

Международный
ежеквартальный
научно-практический
журнал по онкологии

Основан в августе 2010 г.

№ 4 – 2015 (15)
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
МНЦ 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 МАСТЭКТОМИЯ: РОЖДЕНИЕ, ЭВОЛЮЦИЯ И СОВРЕМЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Малыгин С.Е.
THE ROLE OF MASTECTOMY IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF BREAST CANCER: BEGINNING, EVOLUTION AND RECENT CHANGES
Malygin S.E.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 14 ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ КАК МИШЕНЬ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ
Борисов К.Е., Сакаева Д.Д.
TUMOR MICROENVIRONMENT AS A TARGET OF MALIGNANT GLIOMAS TREATMENT
Borisov K.E., Sakaeva D.D.
- 24 ДИАГНОСТИКА ОТЕЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДИК ИЗМЕРЕНИЯ ТОЛЩИНЫ КОЖИ
Ермаков А.В., Сарибекян Э.К., Степанов С.О., Рубцова Н.А., Колесникова Е.В.
THE USING OF THE INSTRUMENTAL METHODS OF SKIN THICKNESS MEASUREMENT FOR THE DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BREAST CANCER
Ermakov A.V., Saribekyan E.K., Stepanov S.O., Rubtsova N.A., Kolesnikova E.V.
- 28 ВОЗМОЖНО ЛИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?
Иванов В.Г., Волох М.А., Федосов С.И., Ермилова Е.В., Николаев К.С.
IS IT POSSIBLE TO IMPROVE BREAST CONSERVING SURGERY OPERATIONS
Ivanov V.G., Volokh M.A., Fedosov S.I., Ermilova E.V., Nikolaev K.S.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ OWN RESEARCH

- 35 КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГИОТРИФ® (АФАТИНИБ) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО С МУТАЦИЕЙ DEL19 РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR)
Горбунова В.А., Орлов С.В., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю.
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF GIOTRIF® (AFATINIB) AS FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH DEL19 MUTATION OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) GENE
Gorbunova V.A., Orlov S.V., Zyryanov S.K., Belousov D.Y.
- 48 ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ
Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Косов А.А., Русаков И.Г.
INFLUENCE OF DIFFERENT REGIMENS OF PROSTATE CANCER ANDROGEN DEPRIVATION ON METABOLIC SYNDROME AND SEXUAL DYSFUNCTION
Mishugin S.V., Gitzkevich A.A., Kosov A.A., Rusakov I.G.
- 52 МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Хисамов А.А., Мануйлова О.О., Бяхов М.Ю.
MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND THE WAYS TO OVERCOME ENDOCRINE RESISTANCE IN BREAST CANCER
Khislamov A.A., Manujlova O.O., Byakhov M.Y.

Электронная версия
русскоязычного издания журнала
www.malignanttumours.org

№ 4 – 2015 (15)
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. Тюлядин, 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, DSc,
Professor

МАЛЫГИН С. Е.
MALYGIN S. E.

Мастэктомия: рождение, эволюция и современное значение в лечении и профилактике рака молочной железы

The role of mastectomy in treatment and prophylaxis of breast
cancer: beginning, evolution and recent changes

Цитирование: Malygin S. E. The role of mastectomy in treatment and prophylaxis of breast cancer: beginning, evolution and recent changes. Malignant Tumours 2015; 4: 3–13

DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–3–13

На протяжении более ста лет мастэктомия была символом радикального лечения рака молочной железы. Разработанный в конце XIX века этот вид оперативного вмешательства претерпел значительные изменения в результате изучения вопросов распространения опухолевого процесса. В статье описаны исторические аспекты попыток хирургического лечения рака молочной железы, история создания радикальных подходов к лечению рака и органосохраняющего лечения. Описаны современные модификации мастэктомии в комбинации с одномоментной реконструкцией, такие как кожесохраняющая и с сохранением сосково-ареолярного комплекса, обсуждены показания и результаты их применения в современной хирургической практике.

Summary

Over the last century, mastectomy has symbolized radical surgical treatment of breast cancer. Since the end of XIX this surgical operation has undergone significant changes due to recognize the paths of breast cancer progression. The review reveals the history of breast cancer surgery, describes and discusses the recent approaches with immediate breast reconstruction, including skin-sparing and nipple-sparing modification.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, мастэктомия, реконструкция молочной железы

KEY WORDS

breast cancer, mastectomy, breast reconstruction

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Малыгин Сергей Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: drmalygin@yahoo.com

CONTACT INFORMATION

Malygin Sergey Evgen'evich – MD, PhD, Russian National Research Medical University, Department of Oncology and Radiation Therapy, assistant professor, e-mail: drmalygin@yahoo.com

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Термин «мастэктомия», означающий удаление одной или обеих молочных желез, пришел к нам из глубины веков и до сих пор используется в современной медицине. Эволюция оперативной процедуры, лежащей в основе мастэктомии, происходила на протяжении сотен лет и продолжает происходить в настоящее время на фоне развития и совершенствования диагностики, хирургической техники, морфологической диагностики, методик лучевой терапии и других областей медицины.

Самые ранние источники, такие как древнеегипетский папирус, известный под именем «папирус по хирургии Эдвина Смита» (1600 д.н.э.), описывающий 8 случаев опухолевых язв в области груди с попыткой «прижигания», а также работы Гиппократ (460–370 д.н.э.), описавшего злокачественную опухоль как самостоятельное заболевание (*karkinos* (греч. – краб), в современной интерпретации – карцинома или рак), и, в частности, злокачественные опухоли молочной железы констатировали тщетность попыток лечения и ухудшение прогноза при попытках воздействия на опухоль.

Необходимость удаления молочной железы для лечения такого заболевания как рак молочной железы была осознана и сформулирована Галеном в 168 году н.э., который предлагал использовать метод «отжигания» молочной железы раскаленным инструментом. Тем не менее он также отмечал неблагоприятный исход заболевания вне зависимости от попыток лечения.

В эпоху средних веков и Ренессанса разрозненные источники описывают процедуры удаления молочной железы, описывая инструменты и методы ее острого отсечения с остановкой кровотечения путем тугого бинтования. Отсутствие анестезии, адекватной техники гемостаза и асептики приводили к смерти большинства оперированных от болевого шока, кровопотери и послеоперационных инфекционных осложнений [1].

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ПРИНЦИПОВ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ

Заслуженную славу в области разработки адекватного оперативного вмешательства при раке молочной железы имеют американские хирурги Вильям Стюарт Холстед (W.S. Halsted), проработавший всю свою жизнь в Госпитале Джона Хопкинса в Балтиморе, а также его коллега из клиники Нью-Йорка Вилли Майер (W. Meyer), опубликовавшие с интервалом в один месяц в 1894 г. результаты успешного хирургического лечения рака молочной железы [2, 3].

«Центробежная» теория Холстеда, указывающая на путь лимфогенного метастазирования рака, определила концепцию хирургического лечения рака молочной железы на многие десятилетия вперед. Результатом концепции было оперативное вмешательство, которое было названо Холстедом «радикальной мастэктомией», которое включало полное удаление молочной железы с кожей (что подразумевало необходимость использования кожного трансплантата для закрытия раны), удаление большой и малой грудных мышц и аксиллярной группы лимфатических узлов I, II и III уровней. Позже, для усиления «радикальности» он рекомендовал дополнительно удалять широчайшую мышцу спины, а также подлопаточную, круглую и зубчатую мышцы [4]. Необходимость удаления кожи была часто обусловлена признаками ее вовлеченности в виде отека и даже изъязвления. Удаление грудных мышц было продиктовано не только признаками прорастания опухоли, но и стремлением удаления трансекторальных лимфатических путей, проходящих сквозь большую грудную мышцу к интерпекторальным лимфоузлам Роттера. В то время аксиллярная лимфодиссекция представлялась неполной без удаления грудных мышц. Без сомнения, инфекция на фоне заживления вторичным натяжением обширных ран, хронический болевой синдром и ограничение подвижности верхней конечности наряду с выраженным лимфатическим отеком – были обычными последствиями, а сохранение качества жизни не было целью лечения. Тем не менее инновации в анестезии и асептике, предложенные в то же время, дали возможность сделать ее относительно толерантной для пациентов с возможностью воспроизведения среди большинства, страдающих этой патологией.

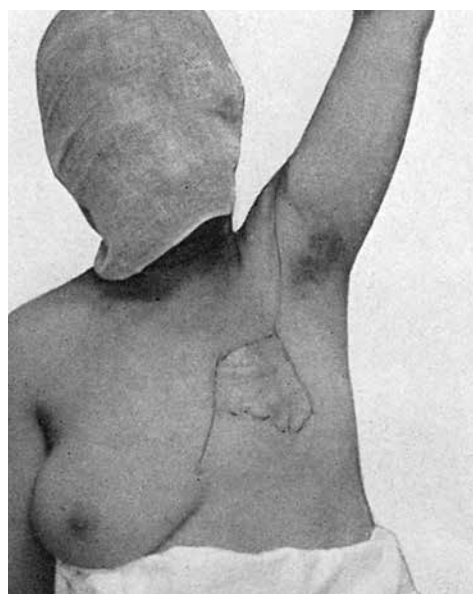


Рис. 1. Фотография пациентки, оперированной В. Майером в 1903 г. (из статьи Meyer W. Late results after the radical operation for cancer of the breast *Ann Surg.* 1920 Aug;72(2):177–80)

Теория лимфатического распространения рака привела к тому, что хирурги делали попытки расширения объемов резекции тканей и региональных зон метастазирования для снижения частоты рецидивов и смерти от прогрессирования. Начиная с 20-х гг., вплоть до конца 60-х, хирургические школы разных стран соревновались в разработке различных доступов к выполнению заградной и надключичной лимфодиссекции. Урбан (J. Urban) предложил свой вариант расширенной радикальной мастэктомии с резекцией заградных лимфоузлов одним блоком с реберными хрящами и межреберными мышцами (дефект закрывался свободным трансплантатом широкой фасции бедра) [5].

Повторяя слова английского хирурга лорда Беркли Мойниха (B. Moynihan), в свое время критиковавшего Холстеда за стремление повысить радикальность – «хирургическая атака на рак молочной железы достигла своих пределов» [6].

Одновременно с попытками хирургов расширить зону резекции при раке молочной железы, другие группы специалистов отмечали, что, несмотря на то, что мастэктомии становились более «радикальными», показатели выживаемости больных не отличались от тех, кому выполнялась «обычная» радикальная мастэктомия [7].

Пейти (D. H. Patey) и Дайсон (W. H. Dyson) в 1948 году опубликовали работу, где они сравнивали результаты применения радикальной мастэктомии в стандартном варианте, описанном Холстедом, и предложенного ими варианта мастэктомии, в котором сохранялась большая грудная мышца. В исследовании, включавшем 118 пациентов, не было существенных различий в 3-летней выживаемости в группах стандартной радикальной мастэктомии и радикальной мастэктомии с сохранением большой грудной мышцы, получившей название модифицированной [8].

Преимущество сохранения большой грудной мышцы, по мнению авторов, заключалось в уменьшении хирургической травмы, улучшении результатов пересадки кожи (для закрытия хирургической раны) и улучшении эстетического вида грудной стенки, без дефекта мягких тканей в подключичной области и визуализации ребер и хрящей через тонкие кожные покровы. Таким образом, качество жизни пациентов, страдающих раком молочной железы, стало учитываться в выборе оптимальной хирургической методики. Позже Мадден (J. L. Madden), изучая результаты стандартной, расширенной и модифицированной мастэктомии (5-летняя, 10-летняя общая выживаемость и частота местных рецидивов), пришел к выводу, что расширение объема оперативного вмешательства нецелесообразно, особенно при локализованных формах рака молочной железы. Сославшись на работы Мерфи (J. K. Murphy), который в 1912 году отказался от удаления грудных мышц, мотивируя тем, что практически не встречал рецидивов

в области грудных мышц, [9]. Мадден выполнил мастэктомию с сохранением грудных мышц у 93 больных раком молочной железы (I–II стадия была у 91,5% больных) и сравнил собственные результаты с опубликованными результатами. Отсутствие значительных различий в показателях выживаемости и частоте местных рецидивов позволили ему сделать вывод о возможности сохранения грудных мышц в процессе мастэктомии. Он также описал хирургические маневры, которые давали возможность выполнить адекватную аксиллярную диссекцию без удаления малой грудной мышцы. Несмотря на описанные случаи в литературе метастатического поражения интрапекторальной лимфатической сети, Мадден не обнаружил ни в одном из 93 случаев признаков вовлечения этой зоны в метастатический процесс, выполняя интраторакционную биопсию, а также не выявил рецидива в этой области в процессе наблюдения.

Интересно, что в исследовании Маддена лишь двум пациентам понадобилась пересадка кожи для закрытия раны, в то время как у остальных рана была закрыта мобилизованными кожными лоскутами. Это означает, что в процессе операции Мадден не иссекал кожу в том же объеме, как это делали его предшественники [10].

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Значимый поворот в сторону более консервативного подхода к хирургическому лечению первичного рака молочной железы произошел после публикаций Б. Фишера (B. Fisher) с соавт., посвященных «системной» теории развития РМЖ, которая основывалась на гипотезе о присутствии отдаленных метастазов в большинстве клинических случаев РМЖ до обнаружения клинически определяемой опухоли [11]. Исходя из этого, расширение объема оперативного вмешательства (например использование расширенной мастэктомии) перестало иметь какой-либо смысл. Одномоментно в 60–70-х гг. наряду с докладами о серии использования консервативных оперативных вмешательств в комбинации с лучевой терапией стали появляться результаты сравнительных исследований. Так, например, в исследовании Kaе and Johansen [12] при сравнении показателей 5-летней выживаемости не было найдено различий среди групп пациентов, рандомизированных для проведения «простой» мастэктомии (без аксиллярной диссекции) с последующей лучевой терапией и расширенной радикальной мастэктомией. Низкие показатели выживаемости говорят о том, что исследование включало все операбельные случаи РМЖ. С другой стороны, это исследование предвосхитило знаменитый протокол NSABP-B04, который поставил под сомнение эффектив-

ность аксиллярной лимфодиссекции как обязательного компонента хирургического лечения.

