растущим пониманием необходимости перехода от существующей групповой к персонифицированной комплексной терапии, учитывающей не только тип опухолей, стадии их прогрессии, пол, возраст, расовую принадлежность пациентов, но и индивидуальные особенности организма [3, 9, 11, 34, 38].

В равной мере к тому же побуждает как многофакторная общая медикаментозная, так и перекрестная резистентность новообразований, подверженная изменениям в ходе их развития, курации и представляющая одну из сложных проблем онкопатологии [9, 34, 37]. Отсюда определение химиочувствительности *in vitro* в сочетании с другими показателями (клинической картиной течения заболевания, результатами цитоморфологического, биохимического, молекулярно-генетического анализов) видится как магистральная линия повышения эффективности противоопухолевой терапии [1, 43]. Благодаря культуральным системам возможно:

- 1) Установить прямое цитотоксическое влияние одного либо комбинации нескольких препаратов (терапевтический индекс) по оценке гибели и/или пролиферативной активности неопластических клеток.
- 2) Провести мониторинг химиочувствительности опухолевых клеток у конкретных лиц на разных этапах химиотерапии, которая выступает в роли интегративного индикатора возможности ответа организма на терапию [9].
- 3) Осуществить скрининг как потенциальных, так и новых противоопухолевых веществ с предсказанием эффективности их применения и исключением неэффективных соединений [9].
- 4) Изучить характер взаимодействия комбинаций фармакологических веществ друг с другом с целью выявления их аддитивных, синергических или антагонистических влияний.
- 5) Выбрать наиболее рациональную схему терапии применительно не только к гистологическому типу новообразования, степени его злокачественности, цитологическому, генно-биохимическому статусу, но и индивидуально-возрастной чувствительности пациентов [9].
- 6) Исследовать механизмы общей медикаментозной и перекрестной толерантности, изменяю-

щиеся в ходе опухолевой прогрессии и лечения, в соответствии со сменой профиля антигенов и осуществить поиск путей преодоления устойчивости ее специфическими ингибиторами, удаление из протоколов заведомо неэффективных соединений.

- 7) Идентифицировать среди находящихся на лечении пациентов с повышенным риском рецидива, учитывая клиническую картину, цитологические, иммунохимические, биохимические и молекулярно-генетические показатели [3, 7, 9, 34, 40, 42, 45].

Перечисленные обстоятельства инициировали создание множества методов определения лекарственной чувствительности, устойчивости опухолевых клеток и прогнозирования их реакции на химиотерапию [7, 17, 33]. Будучи отличными по принципиальным подходам, ориентирам и технологиям исполнения, они тем не менее включают одни и те же базовые принципы: выделение клеток из образцов опухолей, инкубацию посевов с химиопрепаратами, оценку выживаемости, митотического, клоногенного потенциала, ферментативной активности и интерпретацию полученных данных. Среди существующих методов наибольшее распространение получили следующие:

1. Пролиферативный тест (proliferative test – PT). Он показывает степень снижения митотического индекса по включению меченных аминокислот и оснований (^3H -тимидина, – уридина, – лейцина, – метионина, ^{135}I -метионина, ^{135}I -бромдеоксиуридина) во вновь синтезируемую ДНК готовящимися к делению клетками, расположенными в микротитрационных 96-плоскостных или луночных планшетах, с последующим сцинтилляционным подсчетом импульсов на β - и γ -счетчиках, привлечением автордиографии, абсорбционного ридера или метода проточной цитометрии [1, 7, 12, 20, 21, 33].
2. Метод тетразолиевого окрашивания (method tetrazolium test – MTT) дает количественное представление об индексе цитотоксичности (ИЦ). Он основан на способности митохондриальных лактат- и сукцинатдегидрогеназ живых клеток конвертировать проникающие в них в течение 1–6 ч инкубации растворимые соли тетразолия, а именно натриевую соль [2,3-бис-(2-метокси-4-нитро-5-сульфофенил)-2Н-тетразолий]-5-карбоксинилидина – ХТТ или 3-[(4,5-диметил-2-тиазол-2,5-дифенил)тетразолий] бромида – MTS в нерастворимый продукт – фармазан в присутствии электрон

сцепленного реагента феназинмоносulfата (PMS). С помощью солибилизаторов его кристаллы переводят в растворимую форму, оптическая плотность которых улавливается спектрофотометрически при длине волн 540–690 нм. Реагируют только живые метаболически активные клетки [3, 7, 9, 12, 21, 28, 43]. Чувствительность метода лежит в диапазоне от 1000 до 50 000 клеток/лунку.

3. Колониеформирующий анализ (colonic formation assay – CFA) опирается на клоногенные свойства стволовых клеток, т.е. их способность образовывать колонии в монослое, насчитывающие по 40–60 клеток. Метод обладает высокой прогностической ценностью для тестирования химиочувствительности стандартных и экспериментальных противоопухолевых средств [12, 29, 33, 40, 41, 42].
4. Дифференцированное окрашивание клеток на цитотоксичность (differential staining cytotoxicity assay – DiSC) основано на неодинаковой инкорпорации гематоксилин-эозина в нормальные и трансформированные живые клетки, а также прочного зеленого (fast green-Nigrosin) в погибшие, сообразно статусу проницаемости их мембран. Интактная плазмолемма препятствует поглощению красителей. Таким образом, удастся идентифицировать долю погибших клеток при влиянии цитостатических препаратов [3, 14, 29, 40]. Лекарственная восприимчивость измеряется соотношением выживших клеток в обработанных препаратами посевах к их количеству в необработанных контролях, которое должно составлять не менее 80% жизнеспособных клеток.
5. Оценка выживаемости клеток по уровню аденозинтрифосфорной кислоты (adenosine triphosphate cell viability assay – ATP assay) способствует количественному подсчету выживших клеток в культурах, обработанных химиопрепаратами, поскольку апоптотические клетки по причине утраты своей целостности демонстрируют выраженное снижение содержания АТФ. Добавляют реагент – люцеферин/люцеферазу, который катализирует испускание света при распаде АТФ до АДФ или АМФ и люцеферина, интенсивность которого пропорциональна метаболической активности субстрата и улавливается люминометром или β -счетчиком. Уменьшение АТФ указывает на лекарственную чувствительность, а отсутствие снижения – на устойчивость к тестируемым препаратам [27].

Неся в себе позитивные моменты, рассмотренные методы вместе с тем не лишены технических и теоретических проблем, нуждающихся в их решении. МТТ дает сопоставляемые показатели при наличии в образцах не менее 80% опухолевых клеток. Результат признается надежным, когда через 4 сут пребывания *in vitro* в контроле сохраняется 70% живых клеток [41]. Наконец, для МТТ анализа пригодны только адгезионные культуры, причем определенные условия культуральной среды подбираются для каждой клеточной линии индивидуально [35]. Хотя DiSC анализ (в отличие от МТТ) позволяет использовать материал со значительной примесью нормальных клеток (однако не более 30%), он остается трудоёмким [3]. Проблемность CFA сводится к следующим моментам. Имеется вероятность того, что истинные опухолевые клетки в большинстве не делятся (G_0), тогда как клетки, образующие колонии, реплицируются. Не исключается вероятность и того, что клоногенные единицы могут оказаться не подлинно стволовыми клетками. CFA в состоянии оценивать численность погибших клеток в сверхузком диапазоне (2 порядка), тогда как полновесные клинические ответы требуют, чтобы гибель клеток находилась в широком диапазоне. Это обстоятельство предписывает испытание нереально низких концентраций лекарственных соединений во избежание избыточного ложного положительного результата. В целом метод затратен по расходу времени (имеет продолжительный период роста клонов до 14 сут), материальных затрат, изнурительности подсчетов, сложности математических исчислений, неспособности варьировать условия культуральной среды, оказавшие влияние на удорожание его стоимости. Использование CFA ограничивается плохой клоногенной способностью многих клеточных линий, например бластных клеток крови, сквамозно-клеточной карциномы [35].

Изложенное выше побудило обратиться к наиболее простому по исполнению, оперативному, относительно дешевому и вместе с тем не уступающему по чувствительности способу индикации лекарственной цитотоксичности, каковым является анализ эксклюзии красителя (dye exclusion assay) [44]. Он исходит из принципа непроницаемости цитоплазматической мембраны нормальных клеток для специфических витальных красителей и утрате этой способности пострадавшими в результате дезинтеграции плазмалеммы. Таким образом, удастся подсчитать численность сохранивших и утративших свою жизнеспособность клеток, и по их соот-

ношению судить о степени цитотоксичности испытуемых химиопрепаратов [12, 131, 41]. При данном способе тестирования применяются различные красители (зеленый прочный, кристаллический фиолетовый, нейтральный красный, эозин, нигрозин Б, акридиновый оранжевый и др., в том числе синтезируемый Паулем Эрлихом еще в 1904 г. трипановый синий (trypan blue- ТВ), широко используемый в лабораторной практике как сам по себе, так и в комбинации с проточной цитометрией) [12]. Анализ исключения ТВ относительно скор, прост, малозатратен, обходится небольшим количеством клеток и при содержании ряда условий гарантирует достаточную результативность [12, 41]. Это предопределило предпочтительность выбора в пользу ТВ тестирования. Принимая во внимание перечисленное, в указанный метод были привнесены модификации, позволяющие обойти очерченные «ловушки» и адаптировать его применительно к интракраниальным неоплазиям, поскольку большинство анализов разрабатывалось на основе рака кроветворной и лимфоидной систем [3, 7, 9], тогда как мозговым опухолям уделялось гораздо более скромное внимание [1, 29, 33, 39, 42, 45].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на первичных культурах клеток, полученных из фрагментов интракраниальных неоплазий, взятых для гистологического анализа (с информированного согласия родителей) у 98 лиц в возрасте от 3 мес до 17 лет, находившихся на лечении в Республиканском центре детской нейрохирургии на базе ГКБ скорой медицинской помощи г. Минска в 2008–2012 гг. (договор о научном сотрудничестве от 21.11.2008 г.). Полученные из историй болезней данные о гистологических типах и степени злокачественности опухолей позволили сформировать три экспериментальные группы. Первая – включала 18 детей (медиана возраста $9,5 \pm 1,2$ года) с высокозлокачественными глиомами: анапластическими астроцитомами – АА, GrIII ($n=9$) и глиобластомами – ГБ, GrIV ($n=9$). Вторая группа состояла из 16 пациентов, страдающих эпендимомами – ЭП, GrII (медиана возраста $5,2 \pm 1,3$ года). Третья – включала 56 детей с эмбриональными опухолями (GrIV): медуллобластомами – МБ ($n=38$), нейробластомами – НБ ($n=4$), примитивными нейроектодермальными, ПНЭ ($n=6$) и атипичными тератоидно/рабдоидными – АТР ($n=8$) неоплазиями (медиана возраста $5,7 \pm 0,6$ года) [30].

Поступавший из клиники в течение 1–2 ч материал в стерильных условиях ламинарного бокса (Lobsonco, США) отмывали от крови, освобождали от соединительнотканых элементов в растворе Хэнкса (Sigma-Aldrich, США), содержащем 4%-ного сульфата гентамицина (Белмедпрепараты, РБ), и механически измельчали до мелких частиц. Клетки подвергали 10 мин ферментативной обработке смесью 0,25%-ного раствора трипсина и 0,02%-ного ЭДТА в соотношении 1:3 (Sigma-Aldrich, США) при 37°C. Действие фермента нейтрализовали внесением в чашки Петри с посевами 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США). Обработанный таким способом материал подсчитывали в камере Горяева и переносили в количестве 500 тыс клеток/мл в культуральные чашки (d=35 мм, Nuncl, Дания) с 2 мл среды Игла в модификации Дульбекко (DMEM, Sigma-Aldrich, США), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Клетки нейроэпителиальных неоплазий культивировали на протяжении 2 сут в стандартных условиях CO₂-инкубатора (Heracell, США) при 37°C, 95%-ной влажности и 5% парциальном давлении CO₂ [2, 19, 24] до достижения стадии логарифмического роста культур, которую оценивали визуально по резко возросшему количеству митозов и численности клеток с помощью цифровой фотокамеры Altra 20 (Nikon, Япония), снабженной программным обеспечением Analysis getIT (Olympus, Япония) на инвертированном микроскопе NY-2E (Carl Zeiss, Германия) при $\times 312,5$. Спустя 2 суток, в посеvy клеток вносили растворенные на 0,9%-ном растворе хлорида натрия (рН=7,3) испытуемые химиопрепараты в рабочих концентрациях, рассчитанных из терапевтических: цисплатин (Veropharm, РФ) – $3,3 \times 10^{-6}$ М [7], эпопозид (Ebewe Pharma, Австрия) – $1,6 \times 10^{-6}$ М [7], цитарабин (Белмедпрепараты, РБ) – $4,1 \times 10^{-6}$ М, карбоплатин (Veropharm, РФ) – $10,8 \times 10^{-6}$ М, циклофосамид (Белмедпрепараты, РБ) – $30,6 \times 10^{-6}$ М, винкристин (Veropharm, РФ) – $2,4 \times 10^{-9}$ М, темозоломид (Orion Pharma, Финляндия) – $10,3 \times 10^{-6}$ М и метотрексат (Ebewe Pharma, Австрия) – $11,0 \times 10^{-5}$ М. Посевы клеток, куда не добавляли цитостатические препараты, оставляли в качестве контрольных. По прошествии 1 сут после добавления химиопрепаратов, среду удаляли из чашек Петри, замещая ее 1 мл 0,25%-ного раствора трипсина с ЭДТА, в котором выдерживали культуру в течение 5 мин при 37°C. Затем клетки пипетировали, добавляли к ним 1–2 капли (10 мкл) 0,2%-ного раствора трипанового синего (Alta Aesar,