Другое исследование эффективности комбинированного подхода было опубликовано в 1972 году Atkins et al [13]. В этом исследовании 370 пациентов старше 50 лет с клиническими стадиями T1-2N0-1 были рандомизированы на группы, получавшие лечение в виде радикальной мастэктомии, интродооперационной ХТ препаратом тиотепа (затем еще адъювантно 4 дня) и лучевой терапии, и группу, которая получала хирургическое лечение в виде расширенной «тилэктомии» (tylectomy – лампэктомия с отступом от края опухоли 3 см) без аксиллярной лимфодиссекции и тем же протоколом химиотерапии и лучевой терапии. Было отмечено отсутствие различий во времени до отдаленных метастазов в обеих группах среди пациентов с I стадией РМЖ, однако были различия в группах в пользу радикальной мастэктомии среди больных II стадией. При сравнении частоты и локализации местных рецидивов у больных первой стадии авторами было отмечено, что подавляющее число рецидивов (13 из 15) развились в аксиллярной области, таким образом, мастэктомия в данной ситуации не была бы решением проблемы. Авторы делают вывод, что больные II стадией рака – плохие кандидаты для проведения консервативной терапии, но отмечают важность клинического стадирования, которое позволяет выделить группы больных с благоприятным прогнозом (T1-2N0), у которых консервативное лечение будет столь же эффективно, как и радикальная мастэктомия. При этом необходимость лимфодиссекции при клинически «негативной» подмышечной области ставится под сомнение авторами, в связи с опубликованной в 1971 году работой Huvos et al [14] (Нью-Йоркской группы патоморфологов, под руководством J.W. Berg), которая оценивала прогностическое значение макро- и микрометастазов в аксиллярной области в зависимости от их уровня по Berg [15]. Работа выявила отсутствие значительного влияния на общую выживаемость после радикальной мастэктомии наличия микрометастазов (менее 2 мм) в лимфоузлах I уровня, а также ухудшение прогноза при увеличении размеров метастазов, а также их локализации в уровне II и III. Эти и другие данные позволили в середине 70-х годов успешно начать исследования эффективности органосохраняющего подхода в лечении раннего рака молочной железы. Первым из двух наиболее значимых исследований было выполнено Миланской группой под руководством U. Veronesi. В 1981 году были опубликованы 5-летние результаты использования квадрантэктомии в сочетании с лучевой терапией против радикальной мастэктомии, где не было выявлено различий в актуальной выживаемости среди пациентов обеих групп. В группы вошли пациенты с опухолями менее 2 см и клинически «негативными» подмышечными лимфоузлами [16].

В 1985 году группа B. Fisher (NSABP –B06) опубликовала 5-летние результаты сравнения выживаемости среди пациентов с опухолями до 4 см N0-N+ в группах «сегментарной» мастэктомии с лучевой терапией и радикальной мастэктомии. Системную терапию получали все больные с метастазами в аксиллярные лимфоузлы. Крайя резекции «контролировались» при помощи гистологического исследования. Выводом было признание безопасности органосохраняющего лечения у больных РМЖ I и II стадий с условием «чистых краев» резекции, проведения лучевой терапии и адъювантной системной терапии [17]. Эти два исследования изменили не только стандартные подходы к хирургическому лечению рака молочной железы, но и всю философию лечения этого заболевания, а результаты были подтверждены спустя 15 лет после повторной оценки данных [18, 19].

С этого момента органосохраняющий подход к лечению рака молочной железы I–II стадий стал обретать все большую популярность как среди хирургов, так и среди пациентов, перед которыми открывалась возможность сохранения внешнего облика и образа жизни без дополнительных реконструктивных вмешательств. Хотя «классическая» квадрантэктомия Веронези могла быть приемлемой с современной эстетической точки зрения лишь у женщин с достаточным большим размером молочных желез и далеко не во всех случаях, все же она представляла значительный прорыв в повышении качества жизни больных раком молочной железы.

Тем не менее мастэктомия не была отвергнута, как оперативный подход в связи с наиболее эффективными показателями местного контроля над опухолью при высоком риске местного рецидива или уже возникшем операбельном рецидиве после органосохраняющего лечения.

На фоне успешного внедрения маммографии в конце 60-х годов XX века, а затем и ультразвукового исследования в начале 70-х годов в практику, [20] количество первично-неоперабельных форм рака молочной железы стало сокращаться, открывая возможности для развития и совершенствования хирургической техники. В начале 80-х годов были получены первые результаты маммографического скрининга, а конец этого десятилетия положил начало использования магнитно-резонансной томографии (МРТ). Такой диагностический прорыв позволил не только повысить число пациентов с небольшими локализованными формами рака, являющимися лучшими кандидатами на выполнение экономных резекций, но сформировал группу пациентов с ранними 0-II стадиями РМЖ, относительно благоприятным прогнозом, однако, являющихся кандидатами на выполнение мастэктомии из-за распространенного мультифокального или мультицентричного роста. То есть больные с опухолями, представленными распростра-

ненным протоковым раком in situ, небольшого размера инфильтративным раком с расширенным внутрипротоковым компонентом, а также имеющие противопоказания к лучевой терапии, по-прежнему нуждались в удалении всей ткани молочной железы. Также в эту группу вошли пациенты, у которых развился локальный рецидив после органосохраняющего лечения РМЖ без признаков неоперабельного местного или системного прогрессирования.

ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДИК РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наряду с определением показаний к тому или иному типу оперативного вмешательства совершенствовались методики реконструкции молочной железы.

Необходимость закрытия дефектов после мастэктомии Холстеда привели к ряду значительных достижений еще в начале XX века. Так, Tansini в 1906 году разработал и применил перемещенный кожно-мышечный лоскут с основанием на широчайшей мышце спины с целью замещения значительного дефекта кожи и мягких тканей после мастэктомии [21].

Эту идею самостоятельно возродили и модифицировали для нужд уже восстановления объема и формы молочной железы Schneider с соавт. в 1977 году [22]. К этому времени широкая популярность силиконовых имплантатов позволила использовать их не только в эстетической хирургии, но и в одномоментной реконструкции молочных желез небольшого объема [23].

Bostwick в 1978 году продемонстрировал результаты комбинации лоскута на широчайшей мышце спины с силиконовыми имплантатами и заставил рассматривать результаты реконструкции молочной железы с эстетической точки зрения [24].

Применение тканевой экспансии Radovan в начале 80-х годов позволило использовать силиконовые имплантаты для реконструкции молочной железы большего объема, а разработка и популяризация нижнего абдоминального кожно-мышечного лоскута с основанием на прямой мышце живота группой пластических хирургов Университета Эмори в Атланте, США под руководством С. Hartrampf привели к ситуации, когда появилась возможность реконструкции молочной железы практически любого объема и после любого оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы [25].

Современные тенденции в реконструктивной хирургии молочной железы включают оптимизацию реконструктивной техники с использованием силиконовых имплантатов, в том числе в комбинации с применением бесклеточного дермального матрикса, а также ис-

пользование различных микрохирургических лоскутов с использованием перфорантных сосудов и применение липофилинга.

СОВРЕМЕННЫЕ МОДИФИКАЦИИ МАСТЭКТОМИИ В СОЧЕТАНИИ С ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ

Тем не менее стигмы мастэктомии и в первую очередь рубцы не позволяли достичь более значимых с эстетической точки зрения результатов без модификации самой мастэктомии. Поэтому в 1991 году Toth и Lappert предложили новый подход к мастэктомии, изменив традиционные оперативные доступы с целью уменьшения площади рубцов и сохранения естественных контуров молочной железы для улучшения возможности ее реконструкции [26]. Этот подход получил название «skin-sparing mastectomy» (кожесохраняющая мастэктомия). Изменение «классического» подхода к вопросу безопасности оставления кожи молочной железы было трудным решением и вызывало поначалу шквал критики и негодования в хирургическом сообществе. Противники сохранения кожи при выполнении мастэктомии отмечали высокий риск возникновения рецидивов в области кожных лоскутов молочных желез в связи с общностью сети лимфатических сосудов. Однако уже первые сравнительные результаты риска местного рецидива после кожесохраняющей мастэктомии (КСМ) и стандартной мастэктомии с удалением кожных лоскутов не подтвердили увеличения риска местного рецидива.

Первые исследования датированы 1997 годом и содержат данные сравнительного анализа частоты местных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии и радикальной мастэктомии [27, 28].

По данным этих работ, частота местных рецидивов после КСМ не превышала таковую после радикальной мастэктомии. Авторы делают вывод, что с точки зрения онкологической безопасности КСМ может считаться адекватной методикой опять же при условии контроля краев резекции.

Другим не менее важным онкологическим аспектом является вопрос связи местных рецидивов и системного прогрессирования. Так, при проведении органосохраняющей терапии местные рецидивы, возникающие в ткани оставшейся молочной железы, не оказывают существенного влияния на общую выживаемость при условии своевременного хирургического удаления рецидива. Напротив, местные рецидивы после радикальной мастэктомии оказывают негативное влияние на выживаемость, являясь «маркером» системной диссеминации.

Причины возникновения местных рецидивов в лоскутах молочной железы, наверное, самый «острый» аспект обсуждаемой проблемы. В хирургическую эпоху принципов Холстеда, продолжавшуюся до 60 гг. XX века – местные и региональные рецидивы расценивались как результат недостаточно радикального хирургического вмешательства, а рецидивы воспринимались как остаточная опухоль. Отчасти это было связано с отсутствием альтернатив хирургическому лечению в условиях поздней диагностики, когда хирургическое лечение выполнялось в «неоперабельных» с современной точки зрения случаях. Спустя годы, развитие хирургической техники мастэктомии, предполагающее сокращение объема удаляемых тканей, таких как мышцы грудной стенки, кожу и региональные лимфатические узлы, наряду с развитием ранней диагностики и успехами системной терапии не сопровождалось увеличением частоты развития местных рецидивов, а, скорее, наоборот [29]. В связи с этими обстоятельствами, стало очевидно, что другие факторы в большей степени оказывают влияние на риск возникновения местных рецидивов и включают стадию заболевания и биологические характеристики опухоли. Так, в повторном обзоре собственных результатов уже спустя 10 лет, в 2003 году, при анализе результатов лечения 565 случаев РМЖ у 539 пациентов на частоту местных рецидивов, Carlson et al [30] отмечают влияние размера опухоли и степени вовлечения лимфатических узлов в опухолевый процесс (стадия заболевания). У женщин с более распространенным опухолевым процессом было отмечено также более короткое время до развития рецидива заболевания (местного и системного). Так, при III стадии оно составило в среднем 10,8 месяцев, тогда как при II стадии среднее время до рецидива составило 21,4 месяцев. Другими факторами,

оказывающими влияние на увеличение риска развития местных рецидивов, были: степень злокачественности опухоли (tumor grade), наличие лимфоваскулярной инвазии, которые были независимыми предсказывающими факторами, а также отсутствие экспрессии рецепторов к гормонам в опухоли.

Похожие результаты были получены в результате анализа результатов 15-летнего использования кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией, представленной группой финских специалистов в 2007 году [31]. При общем числе рецидивов 5,8%, они отмечали высокий процент рецидивов в группе больных с III стадией РМЖ (31%). Наряду с отсутствием какого-либо значимого влияния на онкологический риск, все специалисты без исключения отмечали значительный прорыв в улучшении эстетических результатов реконструкции, полученные в результате сохранения большей части кожи молочной железы [26, 32–35]. Преимущество было достигнуто за счет сохранения естественных границ молочной железы, определяемое основанием кожных лоскутов и в первую очередь инфрамаммарной складки. Несмотря на скептицизм, некоторые хирурги оставляли порой значительное количество ткани в этой области для улучшения эстетических результатов [36]. При этом клинически-патоморфологическая работа Barton et al. продемонстрировала эквивалентное количество резидуальной ткани в области лоскутов и поверхности грудных мышц при «тотальной железированной мастэктомии» (total glandular mastectomy) и обычной радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц [37]. В любом случае различные варианты КСМ, включающие сохранение кожи молочной железы целиком или частично, способствовали снижению общей площади рубцов, значительно более легкому формированию оригинальной фор-



Рис. 2. Результаты кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочной железы ТРАМ-лоскутом

мы молочной железы вне зависимости от метода реконструкции. С учетом существования различных технических подходов к решению проблемы минимальных доступов для удаления всей ткани молочной железы, были предложены различные варианты сохранения кожи при выполнении мастэктомии, включавшие периареоларную мастэктомию, отдельное иссечение кожи над поверхностью опухоли или включение ее в единый модифицируемый эллипсовидный лоскут в одном блоке с сосково-ареоларным комплексом, а также различные варианты с редукцией кожных лоскутов (skin-reducing mastectomy) [38–40].

Несмотря на значительный прогресс в достижении эстетических результатов одномоментной реконструкции молочной железы после кожесохраняющей мастэктомии, все варианты КСМ подразумевали удаление сосково-ареоларного комплекса (САК). Наличие широкого выбора реконструктивных методик по восстановлению САК в сочетании с различными косметологическими процедурами тем не менее не обеспечивало стабильные результаты без

необходимости повторных вмешательств. К тому же определенная «ненатуральность» присутствовала во внешнем виде большинства реконструированных комплексов. В связи с этим, всегда рассматривалась возможность сохранения САК в определенных случаях.

Данная необходимость также была продиктована относительным снижением частоты органосохраняющих оперативных вмешательств, что было обусловлено увеличением числа мультицентрических форм рака, выявляемых при начале широкого использования МРТ, выявлением существенного количества больных наследственным раком молочной железы (в основном обусловленных мутациями генов BRCA1 и 2), а также осознанием факта, что после лампэктомии 75% рецидивов появляются в зоне удаленной опухоли, а не на периферии, что связано не только с «положительными» краями резекции, но и с характером роста опухоли. Таким образом, вновь начался поиск вариантов удаления ткани молочной железы, но без существенного изменения ее внешнего облика.