Германия), приготовленного на 0,9%-ном растворе хлорида натрия и переносили 20 мкл в камеру Горяева (Минимед, РФ). Через 2–3 мин в 15 больших квадратах по диагонали подсчитывали количество мертвых и живых клеток с установлением их соотношения [2]. Полученный эффект – степень подавления роста опухолевых клеток химиопрепаратом [5] – был выражен индексом цитотоксичности (формула 1) и подвергался сравнительному анализу. Рассчитывали ИЦ химиопрепаратов по формуле

$$N\% = (1 - \text{Опыт}/\text{Контроль}) \times 100 \quad (1)$$

где N% – индекс цитотоксичности препаратов, Опыт – выживаемость клеток при действии химиопрепаратов, Контроль – выживаемость клеток в контроле [5].

Результаты, полученные *in vitro*, сопоставляли с клинической эффективностью терапии. Образцы неоплазий делили на группы по степени чувствительности к химиопрепаратам *in vitro*. Для этого рассчитывали медиальное значения ИЦ химиопрепаратов для астроцитарных (медиальное значение ИЦ $39,0 \pm 2,0\%$) и эмбриональных (медиальное значение ИЦ $38,5 \pm 1,0\%$) опухолей (АА, ГБ, МБ, ПНЭО, АТРО, НБ). Образцы неоплазий, при действии на которые ИЦ химиопрепаратов достоверно ($P < 0,05$) превышал медиальное значение, относили к группе с «высокой чувствительностью». Опухоли, для которых ИЦ химиопрепаратов достоверно не отличался от медиального значения, относили в группу с «умеренной чувствительностью». Образцы неоплазий, при действии на которые ИЦ химиопрепаратов был ниже ($P < 0,05$) медиального значения, относили в группу с «низкой чувствительностью» [9]. Для эпендимом медиальное значение ИЦ химиопрепаратов составило $44,6 \pm 1,8\%$. В соответствии с этим, к группе с «высокой чувствительностью» были отнесены образцы неоплазий, ИЦ которых был достоверно ($P < 0,05$) выше медиального значения. Образцы опухолей, для которых ИЦ химиопрепаратов был ниже ($P < 0,05$) медиального значения, относили к группе с «низкой чувствительностью». Образцы неоплазий, для которых ИЦ химиопрепаратов достоверно ($P < 0,05$) не отличался от медиального значения, относили к группе с «умеренной чувствительностью». Всего протестировано $n = 3089$ посевов.

Пациентов, образцы неоплазий которых подвергались воздействию химиопрепаратов *in vitro*, также распределяли по группам в зависимости от эффективности проводимой химиотерапии. С этой

целью из историй болезни пациентов брали информацию о радикальности хирургического вмешательства: тотальное (резекция 95% и более объема опухоли), субтотальное (резекция 75–94% объема опухоли), частичное (резекция 50–74% объема опухоли) удаление, биопсия (удалении менее 50% объема опухоли) [6, 10, 30], спектре и концентрациях химиотерапевтических средств, применявшихся в течение 1–4 курсов химиотерапии на протяжении (3–6 мес), а также заключения, сделанные специалистами по магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии о положительной или отрицательной динамике объема остаточной опухоли, наличии метастазов, рецидивов в ближайших (спинной, головной мозг) и отдаленных регионах. Результаты МРТ или КТ сопоставляли с данными предыдущих исследований, проведенных после хирургической операции.

Эффективность проводимой химиотерапии пациентов оценивали по выраженности ответа опухоли на лечение. Были сформированы три группы: в группу «Ремиссия» (Р) вошли пациенты со всеми формами хирургической резекции новообразования, у которых наблюдали исчезновение или уменьшение размеров контрастирующей части опухоли не менее чем на 50% при двух идентичных КТ или МРТ исследованиях, интервал между которыми составлял не менее 6 недель при отсутствии диссеминации. Группа «Стабилизация» (С) включала пациентов со всеми формами хирургической резекции неоплазий, у которых констатировали отсутствие увеличения размеров опухоли (реакция сохранившейся их части), отсутствие ремиссии и диссеминации. В группу с «Прогрессированием заболевания» (ПЗ) вошли пациенты со всеми формами хирургической резекции неоплазий, у которых наблюдали увеличение объема опухоли на 25% и более или возобновление её роста после химиотерапии, наличие очагов метастазирования в соседние отделы головного мозга или в спинной мозг, диффузный, инфильтративный рост новообразования по данным визуализации МРТ или КТ [1, 6]. На основании этих данных пациенты, прошедшие курсы химиотерапии, а также фрагменты их неоплазий, протестированные *in vitro*, были распределены по двум основным группам: «ответившие» и «не ответившие» на химиотерапию.

Клетки рассматривали как «ответившие» на химиотерапию при попадании в группы образцов с «высокой» и «умеренной» чувствительностью, и «не ответившие», если образцы относились к группе с «низкой» чувствительностью [26]. Па-

циентов считали «ответившими» на терапию при их принадлежности к группам «Ремиссия» и «Стабилизация», «не ответившими» считали пациентов, принадлежащих к группе «Прогрессия» [6].

В порядке выяснения потенциальных возможностей способа сообразно приведенной раскладке были рассчитаны его чувствительность (Se), специфичность (Sp) и прогностическая значимость (PV). Чувствительность определяли как долю образцов в культуре с ИЦ более 31% в группе «с ответом на терапию» по формуле

$$Se = a / (a + c) \times 100\% \quad (2)$$

где Se – чувствительность, а – истинно положительный результат – количество образцов чувствительных клеток в группе пациентов с «ответом на терапию», с – ложноотрицательный результат – число образцов резистентных клеток в группе пациентов с «ответом на терапию». Специфичность выражали как процент резистентных и низкочувствительных образцов *in vitro* в совокупности «без ответа» на терапию неоплазий [25].

$$Sp = d / (b + d) \times 100\% \quad (3)$$

где Sp – специфичность способа, b – ложноположительный результат – количество образцов чувствительных клеток в группе пациентов «без ответа на терапию», d – истинно отрицательный результат – количество образцов резистентных клеток в группе пациентов «без ответа на терапию» [9]. Положительную прогностическую ценность способа (+PV) определяли по формуле

$$(+PV) = a / (a + b) \times 100\% \quad (4)$$

Отрицательную прогностическую ценность способа (–PV) рассчитывали по формуле

$$(-PV) = d / (d + c) \times 100\% \quad (5)$$

Каждый эксперимент проводили в трех-пяти независимых повторях. Результаты представляли как средняя арифметическая плюс/минус стандартная ошибка средней для выборки ($M \pm m$). Для сравнения двух групп по выраженности количественных признаков применяли стандартный t-тест Стьюдента с помощью программы StatPlus2005 пакета Statistica 6.0. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Итоги оценки чувствительности культивируемых клеток астроцитарных (АА и ГБ) неоплазий в группах «отвечивших» и «не отвечивших» на химиотерапию приведены в табл. 1.

Из данных таблицы 1 следует, что в группе «с ответом на терапию» наиболее чувствительными *in vitro* клетки опухолей оказались к темозоломиду, циклофосфамиду, карбоплатину, этопозиду и цитарабину, а из препаратов, применявшихся в терапии – к темозоломиду, этопозиду и цисплатину. Данные опухоли относились к группе «с умеренной чувствительностью». В то же время клетки опухолей, принадлежащих к группе «без ответа», продемонстрировали низкую чувствительность ко всему набору тестируемых *in vitro* цитостатических средств (ИЦ < 31%), но особенно к цитарабину. В ряде используемых в лечении цитостатических препаратов максимальные достоверные отличия между группами «отвечивших» и «не отвечивших» наблюдали при воздействии этопозидом.

Распределение образцов по характеру реакций анапластической астроцитомы и глиобластомы на терапию (табл. 2) позволило по формулам (2–5) рассчитать чувствительность, специфичность и прогностическую значимость предлагаемого

способа оценки химиочувствительности клеток пациентов с астроцитарными опухолями.

Чувствительность способа для пациентов с астроцитарными опухолями составила 64,5% (29 образцов из 45 в группе «ответ на терапию»). Специфичность равнялась 77,8% (7 из 9 образцов в выборке «без ответа на терапию»). Положительная прогностическая ценность способа (+PV) – 93,5% (29 образцов из 31). Отрицательная прогностическая ценность способа (–PV) – 30,4% (7 образцов из 23).

Химиочувствительность культур клеток эпендимом представлена в табл. 3.

Данные таблицы 3 показывают, что максимальную цитотоксическую эффективность *in vitro* эпендимомы, принадлежащие к группе с «ответом на терапию», проявляли к цисплатину, метотрексату, циклофосфамиду и цитарабину. Данная группа опухолей обладала умеренной восприимчивостью к химиопрепаратам. В то же время опухоли, относящиеся к группе пациентов «без ответа на терапию», обладали умеренной чувствительностью к цитарабину, карбоплатину, метотрексату, цисплатину и этопозиду, тогда как к винкристину, циклофосфамиду и темозоломиду они проявляли низкую химиочувствительность. Чувствительность клеток новообразований у пациентов в группах «с ответом» и «без ответа» на терапию статистически значимо отличалась для циклофосфамида, винкристина и цисплатина. Именно эти химиопрепараты вошли в курсы назначенного пациентам лечения.

Распределение образцов по группам реакции на терапию позволило рассчитать чувствительность, специфичность и прогностическую значимость предлагаемого способа для оценки химиочувствительности клеток эпендимомы (табл. 4).

Чувствительность способа для групп пациентов с эпендимомой составила 77,6% (38 образцов из 49 в группе «с ответом» на терапию). Специфичность – 91,0% (20 из 22 образцов в группе «без ответа» на терапию). Положительная прогностическая ценность способа (+PV) – 95,0% (38 образцов из 40), отрицательная прогностическая значимость (–PV) – 64,5% (20 образцов из 31).

Таблица 1. Чувствительность *in vitro* клеток астроцитарных опухолей к химиопрепаратам в группах пациентов «с ответом» и «без ответа» на терапию

Химиопрепарат	Индекс цитотоксичности, %	
	Ответ на терапию (n= 14)	Без ответа на терапию (n= 4)
Винкристин	35,8±5,3	21,7±7,6*
Карбоплатин	43,9±6,8	25,0±3,5*
Метотрексат	36,1±5,5	27,0±11,1
Темозоломид	47,3±4,7	28,5±3,4*
Циклофосфамид	34,7±14,5	29,7±4,7
Цисплатин	41,2±3,9	21,7±7,6*
Цитарабин	47,4±4,4	8,9±4,1*
Этопозид	50,6±5,4	4,3±3,3*
Медиальное значение	39,7± 1,8	

*Здесь и далее знаком * отмечены достоверные отличия индекса цитотоксичности химиопрепаратов в группе пациентов «без ответа на терапию» от группы «с ответом на терапию».*

*Жирным шрифтом выделен индекс цитотоксичности химиопрепаратов *in vitro*, которыми проводилась химиотерапия по протоколам в каждой группе пациентов*

Таблица 2. Ответ *in vivo* астроцитарных опухолей пациентов на 3–6-месячную химиотерапию и чувствительность клеток к химиопрепаратам *in vitro*

Чувствительность глиальных клеток к химиопрепаратам	Количество образцов астроцитарных опухолей пациентов в зависимости от ответа на курс химиотерапии, %	
	Ответ на терапию (n=14)	Без ответа на терапию (n=4)
Высокая	31,2% (14/45)	–
Умеренная	33,3% (15/45)	22,2% (2/9)
Низкая	35,5% (16/45)	77,8% (7/9)

Примечание:

Здесь и далее за образец принимали клетки опухоли, полученные от одного пациента и экспонированные в культуре с одним из химиопрепаратов. В скобках заключены цифры, указывающие количество образцов с данным показателем чувствительности клеток *in vitro* из общей совокупности тестированных

Таблица 3. Чувствительность *in vitro* клеток эпендимомы к химиопрепаратам в группах пациентов «с ответом» и «без ответа» на терапию

Химиопрепарат	Индекс цитотоксичности, %	
	Ответ на терапию (n=11)	Без ответа на терапию (n=5)
Винкристин	41,6±5,7	21,1±4,1*
Карбоплатин	44,7±3,7	46,2±8,0
Метотрексат	51,1±6,4	44,5±22,4
Темозоломид	43,7±8,4	32,5±18,8
Циклофосфамид	48,0±7,0	29,8±7,2*
Цисплатин	52,0±7,5	38,9±4,7*
Цитарабин	48,7±7,6	52,9±8,0
Этопозид	44,3±6,8	38,3±4,3
Медиальное значение	44,6 ± 1,8	

Таблица 4. Ответ *in vivo* эпендимом пациентов на 3–6-месячную химиотерапию и чувствительность клеток к химиопрепаратам *in vitro*

Чувствительность клеток эпендимомы к химиопрепаратам	Количество образцов эпендимом пациентов в зависимости от ответа на курс химиотерапии, %	
	Ответ на терапию (n=11)	Без ответа на терапию (n=5)
Высокая	32,7% (16/49)	4,5% (1/22)
Умеренная	44,9% (22/49)	4,5% (1/22)
Низкая	22,4% (11/49)	91,0% (20/22)

Химиочувствительность культур клеток эмбриональных неоплазий представлена в табл. 5.