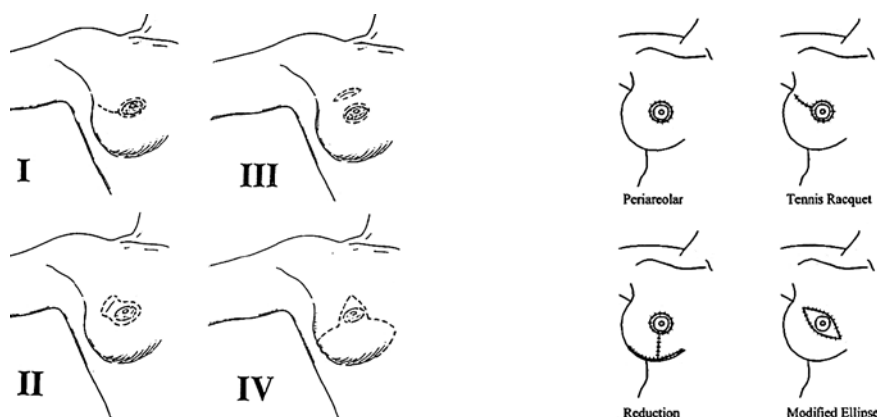


Рис. 3. Варианты хирургических доступов при кожесохраняющей мастэктомии по Carlson27 и Simmons [38]



Рис. 4. Вид пациентки после подкожной мастэктомии и эндопротезирования по поводу множественных фиброаденом обеих молочных желез



Рис. 5. Инфекционное осложнение после подкожной мастэктомии с одномоментным эндопротезированием и лучевой терапии по поводу рака молочной железы



Рис. 6 а, б. Вид пациентки до и после левосторонней мастэктомии с сохранением САК

Подкожная мастэктомия с сохранением САК, подразумевающая удаление большей части ткани молочной железы с возможностью замещения объема алломатериалами, известна с начала 60-х годов XX в. [41]. Подкожные мастэктомии выполнялись в основном по поводу множественных доброкачественных опухолей или кист, локализующихся в ткани молочных желез.

При этом удаление паренхимы молочной железы не было задачей оперативного вмешательства, напротив, сохранение прослойки паренхимы с прослойкой подкожно-жировой клетчатки обеспечивало кровоснабжение кожных лоскутов и в особенности САК и снижение вероятности развития капсулярной контрактуры. Данный подход также был использован некоторыми хирургами для лечения рака молочной железы, [42] однако он не получил популярности из-за высокой частоты местных рецидивов и отдаленных осложнений.

Для достижения успешного баланса между снижением риска возникновения первичной опухоли в оставшейся ткани и адекватным кровоснабжением сосково-ареолярного комплекса были выполнены ретроспективные исследования, которые показали высокую вероятность вовлечения в опухолевый процесс субареолярной зоны при сохранении в ней паренхимы толщиной 20 мм. Но при уменьшении толщины этого лоскута до 5 мм, такая вероятность драматически снижалась до менее чем 5% [43].

То есть, безусловно, существует вероятность вовлечения ареолярного диска в опухолевый процесс при оставлении 5 мм паренхиматозного слоя. Этот факт может быть выяснен при срочном гистологическом исследовании ткани из этой зоны. Но риск появления рака *de novo* в резидуальной ткани под сосково-ареолярным комплексом чрезвычайно мал [44].

Таким образом, кандидатами на проведение мастэктомии с сохранением САК могли быть пациентки с мультифокальным или мультицентричным первично-операбельным раком молочной железы с относительно периферически расположенными опухолями, позволяющими исключить прямую инвазию сосково-ареолярного комплекса. Эти пациентки могли бы иметь противопоказания к органосохраняющей терапии или не были бы настроены на ее проведение в связи с более высоким риском местного рецидива. Также кандидатами на выполнение подобных оперативных вмешательств были признаны женщины, страдающие наследственным РМЖ, с доказанным наличием мутаций генов, значительно увеличивающих риски местного рецидива при проведении органосохраняющей терапии и рака контралатеральной молочной железы.

Первый опубликованный отчет о выполнении мастэктомии с сохранением САК датирован 1998 годом и описывает опыт хирургов из MD Anderson Cancer Center, США [45]. Первые клинические исследования датированы 2003 годом, где в сравнительных сериях Gerber et al. с периодом на-



Рис. 7 а, б. Больная наследственным раком левой молочной железы до и после кожносохраняющей мастэктомии слева и реконструкции САК и контралатеральной профилактической мастэктомии с эндопротезированием

блюдения почти 5 лет не выявили существенных различий в частоте местных рецидивов (5%) после мастэктомии с сохранением САК и кожносохраняющей мастэктомии без сохранения САК [46].

Далее в 2006 году группа специалистов из Европейского института онкологии (EIO) в Милане во главе с Petit публикует результаты лечения 25 пациенток, которым мастэктомия с сохранением САК проводилась в сочетании с интродооперационной лучевой терапией пучком электронов (16 Гр) (ELIOT). За 6 месяцев наблюдения не было отмечено местных рецидивов в области сосково-ареолярного комплекса. Тем не менее был выявлен местный рецидив в подключичной области у одной из пациенток через 13 месяцев после операции.

Позже в 2009 году эта группа расширила опыт и продемонстрировала очень низкий процент местных рецидивов (1,4%) среди 1001 пациентки за 20 месяцев наблюдения [47]. Следующий апдейт был проведен в 2011 году и насчитывал уже 2000 пациенток с периодом наблюдения 53,2 месяца. Частота местных рецидивов составила 3,9%. Характер возникновения рецидивов (31% из общего числа рецидивов были раки de novo, при этом у 75 пациентов, у которых были выявлены клетки рака в базе САК, не было отмечено ни одного рецидива) поставил под сомнение эффективность интродооперационной лучевой терапии в случае сохранения сосково-ареолярного комплекса при мастэктомии.

Параллельно эта методика начала активно применяться у носителей мутации BRCA1 и 2 как уже больных раком одной молочной железы или раком яичников, так и здоровых пациентов. Наряду с профилактической сальпингоооариэктомией это вмешательство позволяет снизить риск развития рака молочной железы у больных раком яичников, обусловленных наличием мутации BRCA, риск контралатеральной молочной железы у больных наследственным РМЖ. Также это вмешательство способно значительно снизить риск у здоровых носителей мутации BRCA 1 и 2 [48].

Изначально профилактические операции выполнялись в объеме подкожной мастэктомии, однако неожиданно высокая, относительно ожидаемой, частота возникновения рака после проведенной профилактической операции в исследовании Rebbeck et al. [49] заставила изменить подход к толщине оставляемой ткани при удалении условно «здоровой» молочной железы, превратив ее тем самым в аналог мастэктомии с сохранением САК без аксиллярной лимфаденэктомии.

Тем не менее критерии определения показаний к проведению профилактических оперативных вмешательств у здоровых носителей мутаций BRCA1, 2 остаются неопределенными. Недостаточно информации об оптимальных сроках их выполнения, реабилитации в связи с изменениями качества жизни после их выполнения, целесообразности их проведения у женщин пожилого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История и эволюция мастэктомии демонстрируют сохраняющееся значение удаления ткани молочной железы как при возникновении в ней злокачественной опухоли, так и с целью предупреждения развития рака у пациентов с очень высоким риском его развития. Современные возможности хирургической техники, развития современных алломатериалов и успехов в микрохирургической пересадке комплексов тканей позволяют иметь широкий арсенал средств для достижения оптимального контроля над болезнью без нанесения значительного вреда внешнему виду женщин, страдающих этой патологией. Безусловно, хирургические подходы к лечению рака будут совершенствоваться и мастэктомия, как метод хирургического лечения, будет и дальше адаптироваться к меняющемуся представлению о природе и оптимальных методах лечения рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Wagner FB, Martin RG, Bland KI. History of the therapy of breast disease. In: Bland KI, Copeland EM, eds. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991:1–18. Olson JS, ed. *Bathsheba's Breast. Women, Cancer, & History*. Baltimore.
2. Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894 Nov;20(5): 497–555.
3. W. Meyer, "An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast," *New York Medical Record*, vol. 46, pp.746–749, 1894.
4. Halsted WS The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907 Jul;46(1):1–19.
5. Zurrida S, Bassi F, Arnone P et al. The Changing Face of Mastectomy (from Mutilation to Aid to Breast Reconstruction). *Int J Surg Oncol*. Epub Vol.2011, 2011.
6. Barron H. Lerner The Breast Cancer Wars: Fear, Hope and the Pursuit of a Cure in Twentieth Century America *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003 October; 96(10)516.
7. Haagensen CD, Stout AP. CARCINOMA OF THE BREAST-PART I; RESULTS OF TREATMENT. *Ann Surg*. 1942 Dec;116(6):801–15.
8. D. H. Patey and W. H. Dyson, "The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of the mastectomy performed," *British Journal of Cancer*, vol. 2, pp. 7–13, 1948.
9. Murphy, J. B.: Carcinoma of Breast. *Surgical Clinics of J. B. Murphy*, I:(No. 6), 779(Dec.),1912.
10. J. L. Madden, S. Kandalaft, and R. A. Bourque, "Modified radical mastectomy," *Annals of Surgery*, vol. 175, no. 5, pp. 624–634, 1972.
11. B. Fisher, "Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer," *Cancer*, vol. 40, supplement 1, pp. 574–587, 1977.
12. S. Kaae and H. Johansen, "Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of McWhirter for mammary carcinoma," *Annals of Surgery*, vol. 170, no. 6, pp. 895–899, 1969.
13. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte AB. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J*. 1972 May 20;2(5811):423–9.
14. Huvoos A G, Hutter R V, Berg J W Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg*. 1971 January; 173(1): 44–46.
15. Berg, J. W.: The Significance of Axillary Node Levels in the Study of Breast Carcinoma. *Cancer*, 8:776, 1955.
16. U. Veronesi, R. Saccozzi, M. Del Vecchio et al., "Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast," *The New England Journal of Medicine*, vol. 305, no. 1, pp. 6–11, 1981.
17. B. Fisher, M. Bauer, R. Margolese et al., "Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 312, no. 11, pp. 665–673, 1985.
18. U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani et al., "Twenty year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 16, pp. 1227–1232, 2002.
19. B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant et al., "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 16, pp. 1233–1241, 2002.
20. Van Steen A, Van Tiggelen R. Short history of mammography: a Belgian perspective. *JBR-BTR*. 2007 May-Jun;90(3):151–3.
21. Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*. 1980 May;65(5):686–92.
22. Schneider W J, Hill H L, Brown R G. Latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 1977;30:277–281.
23. Snyderman RK, Guthrie RH. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1971 Jun;47(6):565–7.
24. Bostwick J 3rd, Vasconez LO, Jurkiewicz MJ. Breast reconstruction after a radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 1978 May;61(5):682–93.
25. C. R. Hartrampf, M. Schefflan, and P. W. Black, "Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap" *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 69, no. 2, pp. 216–225, 1982.

26. B. A. Toth and P. Lappert, "Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning," *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 87, no. 6, pp.1048–1053, 1991.
27. Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, et al. Ann Surg. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. 1997 May;225(5):570–5; discussion 575–8.
28. Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE et al. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 1997 Apr-May;4(3):193–7.
29. Baum M. Modern concepts of the natural history of breast cancer: A guide to the design and publication of trials of the treatment of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):60–4.
30. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol*. 2003 Mar;10(2):108–12.
31. Meretoja TJ, Rasia S, von Smitten KA et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction., *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1220–5.
32. Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, Wood WC. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg*. 1997 May;225(5):570–5; discussion 575–8.
33. Малегин Е. Н., Малегин С. Е. Мастэктомия с сохранением кожи молочной железы и одномоментной реконструкцией с использованием нижнего ректо-абдоминального лоскута // *Анн. пластич., реконструкт. и эстетич. хир.*, 1997 № 3, с. 47–52.

(Malygin E., Malygin S. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction using lower rectus abdominis muscle flap // *Ann. Plast. Reconst. and Aesthet. Surg* 1997 #3 p.47–52).
34. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, Troyan SL, Goldwyn RM. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Jul;102(1):49–62.
35. Gabka CJ, Maiwald G, Bohmert H. Immediate breast reconstruction for breast carcinoma using the periareolar approach. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Apr;101(5):1228–34).
36. Carlson GW, Grossl N, Lewis MM, Temple JR, Styblo TM. Preservation of the inframammary fold: what are we leaving behind? *Plast Reconstr Surg*. 1996 Sep;98(3):447–50.
37. Barton FE Jr, English JM, Kingsley WB, Fietz M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. *Plast Reconstr Surg*. 1991;88(3):389–394.
38. Simmons RM, Fish SK, Gayle L et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 1999 Oct-Nov;6(7):676–81.
39. Малегин С. Е. Одномоментная реконструкция молочной железы при раке с использованием ректоабдоминального лоскута. Дисс. канд. мед. наук. – М., 2000, – 152 с.

(Malygin S. Immediate breast reconstruction using rectus abdominis muscle flap in breast cancer patients. PhD paper work Moscow 2000, 152 pages).
40. Nava MB, Cortinovis U, Ottolenghi J et al Skin-reducing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep;118(3):603–10; discussion 611–3).
41. Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 1962;30:676–682.
42. Hinton CP, Doyle PJ, Blarney RW, Davies CJ, Holliday HW, Elston CW. Subcutaneous mastectomy for primary operable breast cancer. *Br J Surg*. 1984;71:469–472.
43. Laronga C, Kemp B, Johnston D, et al. The incidence of occult nippleareola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):609–613.
44. Simmons RM, Brennan M, Christos P, et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol*. 2002;9(2):165–168.
45. Laronga C, Robb GL, Singletary SE. Feasibility of skin-sparing mastectomy with preservation of the nipple-areola complex. *Breast Dis Yearb Q*. 1998;19(2):125–127.
46. Gerber B, Krause A, Reimer T, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg*. 2003;238(1):120–127.
47. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European Institute of Oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):333–338.
48. Domchek SM, Friebe TM, Singer CF. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304(9):967–75).
49. Rebbeck TR, Friebe T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSEStudy Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1055–1062.