Из данных таблицы 5 следует, что наибольшую эффективность *in vitro* в отношении клеток эмбриональных неоплазий в группе пациентов «с ответом» на терапию проявляли цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, метотрексат и карбоплатин. Неопластические клетки обладали умеренной химиочувствительностью к этим химиопрепаратам, а также к винкристину, темозоломиду, цитарабину, этопозиду.

Неоплазии пациентов, принадлежащих к группе «без ответа на терапию», обладали низкой чувствительностью к циклофосфамиду и винкристину, тогда как к другим цитостатическим средствам, среди которых только метотрексат и этопозид применяли для химиотерапии, они проявляли умеренную химиочувствительность. Кроме того, чувствительность клеток эмбриональных неоплазий к метотрексату и циклофосфамиду достоверно отличалась между группами опухолей.

Опухоли «с ответом на терапию» проявляли умеренную чувствительность к двум препаратам (циклофосфамиду и цисплатину), которые были включены в протоколную химиотерапию, а в группе неоплазий «без ответа на терапию» – к метотрексату и этопозиду.

Распределение образцов эмбриональных неоплазий по группам реакции на терапию позволило рассчитать чувствительность, специфичность и прогностическую значимость предлагаемого способа для оценки химиочувствительности клеток (табл. 6).

Чувствительность способа для пациентов с эмбриональными неоплазиями составила 63,2%

(143 образца из 226 в группе с «ответом» на терапию). Специфичность – 44,5% (16 из 36 образцов в группе «без ответа» на терапию). Положительная прогностическая ценность способа (+PV) – 88,1% (148 образца из 168). Отрицательная прогностическая значимость (–PV) – 17,0% (16 образцов из 94).

Низкая специфичность в данной группе опухолей объясняется большим количеством образцов с умеренной и высокой химиочувствительностью в группе «без ответа» на терапию, большой гетерогенностью гистологических типов новообразований. Низкая отрицательная прогностическая значимость (–PV) обусловлена наличием большого количества образцов (78) с низкой эффективностью в группе пациентов с «ответом» на терапию.

Итоговое распределение химиочувствительности культивируемых клеток образцов всех изученных нейроэпителиальных опухолей суммирует табл. 7.

Данные таблицы и формулы 2–5 констатируют следующие характеристики метода для пациентов с нейроэпителиальными новообразованиями: чувствительность – 67,2% (200 образцов из 320 в группе «с ответом» на терапию). Специфичность – 56,8% (38 из 67 образцов в группе «без ответа» на терапию). Положительная прогностическая ценность варианта метода – 87,3% (200 образцов из 229). Отрицательная прогностическая значимость – 26,6% (38 из 143 образцов).

Представленные характеристики способа оценки химиочувствительности *in vitro* сравнили с описанными в литературе. С этой целью было проанализировано 15 статей, где изложены аналогичные параметры различных способов оценки чувствительности клеток разных типов новообразований [9, 26, 29, 32].

Результаты обработки содержащихся в них данных представлены в таблице 8.

Параметры чувствительности и положительной прогностической значимости (+PV) разработанного авторами метода совпадают с данными ли-

Таблица 5. Чувствительность *in vitro* клеток эмбриональных новообразований к химиопрепаратам в группах пациентов «с ответом» и «без ответа» на терапию

Химиопрепарат	Индекс цитотоксичности, %	
	Ответ на терапию (n=47)	Без ответа на терапию (n=9)
Винкристин	35,0±2,9	29,0±4,4
Карбоплатин	37,7±4,2	42,8±7,2
Метотрексат	37,9±3,2	40,1±6,3
Темозоломид	36,8±4,2	39,3±5,0
Циклофосфамид	39,9±3,6*	25,9±2,2*
Цисплатин	43,8±3,5	42,7±8,4
Цитарабин	39,1±3,2	38,9±5,8
Этопозид	35,5±3,2	42,7±7,1
Медиальное значение	38,5±1,0	

Таблица 6. Ответ *in vivo* эмбриональных неоплазий пациентов на 3–6-месячную химиотерапию и чувствительность клеток к химиопрепаратам *in vitro*

Чувствительность клеток эмбриональных опухолей к химиопрепаратам	Количество образцов эмбриональных опухолей пациентов в зависимости от ответа на курс химиотерапии, %	
	Ответ на терапию (n=47)	Без ответа на терапию (n=9)
Высокая	28,7% (65/226)	11,1% (4/36)
Умеренная	36,7% (83/226)	44,4% (16/36)
Низкая	34,5% (78/226)	44,5% (16/36)

Таблица 7. Ответ *in vivo* нейроэпителиальных неоплазий пациентов на 3–6-месячную химиотерапию и чувствительность клеток к химиопрепаратам *in vitro*

Чувствительность клеток мозговых опухолей к химиопрепаратам	Количество образцов нейроэпителиальных опухолей пациентов в зависимости от ответа на курс химиотерапии, %	
	Ответ на терапию (n=72)	Без ответа на терапию (n=18)
Высокая	29,7% (95/320)	9,0% (6/67)
Умеренная	37,5% (120/320)	34,3% (23/67)
Низкая	32,8% (105/320)	56,8% (38/67)

тературы. Значения специфичности и негативной прогностической значимости несколько ниже. Возможным тому объяснением может служить небольшое количество истинно отрицательных образцов (резистентных в группе «без ответа» на терапию) при значительном их количестве среди ложноположительных (чувствительных в группе «без ответа» на терапию) и ложноотрицательных (не чувствительных в группе «с ответом» на терапию). Это связано с неоднозначной степенью гетерогенности различных типов новообразований и наличием среди одного типа опухолей примерно одинаковой численности клеток, проявляющих чувствительность к химиотерапии (ИЦ химиопрепаратов достоверно не отличался и был выше медиальных значений для каждой группы опухолей) и устойчивых к ней (ИЦ химиопрепаратов был ниже медиального значения ИЦ). Количество последних оказалось особенно высоким в образцах от пациентов с эмбриональными опухолями, отличающихся обилием раковых стволовых клеток [13, 18, 36] с выраженной общей лекарственной толерантностью [8, 46]. Принимая во внимание относительную простоту использования метода и скорость получения верифицированных результатов, небезосновательно рекомендовать предложенный вариант метода по окрашиванию трипановым синим для подбора наиболее эффективных химиопрепаратов при злокачественных интракраниальных опухолях.

Методы индивидуальной оценки лекарственной чувствительности и устойчивости пока не используются широко в повседневной медицинской практике. Их преимущества в прогнозировании ответа опухолей на терапию, как и предпочтительность продиктованных *in vitro* персонифицированных режимов перед конвенциональными, активно обсуждаются.

Одни авторы показали преимущества методов персонифицированного определения химиочув-

ствительности перед стандартной химиотерапией и, опираясь на высокую корреляцию культуральных ответов с клиническими (реакция опухолей, состояние пациентов, протяженность безрецидивного и общего выживания), высказались в поддержку развития методов таргетированного подхода [1, 16, 21, 26, 32, 37]. Другие исследователи не смогли выявить преимуществ методов индивидуальной оценки химиочувствительности перед протокольными и заняли отрицательную позицию [22, 27, 28]. Третьи авторы, установив лишь частичные преимущества в персонифицированном тестировании химиочувствительности, заняли промежуточную позицию [22, 27]. Нередко наблюдения по сопоставлению результатов *in vitro* и *ex vivo* были малочисленны, а если и имели представительную выборку, то не были аккуратно спланированы. Порой в них отсутствуют сведения о длительности безрецидивного и общего выживания пациентов, его качестве, неблагоприятных побочных реакциях, а также не фигурируют «слепые» сравниваемые группы [15, 37]. Отсюда проистекает известная сдержанность в общей оценке проблемы. В 2012 г. появился обширный системный обзор [15] членов рабочей группы Американской ассоциации клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO), посвященный критическому анализу преимуществ, директированных существующими методами определения *in vitro* терапии перед групповой. Резюмирующая часть содержит формулировку: «использование химиотерапевтических препаратов для индивидуализации терапии пациентов не рекомендуется объективной реальностью» пока не будет проверено медицинской практикой. Между тем, по мнению онкологов, поскольку персонифицированная стратегия, опирающаяся на культуральные исследования, несет в себе потенциальную перспективу, право на ее клиническое испытание остается приоритетным. Широкомасштабное внедрение ме-

Таблица 8. Средние значения показателей различных методов анализа химиочувствительности культур клеток, отличных по гистологическим типам типов неоплазий

Метод	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	Положительная прогностическая ценность (+PV), %	Отрицательная прогностическая ценность (–PV), %
Метод, разработанный авторами	67,2	56,8	87,3	26,6
Данные литературы	65,2 ± 5,9 (16,6–100)	79,1 ± 6,4 (27–100)	78,1 ± 3,2 (42,7–100)	76,9 ± 5,2 (19–97,7)

тодов индивидуальной оценки химиочувствительности на культурах клеток в клиническую практику возможно будет лишь после получения положительных результатов в масштабных, про- и ретроспективных, грамотно спланированных, клинически контролируемых рандомизированных испытаниях. Состоявшееся 3 года назад в Берлине заседание Генеральной Ассамблеи онкологических институтов Европы приняла резолюцию, в которой признала, что достичь успехов в онкотерапии возможно лишь при учете

персональных маркеров опухолевого процесса [11]. Это становится доминирующим направлением проектов в Европе и США. Так как «персонифицированная медицина» имеет больше шансов на успех, чем стандартная, поскольку задействованные в канцерогенезе гены и их продукты отличаются не только сообразно типу и степени злокачественности опухолей, но и персональными особенностями организма пациента [38]. Их учет становится доминирующей стратегией в онкотерапии.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Апшкальне Д. Л., Круминя Г. А., Кикут Р. П., Котельников В. М. Результаты клинического применения методов индивидуальной чувствительности химиотерапевтических препаратов для лечения глиом. *Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*: 1980; 6: 7–12.

Apshkalne D. L., Kruminya G. A., Kikut R. P., Kotelnikov V. M. Results of clinical application of individual sensitivity methods of chemotherapeutic agents for the treatment of gliomas. *Voprosy Neyrohirurgii im. Burdenko N. N.* [Burdenko N. N. Questions in Neurosurgery], 1980, № 6, pp. 7–12.
2. Божкова В. П., Брежестовский П. Д., Буравлев В. П. и др. Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы; под ред.: Б. П. Вепринцева, И. В. Викторова, Б. Я. Вильнера. – М.: Наука, 1988. – 318 с.

Bozhkova V. P., Brezhestovskiy P. D., Buravlev V. P. et al. "Rukovodstvo po kultivirovaniyu nrvnoy tkani. Metody. Tehnika. Problemy." ["Guidelines for culturing neural tissue. Methods. Technics. Problems."]. Moscow. Nauka Publ. 1988. – p. 318.
3. Иншаков А. Н. Фармакодинамическое моделирование чувствительности опухолевых клеток хронического лимфолейкоза и множественной миеломы к химиопрепаратам in vitro: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12; [Рос. онкол. науч. центр им. Н. Н. Блохина РАМН]. – М., 2012; 26 с.

Inshakov A. N. Farmakodinamicheskoe modelirovanie chuvstvitelnosti opuholevyh kletok hronicheskogo limfoleykoza I mnozhestvennoy mielomy k himiopreparatam in vitro. Cand. Diss. [Pharmacodynamic modeling of the sensitivity of tumor cells of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma for chemotherapeutic agents in vitro. Cand. Diss.] Moscow, 2012. p. 26.
4. Конопля Н. Е. Лечение медуллобластомы у детей младше четырех лет // *Мед. журн.* – 2009. – № 1. – С. 112–114.

Konoplya N. E. Treatment of medulloblastoma in children younger four years. *Meditinskij Zhurnal* [Medical journal], 2009, № 1, pp. 112–114.
5. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д., Васильева А. Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая; под ред.: А. Г. Муляра, О. Н. Чиченкова. – М.: Гриф и К, 2012; 944 с.

Mironov A. N., Bunatyan N. D., Vasilyeva A. N. et al. "Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaya; pod red.: A. G. Mulyara, O. N. Chichenkova." [Guidelines for conducting pre-clinical trials of drugs: Part I.]. Moscow. Grif I K Publ. 2012. 944p.
6. Орлов Ю. А. Комбинированное лечение детей с опухолями головного мозга. *Онкология*: 2005; 7 (4): 332–338.