Опухолевое микроокружение как мишень терапии злокачественных глиом

Tumor microenvironment as a target of malignant gliomas treatment

Цитирование: Borisov K. E., Sakaeva D. D. Tumor microenvironment as a target of malignant gliomas treatment. *Malignant Tumours* 2015; 4:14-23

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4-14-23

Клетки микроглии в злокачественных глиомах тесным образом взаимодействуют с опухолевыми клетками. Микроокружение обеспечивает локальную иммуносупрессию, которая способствует ускользанию опухоли от иммунного контроля со стороны организма. Многочисленные цитокины, секретируемые микроокружением обеспечивают выживание, питание, рост, пролиферацию и инвазию опухолевых клеток. Лечебное воздействие на микроокружение является не менее значимым, чем традиционная цитостатическая терапия. Перспективными представляются методы терапии, направленные на снижение рекрутинга иммунных клеток и их количества в ткани опухоли, на нейтрализацию иммуносупрессивных свойств микроглии и/или инверсию ее супрессивного фенотипа, а также на растормаживание и стимуляцию опухолецидных функций микроокружения.

Summary

Microglial cells in malignant gliomas closely interact with tumor cells. Microenvironment provides local immunosuppression, which promotes escape of tumors from immune system control. Numerous cytokines secreted by microenvironment support survival, nutrition, growth, proliferation and invasion of tumor cells. Microenvironment-targeted therapy is no less important than the traditional cytostatic therapy. Seem promising therapies aimed at reducing the recruitment of immune cells and their amounts in the tumor tissue, at neutralization of the immunosuppressive properties of microglia and / or inversion of its suppressive phenotype, as well as disinhibition and stimulation of antineoplastic functions of microenvironment.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

злокачественные глиомы, микроокружение, противоопухолевое лечение

KEY WORDS

malignant gliomas, microenvironment, antineoplastic treatment

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Борисов Константин Евгеньевич – к.м.н., врач-онколог ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, e-mail: konstantin9671@rambler.ru

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., зам. гл. врача по химиотерапии, ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Borisov Konstantin Evgen'evich – MD, PhD, Oncologist, Republican Clinical Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, e-mail: konstantin9671@rambler.ru

Sakaeva Dina Damirovna – MD, PhD, DSc, Deputy Chief Physician in chemotherapy in Republican Clinical Oncological Health Center of Republic of Bashkortostan Ministry of Health, Ufa, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Клетки микроглии составляют от 5% до 20% клеточного состава центральной нервной системы (ЦНС), что сопоставимо с количеством нейронов [1]. По своим генным характеристикам микроглия очень близка к моноцитам/макрофагам костномозгового происхождения. Недавние исследования показали, что микроглия происходит из макрофагов желточного мешка, которые мигрируют в ЦНС на ранних стадиях эмбриогенеза, а тканевые макрофаги происходят из моноцитов крови [2]. В отсутствие патологического повреждения, клетки микроглии являются практически единственными иммунными клетками в ЦНС. Они медленно самовоспроизводятся без рекрутирования своих моноцитарных предшественников из крови. Однако при различных патологических состояниях, в том числе при злокачественных глиомах (ЗГ), происходит цитокиновая модуляция проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Как следствие, в ткань ЦНС проникает множество иммунных клеток миелоидного и лимфоидного происхождения, в результате чего иммуноцитологический профиль ЦНС становится намного более разнообразным. Гистологическое исследование опухолей мозга показало, что ткань ЗГ обильно инфильтрирована иммунными клетками, доля которых может достигать 30% от всей клеточной массы опухоли. Среди них присутствуют глиома-ассоциированная микроглия/макрофаги (ГАММ), дендритные клетки (ДК), супрессорные клетки миелоидного происхождения (СКМП), различные субпопуляции лимфоцитов, в том числе Т-хелперы 1 типа (Тх1), Т-хелперы 2 типа (Тх2), регуляторные Т-лимфоциты (Трег), натуральные киллеры (НК), тучные клетки. Исследования 90-х годов продемонстрировали взаимосвязь между степенью инфильтрации опухоли иммунными клетками, злокачественностью глиомы и долей стволовых клеток глиомы (СКГ) в ткани опухоли. Однако долгое время было неясно, является ли реакция микроглии противоопухолевым защитным механизмом, или же микроглия способствует росту опухоли и пролиферирует вместе с опухолевыми клетками. В настоящее время стало ясно, что клетки опухоли и клетки микроокружения находятся в тесном контакте и активно взаимодействуют. Более того, опухоль активно привлекает иммунокомпетентные клетки путем секреции различных хемокинов, цитокинов и матриксных протеинов. Идентифицировано несколько десятков хемокинов, ответственных за хемоаттракцию иммунных клеток в ткань опухоли. Основными являются протеины семейства CC-хемокинов (особенно CCL2, CCL3, CCL7), колоние-стимулирующие факторы, интерлейкины-1 β , -6, -8, фактор роста гепатоцитов (HGF), вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор некроза опухоли α (TNF α), простагландин Е 2. Однако в ткани опухоли иммунные клетки не выполняют свои защитные опухолецидные функции, а напротив, способствуют опухолевому росту и прогрессии [3]. Это связано с приобретением микроглией иммуносупрессивных и туморопротективных свойств. Данные изменения функции микроглии (равно как и рекрутинг

иммунных клеток из периферической крови) происходят под влиянием опухолевых цитокинов и обозначаются как иммуносупрессивная М2-поляризация микроглии.

М2-микроглия отличается рядом особенностей. В частности у М2-клеток существенно снижена экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II типа (major histocompatibility complex – МНСII), которые необходимы для презентации антигенов Т-лимфоцитам. Также снижена экспрессия костимуляторных молекул В7–1 (CD80) и В7–2 (CD86), которые при взаимодействии со своими рецепторами CD28 на поверхности Т-лимфоцитов вызывают их активацию [4]. Вместо В7–1 М2-поляризованные клетки экспрессируют в повышенных количествах В7-гомолог1 (В7-H1, CD274), более известный как PD-L1 (programmed death-ligand 1). В отличие от В7–1 и В7–2 он осуществляет не иммуностимулирующие, а иммуносупрессивные функции при взаимодействии со своим рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток.

Существенные изменения происходят в функционировании толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors – TLR). TLR это семейство рецепторов, необходимых для распознавания чужеродных антигенов и индукции адаптивного иммунитета. Клетки микроглии являются основными TLR-экспрессирующими клетками в ЦНС. Взаимодействие TLR со своими лигандами приводит к активации MAPK-каскада и NF- κ B-каскада с последующей секрецией провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IFN γ , IL-12, каждый из которых способен лимитировать опухолевый рост. Однако в М2-поляризованной микроглии, несмотря на достаточную экспрессию TLR, их функциональная активность минимальна и секреции провоспалительных цитокинов не наблюдается.

Другой особенностью М2-поляризованной микроглии является активация STAT3-сигнального пути и продукция иммуносупрессивных и туморогенных цитокинов (таблица 1), среди которых ведущую роль играют трансформирующий фактор роста β (TGFB), интерлейкин-10, простагландин Е 2.

Еще одной характерной чертой опухолевого микроокружения является непропорционально высокая доля регуляторных Т-лимфоцитов (Трег), обладающих иммуносупрессивными свойствами. Если в норме доля Трег составляет 5–10% от всех циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов, то в ткани ЗГ она достигает 48–53% при глиомах grade III–IV и 83% при глиосаркоме [5]. Трег экспрессируют многие клеточные детерминанты, в том числе рецептор α IL-2 (IL-2R α , CD25) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152). Количество Трег в опухоли коррелирует с уровнем экспрессии опухолевыми клетками фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), которая ответственна за катаболизм триптофана и способствует привлечению Трег в ткань опухоли.

В целом, опухоль формирует вокруг себя специфическое иммуносупрессивное микроокружение. Локальная и об-

щая иммуносупрессия способствуют ускользанию опухоли от иммунного контроля со стороны организма. Секреция клетками микроокружения многочисленных цитокинов способствует росту, инвазии и ангиогенезу в опухоли. Таким образом, клетки микроокружения в ЗГ тесным образом взаимодействуют с опухолевыми клетками. С одной стороны клетки глиомы привлекают иммунные клетки и изменяют их свойства, с другой стороны клетки микроокружения создают оптимальные условия для опухолевой прогрессии.

Учитывая тесное взаимодействие опухолевого микроокружения с клетками глиомы, лечебные стратегии, направленные на микроокружение, являются не менее значимыми, чем традиционная цитостатическая терапия. Целью терапевтического воздействия на микроокружение является ингибирование его иммуносупрессивных и туморогенных функций и/или повышение его цитотоксической противоопухолевой активности. Несмотря на впечатляющие успехи данного подхода при терапии многих злокачественных опухолей, при ЗГ методы воздействия на микроокружение находятся преимущественно на стадии опытов *in vitro* и животных моделей [6]. Тем не менее имеются определенные успехи в этом направлении. Перспективными представляются несколько лечебных стратегий, направленных на снижение количества иммуносупрессивных клеток в опухоли, подавление их иммуносупрессивных свойств или восстановление их нормального функционирования.

СНИЖЕНИЕ РЕКРУТИНГА ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ КЛЕТОК В ТКАНЬ ОПУХОЛИ

Торможение рекрутинга иммунных клеток и снижение их аккумуляции в ткани глиомы можно достичь воздействием на хемоаттрактанты, отвечающие за привлечение клеток

в ткань опухоли, или их рецепторы. Первым идентифицированным и одним из наиболее мощных хемоаттрактантов является MCP-1 (monocytechemotacticprotein-1, также известный как CCL2) [7]. Было показано, что системная блокада CCL2 существенно снижала степень моноцитарно-макрофагальной инфильтрации опухоли, а в комбинации с темозоломидом значительно увеличивала выживаемость подопытных животных [8]. Могамулизумаб, моноклональное антитело к CCR4 (рецептору к CCL2 и CCL22), одобрен к применению при рефрактерных Т-клеточных лимфомах/лейкозах [9]. Продолжается его изучение при других опухолях [10]. Другие препараты этой группы находятся в процессе разработки [11].

Другим хемоаттрактантом, который может быть мишенью противоопухолевой терапии, является простагландин E 2 (PGE2). Блокирование циклооксигеназы-2 (которая отвечает за синтез PGE2 из арахидоновой кислоты) с помощью ацетилсалициловой кислоты или целекоксиба приводило к снижению продукции PGE2, CCL2 и торможению роста глиомы, а также к уменьшению числа СКМП как в периферической крови, так и в ткани глиомы [12].

ДЕПЛЕЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ КЛЕТОК В ТКАНИ ОПУХОЛИ

Добиться уменьшения количества иммунных клеток в ткани опухоли можно путем назначения некоторых химиотерапевтических средств, таких как темозоломид, циклофосфамид, гемцитабин, 5-фторурацил [13, 14]. Была показана способность темозоломида блокировать пролиферацию лимфоцитов и особенно иммуносупрессивных Трег [15], а также препятствовать проникновению Трег в опухолевое микроокружение [16]. Особенно эффективно оказалось назначение темозоломида совместно с пептидной вакциной против мутантного варианта рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII). Это связано, в том числе, с мак-

симальной деплецией Трег, облегчающей действие вакцины. Данная стратегия в настоящее время активно изучается в клинических исследованиях.

Метрoномное назначение циклофосфамида обладает иммуностимулирующим действием, которое включает в себя преимущественное подавление функции Трег, увеличение инфильтрации опухоли эффекторными CD4+ и CD8+ Т-клетками и макрофагами, повышение миграционной способности дендритных клеток (ДК) с улучшением их антигепрезентирующих

Таблица 1.
Туморогенные свойства глиома-ассоциированной микроглии/макрофагов

Туморогенный эффект	Цитокины
Локальная иммуносупрессия	TGFβ, IL-10, PGE2, CCL2, CCL17, CCL18, CCL22
Ингибирование апоптоза опухолевых клеток	CSF, FasL
Рост опухоли	CXCL8, CXCL12, STI1, EGF, ростовые факторы
Ангиогенез в опухоли	VEGF, FGF, TNF, CCL2, HGF/SF
Ремоделирование межклеточного матрикса и опухолевая инвазия	Металлопротеиназы, TNF, TGFβ, HGF/SF, STI1

свойств [17]. Показано синергичное действие циклофосфамида и иммунотерапии [18]. При глиомах циклофосфамид изучался в исследовании I фазы Plautzetal [19], где он назначался перед адоптивной Т-клеточной терапией. Однако клиническая значимость данной иммунотерапевтической стратегии пока остается недоказанной.

Имеются противоречивые данные об эффективности сунитиниба, который оказался неэффективным при ЗГ, однако оказывал потенцирующее действие при лечении темозоломидом [20], а кроме этого подавлял секрецию иммуносупрессивных эффекторов, таких как IL-10 и PD-L1, в опытах *in vivo* [21].

Изучается возможность снижения количества иммуносупрессивных клеток микроокружения путем их дифференцировки. Было показано, что трансретиноевая кислота (ATRA) вызывает дифференцировку стволовых клеток глиомы (СКГ), что приводит к замедлению роста опухоли [22]. Основным механизмом дифференцирующего действия ATRA является повышение синтеза глутатиона и, соответственно, снижение уровня реактивных форм кислорода (РФК) [23]. Кроме воздействия на СКГ ATRA также вызывает дифференцировку СКМП в ДК и макрофаги [24], но имеет ли это значение для глиом, в которых подавляющее большинство СКМП принадлежат не к моноцитарному, а к гранулоцитарному ряду, пока остается неизвестным.

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ДЕТЕРМИНАНТ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ИМУНОСУПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК МИКРООКРУЖЕНИЯ

Нейтрализации туморогенных свойств микроокружения можно добиться через воздействие на их мембранные рецепторы, определяющие иммуносупрессивное поведение, такие как IL-2R α , CTLA-4 и другие. В исследованиях на мышинных моделях мультиформной глиобластомы (МГБ) блокирование IL-2R α приводило к снижению количества периферических Трег, ингибированию их иммуносупрессивных функций и улучшению Т-клеточного ответа [25, 26]. Даклизумаб, моноклональное антитело к IL-2R α , в комбинации с активной вакцинацией против EGFRvIII находится в I/II фазе клинического изучения. Было показано, что уже однократное введение даклизумаба приводило к деплеции циркулирующих Трег, причем этот эффект сохранялся не менее 120 дней. Несмотря на отсутствие при лечении даклизумабом значимого увеличения количества Т-эффекторов, наблюдалось тем не менее увеличение продукции ими IFN- γ , что свидетельствует о восстановлении их нормального функционирования [27].