Orlov Yu. A. Combined treatment of children with brain tumors. *Onkologiya* [Oncology]. 2005. № 7(4), pp. 332–338.
7. Свириновский А. И. Методологические исследования лекарственной чувствительности

- лейкозных клеток. Пробл. здоровья и экол.: 2011; 3: 89–91.
- Svirinovskyj A. I. Methodological investigations of drug sensitivity of leukemic cells. Problemy zdorovya I ekologii [Problems of Health and Ecology], 2011, № 3, pp.89–91.
8. Свирновский А. И., Пасюков В. В. Молекулярные основы феномена химио- и радиорезистентности при опухолевых процессах. Мед. новости: 2007; 11: 7–19.
 - Svirinovskyj A. I., Pasyukov V. V. Molecular basis of the phenomenon of chemo- and radio-resistance in the tumor processes. Meditsinskie Novosti [Medical News], 2007, № 11, p.7–19.
 9. Свирновский А. И., Сергиенко Т. Ф., Алейникова О. В. и др. Скрининг лекарственной чувствительности лейкозных клеток как вариант персонализации терапии опухолевых заболеваний лимфоидной ткани. Здравоохранение. 2012; 7: 8–13.
Svirinovskyj A. I., Sergienko T. F., Aleynikova O. V. et al. Screening of drug sensitivity of leukemia cells as an alternative of personalization of treatment of neoplastic diseases lymphoid tissue. Zdravoohranenie [Healthcare], 2012, № 7, pp.8–13.
 10. Талабаев М. В., Конопля Н. Е. Радикальность нейрохирургического вмешательства в лечении нейроэпителиальных опухолей задней черепной ямки. Мед. панорама: 2009; 3: 10–15.
 - Talabaev M. V., Konoplya N. E. Radicalism of neurosurgical intervention in the treatment of neuroepithelial tumors of the posterior cranial fossa. Meditsinskaya panorama [Medical Panorama], 2009, № 3, pp.10–15.
 11. Чехун В. Ф. От системной биологии рака до методологии персонализированного лечения. Онкология: 2012; 14 (2): 84–88.
 - Chekhun V. F. From systemic biology of cancer to methodology of personalized treatment. Onkologiya [Oncology], 2012, № 14(2), pp.84–88.
 12. Banerjee D., Longo-Sorbello G., Saydam J. et al. Cytotoxicity and cell growth assays. Cell Biology, Cell Tissue Culture: 2006; 0: 315–24.
 13. Bertrand J. Begaud-Grimaud G, Bessette B, et al. Cancer stem cells from human glioma cell line are resistant to Fas-induced apoptosis. Intern. J. of Oncology: 2009; 34 (3): 717–27.
 14. Bosanquet AG. Correlations between therapeutic response of leukaemias and in-vitro drug-sensitivity assay. Lancet: 1991; 337 (8743): 711–14.
 15. Burstein H. J., Mangu P. B., Somerfield M. R. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. J. Clin. Oncol.: 2011; 29 (24): 3328–30.
 16. Cortazar P., Johnson B. E. Review of the efficacy of individualized chemotherapy selected by in vitro drug sensitivity testing for patients with cancer. J. Clin. Oncol: 1999; 17(5): 1625–31.
 17. Courtenay V. D. A replenishable soft agar colony assay for human tumour sensitivity testing. Recent Results Cancer Res: 1984; 94: 17–34.
 18. Fan X., Eberhart C. G. Medulloblastoma stem cells. J. of Clinical Oncology: 2008; 26 (17): 2821–27.
 19. Freshney R. I., Masters J. R. W. et al. Animal Cell Culture: a Practical Approach; ed. J. R. W. Masters. 3rd ed. London: Oxford Univ. Press, 2000; 315 p.
 20. Freshney R. I., Morgan D. Radioisotopic quantitation in microtitration plates by an autofluorographic method. Cell Biol. Int. Rep: 1978; 2(4): 375–80.
 21. Galderisi F, Stark L Li J. et al. Flow cytometric chemosensitivity assay as a predictive tool of early clinical response in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer: 2009; 53 (4): 543–50.
 22. Gallion H., Christopherson W. A., Coleman R. L. et al. Progression-free interval in ovarian cancer and predictive value of an *ex vivo* chemoresponse assay. Int. J. Gynecol. Cancer: 2006; 16 (1): 194–201.
 23. Giasson J., Chen Y. Mysterious stones. Clin. Chem: 2014; 60 (1): 274–75.
 24. Gibbons H. M., Dragunow M. Adult human brain cell culture for neuroscience research. Intern. J. Biochem. Cell Biology: 2010; 42: 844–56.
 25. Greenberg R. Daniels S., Flanders D. Medical Epidemiology; Lange Medical Books. NY, 2001; 215 p.
 26. Herzog T. J., Krivak T. C., Fader A. N. et al. Chemosensitivity testing with ChemoFx and overall