Кроме моноклонального антитела к CD25 также изучались иммуноконъюгаты, в частности денилейкин-дифтитокс (ре-

комбинантный дифтерийный токсин, конъюгированный с IL-2) [28] и некоторые другие, однако пока эти исследования находятся на этапе животных моделей.

Другой мишенью может быть CTLA-4, который конститутивно экспрессирован на Трег. Подобно CD28 CTLA-4 (CD152) является рецептором для костимуляторных молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), однако в отличие от CD28, который является стимулятором функции лимфоцитов, CTLA-4 негативно регулирует активность Т-лимфоцитов через индукцию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и трансформирующего фактора роста β (TGFB) [29, 30]. Несколько исследований показали, что блокада CTLA-4 усиливает противоопухолевый иммунный ответ путем отмены супрессии эффекторных Т-лимфоцитов и не прямой инактивации Трег. В исследовании Fecicetal [31] назначение моноклонального антитела к CTLA-4 (ипилимумаб) обеспечило длительную выживаемость 80% подопытных животных с ксенографтами злокачественной астроцитомы. К сожалению, эффективность данной лечебной стратегии в человеческой популяции ещё только предстоит оценить. В настоящее время изучается целесообразность добавления ипилимумаба к темозоломиду при вновь выявленных МГБ (исследование NCT 02311920).

В клетках глиомы и в М2-поляризованной микроглии наблюдается повышенная экспрессия PD-L1 (programmed death ligand 1, CD274), которая осуществляет иммуносупрессивные функции при взаимодействии со своим рецептором PD-1 (programmed cell death protein 1, CD279) на поверхности Т-клеток. Разработаны и активно изучаются в клинических исследованиях моноклональные антитела к PD-1 и PD-L1 [32]. Доклинические исследования показали, что анти-PD-1 блокада в комбинации с ЛТ приводила к двукратному увеличению выживаемости подопытных животных с ксенографтами злокачественных глиом по сравнению с контролем и с каждым из означенных методов в отдельности [33]. Полностью человеческое анти-PD-1-антитело ниволумаб изучается в комбинации с темозоломидом при вновь выявленных МГБ (исследование NCT 02311920) и сравнивается с бевацизумабом при рецидивах МГБ (исследование NCT 02017717). И в том и в другом исследовании у части больных ниволумаб комбинируется с ипилимумабом. Пембролизумаб – ещё одно моноклональное антитело к PD-1 планируется к изучению при рецидивах МГБ в монорежиме или в комбинации с бевацизумабом (NCT 02337491), лучевой терапией (NCT 02313277) и лазерной аблацией рецидивной опухоли (NCT 02311582). Также проводится исследование пидилизумаба (CT-011) при рецидивах МГБ (NCT 01952769). Антитело к PD-L1 MEDI4736 планируется к изучению при первичных и рецидивных глиобластомах (NCT 02336165). Поскольку экспрессия PD-L1 часто бывает связана с мутацией PTEN, то воздействие на PI3K/mTOR – сигнальный каскад с помощью ин-

гибиторов mTOR способно уменьшить экспрессию PD-L1 и улучшить функцию Т-лимфоцитов [34]. Однако большинство клинических исследований продемонстрировало неэффективность ингибиторов mTOR при ЗГ.

В связи с доказанной иммуносупрессивной направленностью, IDO также является привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. Препарат D1-MT, ингибитор IDO, изучается в нескольких клинических исследованиях при различных злокачественных опухолях [35]. Одновременное блокирование CTLA-4, PD-L1 и IDO в опытах на мышиных моделях интракраниальных глиом привело к существенному снижению количества Трег и увеличению выживаемости [36]. При этом блокирование только CTLA-4 и PD-L1 обеспечивало такую же выживаемость подопытных животных, как и тройная блокада, хотя при тройной блокаде наблюдалось достоверно более глубокое снижение количества Трег, чем при двойной блокаде (5,3% vs 38%, $p < 0,001$) [37]. Примечательно, что в данном исследовании темозоломид не показал синергизма с CTLA-4/PD-L1/IDO блокадой, напротив, конкурентное назначение темозоломида приводило к снижению выживаемости. То есть вопрос о синергизме или антагонизме иммунотерапии и химиотерапии остается до конца нерешенным.

Поскольку клетки микроглии экспрессируют фолатный рецептор β (FR β), возможно его использование как мишени для терапии. Назначение рекомбинантного иммунотоксина к этому рецептору подавляло иммуносупрессивную микроглию и тормозило рост опухоли [38]. Определенные надежды возлагались на терапию, направленную на интегрин, поскольку было показано, что интегрин $\alpha 5 \beta 1$ промотирует рост опухоли через взаимодействие с микроокружением. Однако недавнее исследование Stupp et al [39] не показало улучшения результатов лечения МГБ при добавлении циленгитида (ингибитора интегрин) к стандартному химиолучевому лечению.

ИНВЕРСИЯ СУПРЕССИВНОГО ФЕНОТИПА И СТИМУЛЯЦИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКРОГЛИИ

Изучается несколько терапевтических подходов для «переключения» функций микроглии с иммуносупрессивных на опухолецидные. Одним из них является стимуляция ГАММ интерлейкином-12, что приводит к повышению их фагоцитарной активности и высвобождению TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand или CD253), который обеспечивает апоптоз опухолевых клеток [40].

Также возможно воздействие на толл-рецепторы (TLR – toll-like receptors) – рецепторы, необходимые для распознавания

чужеродных агентов и индукции адаптивного иммунитета. Несмотря на достаточно высокую экспрессию толл-рецепторов на клетках опухолевой микроглии, их функциональная активность снижена, что проявляется снижением секреции провоспалительных цитокинов. Были предприняты попытки стимуляции функции TLR. Kees et al [41] показали, что микроглия, изолированная из ткани глиомы, способна поддерживать рост, миграцию и инвазию опухолевых клеток. Однако после воздействия polyI: C (polyinosinic: polycytidylic acid – агонист TLR3) клетки микроглии меняли свой фенотип и приобретали цитотоксические опухолецидные свойства. Немаловажно, что данные эффекты носили опухоле-специфический характер, то есть клетки микроглии не повреждали нейроны и неопухолевые астроциты. Агонист TLR9 CpG-ODN (CpG oligodeoxynucleotides) при однократном интратуморальном введении эффективно блокировал рост глиомы у 80% подопытных животных [42]. По сравнению с некоторыми другими агонистами TLR этот препарат оказывал наиболее выраженное противоопухолевое действие, для максимальной реализации которого была необходима экспрессия TLR9 на окружающих неопухолевых клетках [43]. Имиквимод (агонист TLR7), одобренный к применению при кожных опухолях, способствовал увеличению выживаемости животных с интракраниальной глиобластомой. Это сопровождалось генерализованной лимфопенией и уменьшением количества Трег в периферической крови и ткани опухоли с одновременным усилением инфильтрации ткани опухоли эффекторными CD4⁺ CD8⁺ лимфоцитами и ДК [44].

Другой мишенью для терапевтического воздействия может служить рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора CSF-1. Исследование Ryonteck et al [45] на моделях МГБ показало, что блокада рецептора CSF-1, который отвечает за рекрутирование макрофагов в ткань опухоли и за их M2-поляризацию, приводила к снижению экспрессии M2-ассоциированных генов и торможению опухолевого роста. Но при этом необходимо отметить, что полной инверсии фенотипа ГАМ не происходило и одновременного увеличения экспрессии M1-ассоциированных генов не отмечалось. Соответственно, остается открытым вопрос, будет ли одного подавления M2-фенотипа без последующего восстановления M1-фенотипа достаточно для контроля опухолевого роста не только на доклинических моделях, но и у пациентов с МГБ.

Новый иммунотерапевтический агент гликопептид T11TS, представляющий из себя лиганд к костимуляторному рецептору CD2 на Т-клетках, также продемонстрировал противоопухолевую активность [46]. Она была обусловлена с одной стороны иммуно-опосредованным апоптозом опухолевых клеток, а с другой стороны негативной модуляцией экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 (MMP-2, -9), интегрин αv ,

TGF β , равно как и снижением экспрессии эндотелиальных маркеров CD31 и CD34 с одновременным увеличением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2, то есть антиангиогенными эффектами [47].

Несколько лекарственных препаратов продемонстрировали способность стимулировать тумороцидные свойства микроглии [48]. Антибиотик миноциклинагидрохлорид, в силу своей высокой липофильности, легко всасывается после перорального применения и преодолевает гематоэнцефалический барьер. Была показана его способность ослаблять туморогенные эффекты ГАММ путем ингибирования p38 MAP-киназы, ответственной за активность металлопротеиназы МТ 1-MMP [49], а также путем снижения секреции провоспалительных цитокинов как клетками опухоли, так и микроглией [50]. Все это приводило к уменьшению инвазивных свойств клеток опухоли. Аналогичные эффекты наблюдались при использовании циклоспорина А [51], который также подавлял ангиогенез и стимулировал апоптоз в опухоли, и при применении пропентофиллина (производного метилксантина) [52].

БЛОКИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ ИММУНОСУПРЕССИИ И ТУМОРОГЕНЕЗА

Одной из потенциальных мишеней может быть STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), который является одним из ключевых внутриклеточных медиаторов. В клетках опухолевого микроокружения активность STAT3 значительно повышена, что проявляется гиперэкспрессией IL-6, IL-10 и снижением экспрессии IL-1 β [53]. Блокирование функции STAT3 на мышиных моделях глиом приводило к активации микроглии и торможению опухолевого роста, что сопровождалось снижением экспрессии IL-10 и CD163 (маркеров иммуносупрессивного M2-фенотипа [54]) и других мишеней STAT3 (с-тус, циклин D1, сурвивин, HIF-1 α , VEGF). Немаловажно, что блокирование STAT3 отражалось также на СКГ и проявлялось снижением экспрессии СКГ-ассоциированных маркеров (CD44, CD133, Nanog, нестин) [55]. Несколько малых молекул, ингибиторов STAT3 и/или его активатора JAK2 (янус-киназа 2), такие как JSI-124, AZD1480, WP1066, STX-0119, NSC74859, изучаются на клеточных линиях и в животных моделях [55–58]. Руксолитиниб (ингибитор JAK1 и JAK2) одобрен к применению при миелофиброзе [59] и в настоящее время исследуется при других опухолях. Поскольку активность JAK2/STAT3-каскада регулируется через рецепторы IL-6 (IL-6R), то они тоже могут быть мишенями терапии. При МГБ тоцилизумаб, антитело к IL-6R, продемонстрировал антипролиферативную активность в опытах *in vitro* [60].

Трансформирующий ростовой фактор-бета (TGF- β) является одним из наиболее мощных иммуносупрессивных цитокинов и экспрессируется как клетками глиомы, так и микроглией. Блокирование TGF- β с помощью специфических моноклональных антител [61, 62], ингибиторов рецептора TGF- β (TGF- β R1) [63] или антисмысловых олигонуклеотидов представляется заманчивой целью терапии и может, в частности, усиливать эффективность вакцинирования ввиду более выраженного иммунного ответа.

Фресолимуаб (Fresolimumab), моноклональное антитело к TGF β 1, находится в I фазе клинических исследований при меланоме и почечно-клеточном раке [64], а кроме этого ожидаются результаты исследования NCT 01472731, где оценивалась возможность его применения при ЗГ. Пан-TGF- β -антитело 1D11, нейтрализующее все изоформы TGF- β , изучалось на животных моделях злокачественных глиом, где показало значимую противоопухолевую активность [61, 65].

Трабедерсен (AP12009) – антисмысловой нуклеотид, выключающий функцию гена TGF- β 2, изучался в небольшом рандомизированном исследовании при рецидивах ЗГ [66]. Хотя исследование имело существенные методологические дефекты и было подвергнуто заслуженной критике, тем не менее медиана ОВ больных рецидивной АА составила 39,1 месяца в сравнении с 21,7 месяца на химиотерапии (темозоломид или PCV), что заслуживает внимания.

Несколько малых молекул ингибиторов TGF β R (LY2109761, LY364947) могут использоваться как модуляторы активности ГАММ. LY2109761, ингибитор серин-треониновой киназы рецептора TGF- β R1, изучался на ксенографтах различных линий МГБ в комбинации с темозоломидом и лучевой терапией [67]. Было показано тормозящее влияние LY2109761 на рост опухоли как в монотерапии, так и в комбинации, что коррелировало с увеличением выживаемости подопытных животных. На микроскопическом уровне отмечалось увеличение чувствительности клеток опухоли, в том числе СКГ, к облучению и темозоломиду, проявляющееся высокой долей клеток в состоянии апоптоза, торможением опухолевой инвазии, уменьшением сосудистой плотности в опухоли [68]. Особенно эффективным было подавление роста опухолей с неметилированным геном-промотором MGMT, то есть резистентных к темозоломиду.

Также рассматривается возможность использования в качестве мишеней для терапевтического воздействия GITR, OX40, FoxP3 [35, 69]. Соответствующие исследования в настоящее время проводятся у больных метастатической меланомой, однако у больных ЗГ эффективность данных стратегий ещё только предстоит оценить.

Таким образом, в последние годы возникло и укрепилось понимание того, что микроокружение ЗГ не является простым «статистом», а принимает активное участие в жизнедеятельности опухоли, обеспечивая выживание, питание,

рост, пролиферацию и миграцию злокачественных клеток. Очевидно, что одновременное воздействие как на клетки опухоли, в том числе стволовые, так и на клетки микроокружения способно обеспечить большую эффективность лечения по сравнению со стандартной цитотоксической терапией. Несмотря на то, что большинство исследований в области таргетирования опухолевого микроокружения

ЗГ находится на ранних фазах, можно надеяться, что новый подход, основанный на глубоком знании биологии и взаимоотношений клеток опухоли, даст свои плоды уже в ближайшем будущем, что приведет к изменению парадигмы противоопухолевого лечения с обязательным включением в него препаратов, воздействующих на стволовые клетки глиом и клетки микроокружения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Kettenmann H., Hanisch U. K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiological Review*. 2011; 91 (2): 461–553.
2. Ginhoux F., Greter M., Leboeuf M., Nandi S., See P., Gokhan S., Mehler M. F., Conway S. J., Ng L. G., Stanley E. R., Samokhvalov I. M., Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010; 330 (6005): 841–5.
3. Albesiano E., Han J. E., Lim M. Mechanisms of local immunoresistance in glioma. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2010; 21 (1): 17–29.
4. Hussain S. F., Yang D., Suki D., Aldape K., Grimm E., Heimberger A. B. The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune response. *Neuro-Oncol*. 2006; 8 (3): 261–79.
5. Heimberger A. B., Abou-Ghazal M., Reina-Ortiz C., Yang D. S., Sun W., Qiao W., Hiraoka N., Fuller G. N. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14 (16): 5166–72.
6. Najjar Y. G., Finke J. H. Clinical perspectives on targeting of myeloid derived suppressor cells in the treatment of cancer. *Front. Oncol*. 2013; 3: 49.
7. Desbaillets I., Tada M., De Tribolet N., Diserena A. C., Hamou M. F., Van Meir E. G. Human astrocytomas and glioblastomas express monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in vivo and *in vitro*. *Int. J. Cancer*. 1994; 58 (2): 240–7.
8. Zhu X., Fujita M., Snyder L. A., Okada H. Systemic delivery of neutralizing antibody targeting CCL2 for glioma therapy. *J. Neuro-Oncol*. 2011; 104 (1): 83–92.
9. Remer M., Al-Shamkhani A., Glennie M., Johnson P. Mogamulizumab and the treatment of CCR4-positive T-cell lymphomas. *Immunother*. 2014; 6 (11): 1187–206.
10. Bayry J., Tartour E., Tough D. F. Targeting CCR4 as an emerging strategy for cancer therapy and vaccines. *Trends Pharmacol. Sci*. 2014; 35 (4): 163–5.
11. Cahn A., Hodgson S., Wilson R., Robertson J., Watson J., Beerahee M., Hughes S. C., Young G., Graves R., Hall D., van Marle S., Solari R. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK2239633, a CC-chemokine receptor 4 antagonist, in healthy male subjects: results from an open-label and from a randomised study. *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2013; 14: 14.
12. Fujita M., Kohanbash G., Fellows-Mayle W., Hamilton R. L., Komohara Y., Decker S. A., Ohlfest J. R., Okada H. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*. 2011; 71 (7): 2664–74.
13. Banissi C., Ghiringhelli F., Chen L., Carpentier A. F. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunol. Immunother*. 2009; 58 (10): 1627–34.
14. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P. E., Ladoire S., Roux S., Martin F., Solary E., Le Cesne A., Zitvogel L., Chauffert B. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother*. 2007; 56(5):641–8.
15. Heimberger A. B., Sun W., Hussain S. F., Dey M., Crutcher L., Aldape K., Gilbert M., Hassenbusch S. J., Sawaya R., Schmittling B., Archer G. E., Mitchell D. A., Bigner D. D., Sampson J. H. Immunological responses in a patient with glioblastomamultiforme treated with sequential courses of temozolomide and immunotherapy: case study. *NeuroOncol*. 2008;10(1):98–103.
16. Jordan J. T., Sun W., Hussain S. F., DeAngulo G., Prabhu S. S., Heimberger A. B. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. *Cancer Immunol. Immunother*. 2008; 57 (1): 123–31.

17. Nakahara T., Uchi H., Lesokhin A. M., Avogadri F., Rizzuto G. A., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K. S., Merghoub T., Wolchok J. D., Houghton A. N. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs. *Blood*. 2010;115(22):4384–92.
18. Höftl L., Ramoner R., Zelle-Rieser C., Gander H., Putz T., Papesch C., Nussbaumer W., Falkensammer C., Bartsch G., Thurnher M. Allogeneic dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma with or without cyclophosphamide. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005;54(7):663–70.
19. Plautz G. E., Miller D. W., Barnett G. H., Stevens G. H., Maffett S., Kim J., Cohen P. A., Shu S. T. cell adoptive immunotherapy of newly diagnosed gliomas. *Clin. Cancer Res.* 2000;6(6):2209–18.
20. Czabanka M., Bruenner J., Parmaksiz G., Broggin T., Topalovic M., Bayerl S. H., Auf G., Kremenetskaia I., Nieminen M., Jabouille A., Mueller S., Harms U., Harms C., Koch A., Heppner F. L., Vajkoczy P. Combined temozolomide and sunitinib treatment leads to better tumour control but increased vascular resistance in O6-methylguanine methyltransferase-methylated gliomas. *Eur. J. Cancer*. 2013;49(9):2243–52.
21. Ozao-Choy J., Ma G., Kao J., Wang G. X., Meseck M., Sung M., Schwartz M., Divino C. M., Pan P. Y., Chen S. H. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies. *Cancer Res.* 2009;69(6):2514–22.
22. Niu C. S., Li M. W., Ni Y. F., Chen J. M., Mei J. M., Li J., Fu X. M. Effect of all-trans retinoic acid on the proliferation and differentiation of brain tumor stem cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010;29: e113.
23. Nefedova Y., Fishman M., Sherman S., Wang X., Beg A. A., Gabrilovich D. I. Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.* 2007; 67 (22): 11021–8.
24. Hengesbach L., Hoag K. Physiological concentrations of retinoic acid favor myeloid dendritic cell development over granulocyte development in cultures of bone marrow cells from mice. *J. Nutr.* 2004; 134 (10): 2653–9.
25. Maes W., Verschuere T., Van Hoylandt A., Boon L., Van Gool S. Depletion of regulatory T cells in a mouse experimental glioma model through anti-CD25 treatment results in the infiltration of non-immunosuppressive myeloid cells in the brain. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013: e952469.
6. Fecci P. E., Sweeney A. E., Grossi P. M., Nair S. K., Learn C. A., Mitchell D. A., Cui X., Cummings T. J., Bigner D. D., Gilboa E., Sampson J. H. Systemic anti-CD25 monoclonal antibody administration safely enhances immunity in murine glioma without eliminating regulatory T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006;12(14 Pt 1):4294–305.
27. Sampson J. H., Schmittling R. J., Archer G. E., Congdon K. L., Nair S. K., Reap E. A., Desjardins A., Friedman A. H., Friedman H. S., Herndon J. E. 2nd, Coan A., McLendon R. E., Reardon D. A., Vredenburgh J. J., Bigner D. D., Mitchell D. A. A pilot study of IL-2R α blockade during lymphopenia depletes regulatory T-cells and correlates with enhanced immunity in patients with glioblastoma. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31046.
28. Foss F. Clinical Experience With Denileukin Diftitox (ONTAK). *Semin. Oncol.* 2006; 33 (1 Suppl. 3): S11–6.
29. Friedline R. H., Brown D. S., Nguyen H., Kornfeld H., Lee J., Zhang Y., Appleby M., Der S. D., Kang J., Chambers C. A. CD4⁺ regulatory T cells require CTLA-4 for the maintenance of systemic tolerance. *J. Exp. Med.* 2009; 206 (2): 421–34.
30. Rudd C. E. The reverse stop-signal model for CTLA4 function. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (2): 153–60.
31. Fecci P. E., Ochiai H., Mitchell D. A., Grossi P. M., Sweeney A. E., Archer G. E., Cummings T., Allison J. P., Bigner D. D., Sampson J. H. Systemic CTLA-4 blockade ameliorates glioma-induced changes to the CD4⁺ T cell compartment without affecting regulatory T-cell function. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (7): 2158–67.
32. Kim J. W., Eder J. P. Prospects for Targeting PD-1 and PD-L1 in Various Tumor Types. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28 (11 Suppl. 3): 202332.
33. Zeng J., See A. P., Phallen J., Jackson C. M., Belcaid Z., Ruzevick J., Durham N., Meyer C., Harris T. J., Albesiano E., Pradilla G., Ford E., Wong J., Hammers H. J., Mathios D., Tyler B., Brem H., Tran P. T., Pardoll D., Drake C. G., Lim M. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86 (2): 343–9.
34. Crane C., Panner A., Pieper R. O., Arbiser J., Parsa A. T. Honokiol-mediated inhibition of PI3K/mTOR pathway: a potential strategy to overcome immunoresistance in glioma, breast, and prostate carcinoma without impacting T cell function. *J. Immunother.* 2009. 32 (6): 585–92.
35. Wainwright D. A., Dey M., Chang A., Lesniak M. S. Targeting Tregs in malignant brain cancer: overcoming IDO. *Front. Immunol.* 2013; 4: article116.

36. Wainwright D. A., Chang A. L., Dey M., Balyasnikova I. V., Kim C. K., Tobias A., Cheng Y., Kim J. W., Qiao J., Zhang L., Han Y., Lesniak M. S. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(20):5290–301.
37. Wainwright D. A., Lesniak M. S. Ménage à trois: Sustained therapeutic anti-tumor immunity requires multiple partners in malignant glioma. *Oncoimmunol.* 2014; 3: e28927.
38. Nagai T., Tanaka M., Tsuneyoshi Y., Xu B., Michie S. A., Hasui K., Hirano H., Arita K., Matsuyama T. Targeting tumor-associated macrophages in an experimental glioma model with a recombinant immunotoxin to folate receptor beta. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009; 58 (10): 1577–86.
39. Stupp R., Hegi M. E., Gorlia T., Erridge S. C., Perry J., Hong Y. K., et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC26071–22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (10): 1100–8.
40. Chiu T. L., Peng C. W., Wang M. J. Enhanced anti-glioblastoma activity of microglia by AAV2-mediated IL-12 through TRAIL and phagocytosis *in vitro*. *Oncol. Rep.* 2011;25(5):1373–80.
41. Kees T., Lohr J., Noack J., Mora R., Gdynia G., Tödt G., Ernst A., Radlwimmer B., Falk C. S., Herold-Mende C., Régnier-Vigouroux A. Microglia isolated from patients with glioma gain antitumor activities on poly (I: C) stimulation. *NeuroOncol.* 2012;14(1):64–78.
42. El Andaloussi A., Sonabend A. M., Han Y., Lesniak M. S. Stimulation of TLR9 with CpG ODN enhances apoptosis of glioma and prolongs the survival of mice with experimental brain tumors. *GLIA* 2006; 54 (6): 526–35.
43. Grauer O. M., Molling J. W., Bennink E., Toonen L. W., Suttmüller R. P., Nierkens S., Adema G. J. TLR ligands in the local treatment of established intracerebral murine gliomas. *J. Immunol.* 2008; 181 (10): 6720–9.
44. Xiong Z., Ohlfest J. R. Topical imiquimod has therapeutic and immunomodulatory effects against intracranial tumors. 2011; 34 (3): 264–9.
45. Pyonteck S. M., Akkari L., Schuhmacher A. J., Bowman R. L., Sevenich L., Quail D. F., Olson O. C., Quick M. L., Huse J. T., Teijeiro V., Setty M., Leslie C. S., Oei Y., Pedraza A., Zhang J., Brennan C. W., Sutton J. C., Holland E. C., Daniel D., Joyce J. A. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med.* 2013;19(10):1264–72.
46. Chaudhuri S., Singh M. K., Bhattacharya D., Acharya S., Chatterjee S., Kumar P., Bhattacharjee P., Basu A. K., Sa G., Das T., Ghosh T. K., Chaudhuri S. The novel immunotherapeutic molecule T11TS modulates glioma-induced changes of key components of the immunological synapse in favor of T cell activation and glioma abrogation. *J. Neurooncol.* 2014; 120 (1): 19–31.
47. Singh M. K., Bhattacharya D., Chaudhuri S., Acharya S., Kumar P., Santra P., Basu A. K., Chaudhuri S. T11TS inhibits glioma angiogenesis by modulation of MMPs, TIMPs, with related integrin α_v and TGF- β_1 expressions. *Tumour Biol.* 2014; 35 (3): 2231–46.
48. Wei J., Gabrusiewicz K., Heimberger A. The Controversial Role of Microglia in Malignant Gliomas. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013: e285246.
49. Markovic D. S., Vinnakota K., van Rooijen N., Kiwit J., Synowitz M., Glass R., Kettenmann H. Minocycline reduces glioma expansion and invasion by attenuating microglial MT1-MMP expression. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 (4): 624–8.
50. Yeung Y. T., Bryce N. S., Adams S., Braidy N., Konayagi M., McDonald K. L., Teo C., Guillemin G. J., Grewal T., Munoz L. p38 MAPK inhibitors attenuate pro-inflammatory cytokine production and the invasiveness of human U251 glioblastoma cells. *J. Neuro-Oncol.* 2012; 109 (1): 35–44.
51. Gabrusiewicz K., Ellert-Miklaszewska A., Lipko M., Sielska M., Frankowska M., Kaminska B. Characteristics of the alternative phenotype of microglia/macrophages and its modulation in experimental gliomas. *PLoS ONE* 2011; 6 (8): e23902.
52. Jacobs V. L., Landry R. P., Liu Y., Romero-Sandoval E. A., De Leo J. A. Propentofylline decreases tumor growth in a rodent model of glioblastoma multiforme by a direct mechanism on microglia. *Neuro-Oncol.* 2012; 14 (2): 119–31.
53. Zhang L., Alizadeh D., van Handel M., Kortylewski M., Yu H., Badie B. Stat3 inhibition activates tumor macrophages and abrogates glioma growth in mice. *GLIA* 2009; 57 (13): 1458–67.
54. Fujiwara Y., Komohara Y., Kudo R., Tsurushima K., Ohnishi K., Ikeda T., Takeya M. Oleanolic acid inhibits macrophage differentiation into the M2 phenotype and glioblastoma cell proliferation by suppressing the activation of STAT3. *Oncol. Rep.* 2011;26(6):1533–7.
55. Ashizawa T., Miyata H., Iizuka A., Komiyama M., Oshita C., Kume A., Nogami M., Yagoto M., Ito I., Oishi T., Watanabe R., Mitsuya K., Matsuno K., Furuya T., Okawara T., Otsuka M., Ogo N., Asai A., Nakasu Y., Yamaguchi K., Akiyama Y. Effect