- survival in primary ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203 (1): 68. e1–6.
27. Hetland T. E., Kærn J., Skrede M. et al. Predicting platinum resistance in primary advanced ovarian cancer patients with an *in vitro* resistance index. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 69 (5): 1307–14.
 28. Jun K. R., Jang S., Chi H. S. et al. Relationship between *in vitro* chemosensitivity assessed with MTT assay and clinical outcomes in 103 patients with acute leukemia. *Korean J. Lab. Med.* 2007; 27 (2): 89–95.
 29. Kimmell D. W., Shapiro J. R., Shapiro W. R. *In vitro* drug sensitivity testing in human gliomas. *J. of Neurosurgery.* 1987; 66 (2): 161–71.
 30. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D. et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / ed.: Louis, D. Lyon: IARC Press, 2007: 309 p.
 31. Macdonald D. R., Cairncross J. G. Surgery for single brain metastasis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (2): 132–3.
 32. Matsuo K., Bond V. K., Eno M. L. et al. Low drug resistance to both platinum and taxane chemotherapy on an *in vitro* drug resistance assay predicts improved survival in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian and peritoneal cancer. *Int. J. Cancer.* 2009; 125 (11): 2721–7.
 33. Morgan D., Freshney R. I., Darling J. L. et al. Assay of anticancer drugs in tissue culture: cell cultures of biopsies from human astrocytoma. *Br. J. Cancer.* 1983; 47 (2): 205–14.
 34. Pieters R., Huismans D. R., Loonen A. H. et al. Relation of cellular drug resistance to long-term clinical outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1991; 338 (8764): 399–403.
 35. Ross D. D., Thompson B. W., Ordóñez J. V., Joneckis C. C. Improvement of flow-cytometric detection of multidrug-resistant cells by cell-volume normalization of intracellular daunorubicin content. *Cytometry.* 1989; 10 (2): 185–91.
 36. Ross R. A., Spengler B. A. Human neuroblastoma stem cells. *Seminars in Cancer Biol.* 2007; 17 (3): 241–7.
 37. Samson D. J., Seidenfeld J., Ziegler K. et al. Chemotherapy sensitivity and resistance assays: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (17): 3618–30.
 38. Sequist L. V., Muzikansky A., Engelman J. A. A new BATTLE in the evolving war on cancer. *Cancer Discov.* 2011; 1 (1): 14–6.
 39. Tomlinson F. H., Lihou M. G., Smith P. J. Comparison of *in vitro* activity of epipodophyllotoxins with other chemotherapeutic agents in human medulloblastomas. *Brit. J. Cancer.* 1991; 64 (6): 1051–9.
 40. von Hoff D. D., Clark G. M., Stogdill B. J. et al. Prospective clinical trial of a human tumor cloning system. *Cancer Res.* 1983; 43 (4): 1926–31.
 41. Weisenthal L. M., Lippman M. E. Clonogenic and nonclonogenic *in vitro* chemosensitivity assays. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 69 (6): 615–32.
 42. Wolff J. E., Trilling T., Mölenkamp G. et al. Chemosensitivity of glioma cells *in vitro*: a metaanalysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999; 125 (8/9): 481–6.
 43. Xu J. M., Song S. T., Tang Z. M. et al. Neoadjuvant chemotherapy in inoperable, locally advanced, and inflammatory breast carcinoma: a pilot study of MTT assay *in vitro* and outcome analysis of 10 patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 2001; 24 (3): 259–63.
 44. Yataganas X., Strife A., Perez A. et al. Microfluorimetric evaluation of cell kill kinetics with 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* 1974; 34 (10): 2795–806.
 45. Yung W. K. *In vitro* chemosensitivity testing and its clinical application in human gliomas. *Neurosurgical Rev.* 1989; 12 (3): 197–203.
 46. Yang Z., Wu D., Bui T. et al. A novel human multidrug resistance gene *MDR1* variant *G571A* (G191R) modulates cancer drug resistance and efflux transport. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327 (2): 474–81.

Международный
ежеквартальный
научно-практический
журнал по онкологии

Основан в августе 2010 г.

№ 3 – 2015 (14)
Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Российского общества клинической онкологии и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.

Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в списки цитирования **Scopus** и **Medline**.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы, лекция, клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.

Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала <http://www.malignanttumours.org>

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала или по электронному адресу: editorial@oncoprogress.ru

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»
ОАО Агентство «Роспечать» — **71159**

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.

Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ" Ф СП - 1
Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ На газету **7 1 1 5 9**
журнал (индекс издания)

«Злокачественные опухоли» (наименование издания) Количество комплектов

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому

Линия отреза

П В место литер ДОСТАВОЧНАЯ **7 1 1 5 9**
КАРТОЧКА (индекс издания)

На газету **«Злокачественные опухоли»**
журнал (наименование издания)

стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов
	каталожная	руб.	коп.	
	переадресовки	руб.	коп.	

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Город
село
почтовый индекс область
Район
код улицы улица
дом корпус квартира Фамилия И.О.

Жавлор

винфлунин

**“Самый высокий уровень доказательности
на настоящий момент”^{1, 2}**

▶ Уротелиальный переходно-клеточный рак,
резистентный к режимам на основе платины

ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ³

Моноterapia пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины.

1 - Клинические рекомендации ESMO. 2 - Клинические рекомендации EAU. 3 - Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор.

Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721 от 02.07.2012. За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 11.
Тел.: +7 (495) 789-95-33 - Факс: +7 (495) 789-95-34. e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

СУТЕНТ®: международный стандарт 1й линии терапии распространенного и метастатического почечно-клеточного рака при благоприятном и промежуточном прогнозе¹⁻⁵.

- Медиана общей выживаемости превышает 2 года в первой линии терапии ($p < 0,051$)³
- Более чем в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с интерфероном α : 11 месяцев vs 5 месяцев ($p < 0,001$)²⁻³
- Частота ответа на терапию 47% по сравнению с интерфероном α : 47% vs 12%³

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сутент® (ЛСР-002516/07-230614). 2. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 2 (356): 115-124. 3. Motzer RJ et al. J Clin Oncol, 2009, 27: 3584-3590. 4. B. Escudier, T. Eisen, C. Porta et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii165-vii171, 2012. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1.2013. NCCN.org

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07

Международное непатентованное название:

сунитиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба. **Вспомогательные вещества:** маннитол (80,0 мг, 39,663 мг и 79,326 мг, соответственно), кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

Показания к применению

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитотоксическими;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;

- Тяжелая степень печеночной недостаточности;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (эффективность и безопасность препарата «Сутент» у детей не установлены).

Состорожность

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной недостаточности и при легкой и средней степени печеночной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повышать концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бисфосфонатами.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии цитотоксическими вследствие резистентности или непереносимости; распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитотоксическими. Рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и не должна составлять более 75 мг и менее 25 мг.

Нерезектабельные или метастатические, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания: рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва. Доза препарата должна составлять не более 50 мг в день.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: У пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности (класс A, B по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован.

Применение у больных с нарушением функции почек: у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются: тромбоэмболия легочной артерии (1%), тромбоцитопения (1%), опухольное кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%), повышение артериального давления (0,4%), почечная недостаточность, сердечная недостаточность и перфорация кишечника.

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, (отмеченными более чем у 20% пациентов) являются усталость, желудочно-

СУТЕНТ капсулы
СУНИТИНИБ

Открывая возможности

кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушение пигментации кожи, сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сухость кожи, изменение окраски волос; воспаление слизистых оболочек; астения, нарушение вкуса и анорексия.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®

Pfizer Oncology

ООО «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00

WRUSUTAD 14009



Клиника
женского
здоровья

3D МАММОГРАФИЯ

ТРЕХМЕРНАЯ (СТЕРЕОСКОПИЧЕСКАЯ) ЦИФРОВАЯ МАММОГРАФИЯ

- Первая в мире технология, способная создавать **трехмерное изображение** тканей молочной железы
- **Наиболее точная ранняя** диагностика рака молочной железы
- Подробное изображение **всей внутренней структуры** ткани молочной железы
- 3D-маммографию используют для разрешения **сложных диагностических ситуаций**
- Технология позволяет выявить рак молочной железы на ранней стадии, **до появления симптомов!**
- **Единственная в России** система для выполнения 3D-маммографии в Клинике женского здоровья

www.mosmammolog.ru

www.mknc.ru

★ МОСКВА

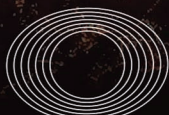
17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

www.rosoncweb.ru