- of the STAT3 inhibitor STX-0119 on the proliferation of cancer stem-like cells derived from recurrent glioblastoma. *Int. J. Oncol.* 2013; 43 (1): 219–27.
56. Heimberger A. The therapeutic potential of inhibitors of the signal transducer and activator of transcription 3 for central nervous system malignancies. *Surg. Neurol. Int.* 2011;2:163.
57. Zheng Q., Han L., Dong Y., Tian J., Huang W., Liu Z., Jia X., Jiang T., Zhang J., Li X., Kang C., Ren H. JAK2/STAT3 targeted therapy suppresses tumor invasion via disruption of the EGFRvIII/JAK2/STAT3 axis and associated focal adhesion in EGFRvIII-expressing glioblastoma. *NeuroOncol.* 2014;16(9):1229–43.
58. See A. P., Han J. E., Phallen J., Binder Z., Gallia G., Pan F., Jinasena D., Jackson C., Belcaid Z., Jeong S. J., Gottschalk C., Zeng J., Ruzevick J., Nicholas S., Kim Y., Albesiano E., Pardoll D. M., Lim M. The role of STAT3 activation in modulating the immune microenvironment of GBM. *J. Neurooncol.* 2012; 110 (3): 359–68.
59. Verstovsek S., Mesa R. A., Gotlib J., Levy R. S., Gupta V., DiPersio J. F., Catalano J. V., Deininger M., Miller C., Silver R. T., Talpaz M., Winton E. F., Harvey J. H. Jr., Arcasoy M. O., Hexner E., Lyons R. M., Paquette R., Raza A., Vaddi K., Erickson-Viitanen S., Koumenis I. L., Sun W., Sandor V., Kantarjian H. M. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(9): 799–807.
60. Kudo M., Jono H., Shinriki S., Yano S., Nakamura H., Makino K., Hide T., Muta D., Ueda M., Ota K., Ando Y., Kuratsu J. Antitumor effect of humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) on glioma cell proliferation. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* 2009;111(2):219–25.
61. Hardee M. E., Marciscano A. E., Medina-Ramirez C. M., Zagzag D., Narayana A., Lonning S. M., Barcellos-Hoff M. H. Resistance of glioblastoma-initiating cells to radiation mediated by the tumor microenvironment can be abolished by inhibiting transforming growth factor- β . *Cancer Res.* 2012; 72 (16): 4119–29.
62. Ueda R., Fujita M., Zhu X., Sasaki K., Kastenhuber E. R., Kohanbash G., McDonald H. A., Harper J., Lonning S., Okada H. Systemic inhibition of transforming growth factor-beta in glioma-bearing mice improves the therapeutic efficacy of glioma-associated antigen peptide vaccines. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(21):6551–9.
63. Joseph J. V., Balasubramanian V., Walenkamp A., Krut F. A. TGF-beta as a therapeutic target in high grade gliomas—Promises and challenges. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 85 (4): 478–85.
64. Morris J. C., Tan A. R., Olencki T. E., Shapiro G. I., Dezube B. J., Reiss M., Hsu F. J., Berzofsky J. A., Lawrence D. P. Phase I study of GC1008 (fresolimumab): a human anti-transforming growth factor-beta (TGF β) monoclonal antibody in patients with advanced malignant melanoma or renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90353.
65. Hülper P., Schulz-Schaeffer W., Dullin C., Hoffmann P., Harper J., Kurtzberg L., Lonning S., Kugler W., Lakomek M., Erdlenbruch B. Tumor localization of an anti-TGF- β antibody and its effects on gliomas. *Int. J. Oncol.* 2011;38(1):51–9.
66. Bogdahn U., Hau P., Stockhammer G., Venkataramana N. K., Mahapatra A. K., Suri A., Balasubramanian A., Nair S., Oliushine V., Parfenov V., Poverennova I., Zaaroor M., Jachimczak P., Ludwig S., Schmaus S., Heinrichs H., Schlingensiepen K. H.; Trabedersen Glioma Study Group. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. *NeuroOncol.* 2011;13(1):132–42.
67. Zhang M., Herion T. W., Timke C., Han N., Hauser K., Weber K. J., Peschke P., Wirkner U., Lahn M., Huber P. E. Trimodal glioblastoma treatment consisting of concurrent radiotherapy, temozolomide, and the novel TGF- β receptor I kinase inhibitor LY2109761. *Neoplasia* 2011; 13 (6): 537–49.
68. Zhang M., Kleber S., Röhrich M., Timke C., Han N., Tuettenberg J., Martin-Villalba A., Debus J., Peschke P., Wirkner U., Lahn M., Huber P. E. Blockade of TGF- β signaling by the TGF β R-I kinase inhibitor LY2109761 enhances radiation response and prolongs survival in glioblastoma. *Cancer Res.* 2011; 71 (23): 7155–67.
69. Humphries W., Wei J., Sampson J. H., Heimberger A. B. The role of tregs in glioma-mediated immunosuppression: potential target for intervention. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2010; 21 (1): 125–37.

ЕРМАКОВ А. В., САРИБЕКЯН Э. К., СТЕПАНОВ С. О., РУБЦОВА Н. А., КОЛЕСНИКОВА Е. В.
ERMAKOV A. V., SARIBEKYAN E. K., STEPANOV S. O., RUBTSOVA N. A., KOLESNIKOVA E. V.

Диагностика отеочного рака молочной железы с использованием инструментальных методик измерения толщины кожи

The using of the instrumental methods of skin thickness
measurement for the diagnosis of inflammatory breast cancer

Цитирование: Ermakov A. V., Saribekyan E. K., Stepanov S. O., Rubtsova N. A., Kolesnikova E. V. The using of the instrumental methods of skin thickness measurement for the diagnosis of inflammatory breast cancer. *Malignant Tumours* 2015; 4: 24–27

DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–24–27

Изучено состояние кожи у 100 больных отеочной формой рака молочной железы. Диагностировано утолщение кожи свыше 2,5–3 мм по сравнению с симметричным участком здоровой молочной железы. Средняя толщина кожи отеочной железы – 5,6 мм, максимальная – 14 мм. Чувствительность метода цифровой рентгеновской маммографии и эхографии с частотой датчика 7,5 мГц и более составила 97%, пликотрии – 94%. Количественное определение толщины кожи лучевыми методами диагностики и методом пликотрии – точный и объективный способ диагностирования отеочного рака.

Summary

The substance of the skin in 100 patients with inflammatory breast cancer was studied. Diagnosed skin thickening more than 2,5–3 mm compared with a symmetry part of an opposite breast. The average thickness of the skin cancer edema is 5,6 mm and maximum one is 14 mm. The sensitivity of the digital mammography and sonography was 97%, of plikometry – 94%. Digitally instrumental determination of skin thickness using radiodiagnostic methods and by plikometry is precise and objective method of diagnostic of breast cancer edema.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

диагностирование отеочной формы рака, пликотрия, толщина кожи молочной железы, цифровая маммография, эхография

KEY WORDS

diagnosis of inflammatory breast cancer, plikometry, the thickness of the skin, breast cancer, digital mammography, sonography

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ермаков Анатолий Викторович – к.м.н., н.с.,
Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П. А. Герцена, Москва, e-mail: kamrey@rambler.ru

Сарибекян Эрик Карлович – д.м.н., н.с., Московский
научно-исследовательский онкологический институт
им. П. А. Герцена, Москва

Степанов Станислав Олегович – д.м.н., рук. отделения,
Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П. А. Герцена, Москва

CONTACT INFORMATION

Ermakov Anatoliy Viktorovich – MD, PhD, Researcher,
Moscow P. A. Herzen Research Institute of Oncology,
e-mail: kamrey@rambler.ru

Saribekyan Erik Karlovic – MD, PhD, DSc, Researcher,
Moscow P. A. Herzen Research Institute of Oncology

Stepanov Stanislav Olegovich – MD, PhD, DSc, Head of
Department, Moscow P. A. Herzen Research Institute of Oncology

Рубцова Наталья Алевтиновна – к.м.н., рук. отделения,
Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П. А. Герцена, Москва

Колесникова Елена Вадимовна – к.м.н., н. с.,
Московский научно-исследовательский онкологический
институт им. П. А. Герцена, Москва

Rubtsova Natalia Alevtinovna – MD, PhD, Head of
Department, Moscow P. A. Herzen Research Institute of Oncology

Kolesnikova Elena Vadimovna – MD, PhD, Researcher,
Moscow P. A. Herzen Research Institute of Oncology

В структуре различного клинического течения рака молочной железы отеочный рак по данным различных авторов может достигать 17% [1].

В соответствии с международной TNM-классификацией ЗНО (7 редакция) отеочный рак относят к символам T 4b (рак с отеком, симптом «лимонной корки») и T4d (воспалительный рак, *carcinomae inflammatory*).

Для подтверждения символа T4b отеочного рака обязательно присутствие отека кожи при отсутствии узла опухоли в соответствующих квадрантах молочной железы. Символу T4d должна соответствовать гиперемия кожи и ее раковая эмболизация, доказанная морфологическим исследованием [2, 3].

Основным симптомом, клинически подтверждающим отеочную форму рака молочной железы, является присутствие отека кожи с ее утолщением.

Наличие любого узлового образования в молочной железе всегда требует морфологического подтверждения диагноза. Установление диагноза отеочного рака это прерогатива онколога-клинициста, который на основании характерной клинической картины – наличия симптома «лимонной корки» и утолщения кожи имеет возможность поставить этот диагноз.

Это лишний раз может свидетельствовать об отсутствии различий в определении гистологического типа как отеочной, так и узловой форм рака молочной железы.

Наличие или отсутствие отека при умеренно-выраженных визуальных и пальпаторных изменениях молочной железы является предметом споров на консилиумах и причиной ошибок в постановке правильного диагноза [4, 5, 6].

Таким образом, для точной постановки диагноза отеочного рака молочной железы необходима разработка системы количественного определения степени отека кожи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 100 женщин, у которых изучено состояние кожи молочных желез. В 89 случаях отмечалась типичная визуальная клиническая картина отека кожи в виде симптома «лимонной корки» в сочетании с при-

знаками увеличения объема и формы молочной железы у части больных.

Наличие отека кожи молочной железы у 11 больных имело локальный характер, поскольку отеочность кожи определялась на ограниченном участке при пальпации и смещении молочной железы, что вызывало неоднозначную интерпретацию клинической картины заболевания у специалистов-онкологов. При этом у 8 больных имелись невыраженные признаки отека кожи в виде «лимонной корки» в области ареолы, у 3 больных в верхне-наружном квадранте.

Методы диагностики, используемые для определения отека кожи молочной железы – пликотметрия, УЗИ, цифровая маммография.

Пликотметрия представляет из себя определение толщины кожной складки с помощью калипера, при сдавливании между большим и указательным пальцами в месте измерения на симметричных участках молочных желез (рис. 1). Метод оказался достаточно информативен, при котором чувствительность составила 94%. Арифметическое определение утолщения складки с помощью калипера выявило погрешность в пределах 1–3 мм по сравнению с УЗИ и при применении метода разными клиницистами.

Метод пликотметрии не выявил утолщения кожи у 3 пациенток с невыраженным симптомом «лимонной корки» и 1 пациентки с сомнительными клиническими признаками отека кожи, наличие которых подтвердили рентгенологическим и эхографическим методами. При этом среднее значение толщины кожи составило – $5,5 \pm 0,22$ мм, минимальное – 1,9 мм, максимальное – 14 мм.

Цифровая рентгеновская маммография выявила утолщение кожи у 97 пациенток, показав чувствительность 94%. У 3 пациенток цифровая рентгеновская маммография не определила утолщения кожи, подтвержденного при ультразвуковом исследовании и пликотметрии. Среднее значение толщины кожи составило $6,1 \pm 0,28$ мм, минимальное – 1,9 мм, максимальное – 14 мм (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании использовались датчики с характеристиками частоты более 7,5 МГц. При УЗИ-сканировании молочной железы в режиме реального времени были выявлены участки максимального утолщения кожи, с помощью аппаратной программы удалось получить цифровое значение утолщения и при этом сравни-



Рис. 1. Использование метода пликометрии при определении толщины кожной складки. Кожная складка справа в 2 раза толще левой

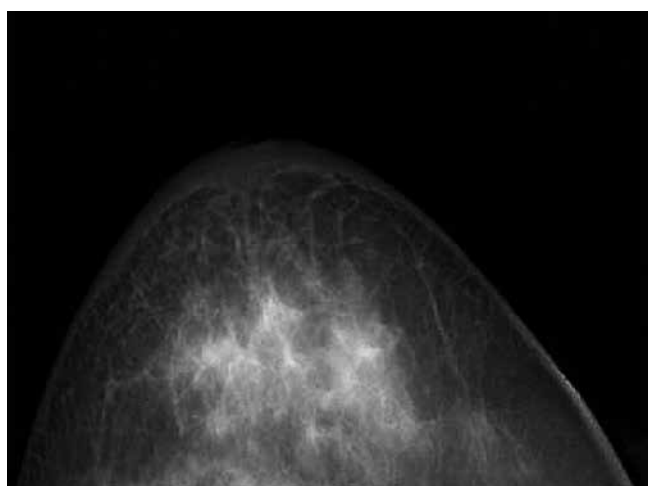


Рис. 2. Маммограмма. Картина утолщения кожи

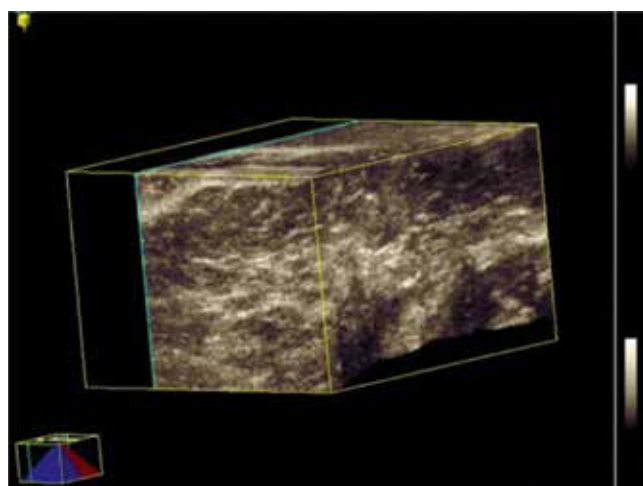


Рис. 3. Эхографическая 3D-картина молочной железы. Утолщение кожи

вались симметричные участки кожи здоровой молочной железы (рис. 3).

Ультразвуковые признаки утолщения кожи молочной железы были выявлены у 97 пациенток, показатели чувствительности метода оказались идентичными с цифровой рентгеновской маммографией (94%). В 3 случаях показатели эхографической толщины кожи соответствовали норме – 2 мм, несмотря на наличие симптома «лимонной корки» и рентгенологические признаки отека кожи.

Среднее значение толщины кожи составило 5,5 мм, минимальное – 1,8 мм, максимальное – 10 мм. Большинство случаев распределилось в интервале 3–7 мм. Значение толщины кожи, определяемое у одних и тех же больных при ультразвуковом исследовании, было не-

сколько меньше таковых при цифровой рентгеновской маммографии.

Клинический метод определения отека кожи при установлении диагноза отечного рака молочной железы явился критерием эффективности изучаемых методов диагностики.

При наличии кожного симптома «лимонной корки» различной степени выраженности, а в сомнительных случаях и при изменениях ткани молочной железы (уплотнение структуры, увеличение в размере, гиперемия) по сравнению с противоположной молочной железой, диагноз отечного рака можно было установить на основании только клинической картины.

Таким образом, в нашем исследовании не оказалось ложноположительных и истинно отрицательных заключений. Принимая во внимание отсутствие истинно положитель-

Таблица 1. Показатели толщины кожи пораженной молочной железы, определяемые различными методами (n=100)

Толщина, мм	Пликометрия	УЗИ	Рентген
До 2	–	2,0±0,14	1,0±0,1
2,0–2,9	11,0±0,31	10,0±0,3	7,0±0,26
3	12,0±0,32	12,0±0,32	10,0±0,3
4	16,0±0,37	17,0±0,38	18,0±0,3
5	16,0±0,37	9,0±0,29	23,0±0,42
6	13,0±0,34	22,0±0,41	6,0±0,24
7	9,0±0,29	16,0±0,37	5,0±0,22
8	9,0±0,29	7,0±0,26	10,0±0,3
9	4,0±0,2	3,0±0,17	8,0±0,27
10	4,0±0,2	2,0±0,14	6,0±0,24
11	3,0±0,17	–	1,0±0,1
12	–	–	2,0±0,14
13	2,0±0,14	–	2,0±0,14
14	1,0±0,1	–	1,0±0,1
Среднее значение	5,6±0,26*	5,5±0,22*	6,1±0,28*

* Достоверность средних значений $p < 0,005$

ных и ложноотрицательных заключений чувствительность и точность метода пликометрии составила 96%, УЗИ и рентгеновской маммографии – 97%.

При сопоставлении полученных данных выраженность отеочных изменений не находилась в прямой зависимости от размера опухоли и ее гистологических характеристик. При изучении особенностей распространения отека молочной железы, а также клинической и диагностической картины при отеочном раке молочной железы, можно сделать следующий вывод.

ВЫВОДЫ

1. Отек кожи диагностируется при выявлении утолщения кожи при сравнении с симметричным участком здоровой молочной железы.
2. Несимметричное утолщение кожи, превышающее 2,5–3 мм, свидетельствует о патологическом отеке.
3. Все стандартные методы диагностики рака молочной железы, клинический, маммографический, ультразвуковой, имеют высокую чувствительность в определении утолщения кожи.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году/под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2012. С. 96–100.
The state of cancer care in Russia in 2010 / ed. by V. I. Chissov, V. V. Starinski, G. V. Petrova. Moscow, 2012. p.96–100.
2. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment / S. Dawood, S. D. Merajver, V. Vienset et al. // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22, № 3. – p. 515–523.
3. Отечный рак молочной железы, особенности клинического течения, диагностика и лечение / Т. В. Чхиквадзе // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 49–54.
Edematous breast cancer, clinical features, diagnosis and treatment / T. V. Chkhikvadze // Russian Journal of Oncology. – 2008. – № 5. – p. 49–54.
4. Особенности диагностики при подозрении на диффузную форму рака молочной железы/ Э. К. Сарибекян, Д. Д. Пак, Л. А. Митина, В. И. Казакевич, Е. В. Колесникова, Н. Ю. Леонова – Бюллетень Национального радиационно-

эпидемиологического регистра «Радиация и риск», № 4, том.20 – Обнинск, 2011 – С. 64–70.

The diagnosis is suspected in the diffuse form of breast cancer / E. K. Saribekyan, D. D. Pak, L. A. Mitina, V. I. Kazakevich, E. V. Kolesnikova, N. Y. Leonova – Bulletin of the National Radiation and epidemiological register «Radiation risk», № 4, tom. 20 – Obninsk, 2011 – p. 64–70.

5. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез / Г. Е. Труфанов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2009. – С. 192–281.

Guidelines for radiodiagnosis of breast diseases / G. E. Trufanov. – SPb.: ELBI, St. Petersburg., 2009. – p. 192–281.

6. Фишер У., Баум Ф., Люфтнер-Нагель С. Лучевая диагностика // Заболевания молочных желез / под ред. Б. И. Долгушина. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 10.

W. Fischer, F. Baum, S. Nagel Lyuftner-Radiodiagnosics // Breast Disease / ed. By B. I. Dolgushina. Moscow.: MEDpress-Inform, 2009. p.10.

ИВАНОВ В. Г., ВОЛОХ М. А., ФЕДОСОВ С. И., ЕРМИЛОВА Е. В., НИКОЛАЕВ К. С.
IVANOV V. G., VOLOKH M. A., FEDOSOV S. I., ERMILOVA E. V., NIKOLAEV K. S.

Возможно ли усовершенствование органосохраняющих операций в хирургическом лечении рака молочной железы?

Is it possible to improve breast conserving surgery operations?

Цитирование: Ivanov V. G., Volokh M. A., Fedosov S. I., Ermilova E. V., Nikolaev K. S. Is it possible to improve breast conserving surgery operations. *Malignant Tumours* 2015; 1: 4: 28–34

DOI: 10.18027/2224–5057–2015–1–4–28–34

Органосохраняющие операции стали неотъемлемой частью в комплексном лечении больных раком молочной железы и доказали не только свою безопасность, но и целесообразность с точки зрения сохранения органа. На протяжении длительного времени было показано, что сочетание органосохраняющей операции и лучевой терапии аналогично по своей безопасности мастэктомии. В тоже время неудовлетворительные с эстетической точки зрения результаты органосохраняющих операций, особенно при локализации опухоли в области верхне-внутреннего квадранта, привели к разработке новых видов операций, одна из которых под названием – «лоскут без названия» (no name flap) удовлетворяет не только онкологическим принципам, но и эстетическим результатам.

Summary

Breast-conserving therapy is well-controlled, safe and efficacious treatment for early-stage breast cancer. Breast-conserving therapy is culmination of fight for the nature breast after breast cancer. The use of the BCT for early-stage breast cancer is widely accepted and is now the treatment of choice in the many countries. Well known that localisation of the tumour in the upper-inner quadrant of the breast is difficult for the optimal result after BCT due to insufficient tissue in the upper pole. In our practice we use the new kind of BCT with the flap under the name («no name flap»). This technique has been demonstrated excellent cosmetic and oncological results.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, органосохраняющая операция, лоскут «no name»

KEY WORDS

breast cancer, breast conserving surgery operation, flap after «no name»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Иванов Вадим Геннадьевич – к.м.н., с.н.с ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, отделение опухолей молочной железы, кафедра пластической и реконструктивной хирургии Северо-Западного Государственного медицинского Университета им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, e-mail: doctorivanov@msn.com

Волох Мария Александровна – д.м.н., зав. кафедрой пластической и реконструктивной хирургии Северо-Западного Государственного медицинского Университета им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, e-mail: marivolokh@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Ivanov Vadim Gennad'evich – MD, PhD, Oncologist, Research Institute of Oncology Nikolai Petrov, Breast cancer department, St. Petersburg, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Plastic and reconstruction surgery department, St. Petersburg, e-mail: doctorivanov@msn.com

Volokh Mariya Aleksandrovna – MD, PhD, DSc, chair of the plastic and reconstruction surgery department North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: marivolokh@mail.ru

Федосов Семен Игоревич – врач, пластический хирург, клиника РАМИ, г. Санкт-Петербург, e-mail: S.Fedosov005@gmail.com

Ермилова Евгения Валерьевна – врач, пластический хирург, клиника РАМИ, г. Санкт-Петербург, e-mail: ermiloffa@me.com

Николаев Кирилл Станиславович – к.м.н., врач-онколог, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделение опухолей молочной железы, г. Санкт-Петербург

Fedosov Semen Igorevich – plastic surgeon, private clinic, RAMI, St. Petersburg, e-mail: S.Fedosov005@gmail.com

Ermilova Evgeniya Valer'evna – plastic surgeon, private clinic RAMI, St. Petersburg, e-mail: ermiloffa@me.com

Nikolaev Kirill Stanislavovich – MD, PhD, oncologist, research Institute of Oncology Nikolai Petrov, Breast cancer department, St. Petersburg

Попытки выполнения органосохраняющих операций были предприняты еще в 20–30 годах 20 столетия. Специалисты из разных стран одновременно начали выполнять такие вмешательства с последующим облучением оставшейся части молочной железы. В исследованиях сравнивались данные выживаемости больных, у которых выполнена органосохраняющая операция и мастэктомия. Результаты показали схожую выживаемость [2].

К 70-м годам исследования были продолжены и привели к тому, что в США и Канаде стала активно внедряться так называемая безмастэктомическая методика лечения РМЖ. В 1975 году с небольшим перерывом были опубликованы данные Prosnitz и Goldenberg из Йельского университета и Weber и Hellman из Бостона. В дальнейшем были обобщены и представлены многоцентровые данные, которые также свидетельствовали о схожих результатах лечения после органосохраняющего лечения и мастэктомии. Длительность наблюдения составила почти 20 лет и не продемонстрировала преимуществ удаления молочной железы против органосохраняющего лечения. В исследованиях было отмечено, что женщины, которые выбрали в качестве лечебной тактики органосохраняющую операцию, «не заплатили безопасностью по сравнению с мастэктомией». Данные были настолько убедительны, что в 1990 году конференция NCI по лечению раннего рака молочной железы утвердила так называемую органосохраняющую (breast sparing) операцию в качестве лечения, которое позволяет сохранить целостность организма и ассоциируется с менее травматичным хирургическим вмешательством [7].

Важнейшим вопросом, который сразу же стал предметом длительного обсуждения и поиска истины – это соблюдение «чистоты краев резецированного» участка.

Однако даже после реэксцизии позитивный ответ может быть получен не более чем в 50% случаев и, следовательно, нет необходимости широкого отступления от краев опухоли для получения абсолютно чистых краев разреза. Авторы приводят данные, что 3–10 мм вполне достаточное расстояние до опухоли [8, 9].

Крупные международные данные показали, что частота местных рецидивов после органосохраняющей операции может достигать до 40%. В тоже время с применением лучевой терапии эти показатели значительно снижаются и не превышают 15%. Сочетание лучевой терапии и органосохраняющей операции является причиной ряда осложнений, однако они с лихвой компенсируются наличием сохраненной молочной железы [2].

Факторы, которые влияют на частоту рецидивов и отдаленных метастазов, более или менее изучены, однако неоспоримым является связь молодого возраста с плохим прогнозом.

С нарастанием ранней диагностики частота выполнения органосохраняющих операций значительно увеличилась. В настоящее время в экономически развитых странах отмечается значительное преобладание органосохраняющих операций над мастэктомией.

Стал ли этот подход следствием появления системной теории развития РМЖ Б. Фишера? Отчасти да. Однако основная причина уменьшения объема хирургического вмешательства на молочной железе – это эволюция знаний в онкологии, которая, базируясь на огромном клиническом материале, проанализировала результаты лечения и пришла к выводу, что не только удаление опухоли с молочной железой приводит к улучшению результатов лечения.

Fisher B., практически исключил из своей теории значение местного лечения (операция+лучевая терапия), предположив, что даже выявленная на ранних этапах опухоль не исключает наличия отдаленных, скрытых метастазов [8]. Подтверждением этого факта являются данные о том, что основной причиной смерти у больных РМЖ является отдаленное метастазирование, а не местный рецидив, который в зависимости от стадии выявленной опухоли встречается в не более чем 25% случаях, в то время как причиной смерти больных в 70–80% даже в случае операбельной опухоли являются отдаленные метастазы. В это же время возникает теория, согласно которой удаление подмышечных л.у. не является лечебной, а лишь диагностической,

процедурой. Основная идея заключалась в том, что пораженные регионарные лимфоузлы не являются причиной возникновения отдаленных метастазов. И лишь в 5% случаев можно доказать, что отдаленный метастаз развился из лимфоидной ткани. Исследования показали, что у больных с минимальной опухолью частота поражения лимфоузлов коррелирует с размером опухоли, и, следовательно, при минимальном размере опухоли в удаленных лимфоузлах метастазы не обнаруживаются [9].

Таким образом, объем хирургического вмешательства на молочной железе и подмышечной зоне не определяет выживаемость больных, а является лишь частью комбинированного лечения, а результаты хирургического лечения и отдаленной выживаемости могут коррелировать со стадией заболевания, т.е. размером первичного очага и количеством пораженных л.у.

Понятие «качество жизни» онкологических больных серьезно изменило технику хирургических операций у больных раком молочной железы. Вероятность получения негативного, с косметической точки зрения, результата после выполненной органосохраняющей операции, до внедрения в онкологию понятия качество жизни, была столь же часто встречаема, как и выполнение мастэктомии. Поэтому поиски наиболее оптимального решения, которое сочетало бы онкологические принципы и понимание целостности органа, привели к развитию онкопластической хирургии, позволяющей без пренебрежения основными принципами онкологии выполнить не только щадящее лечение, но и сохранить орган (молочную железу) в том виде, который ненамного отличал бы железу от исходного варианта [11, 12]. Существует два основополагающих принципа, важных для получения хорошего результата: 1) выбор правильной методики операции на молочной железе; 2) коррекция контралатеральной молочной железы.

На сегодняшний день одной из самых распространенных хирургических операций у больных раком молочной железы остаются органосохраняющие, в различных ее модификациях: квадрантэктомия, лампэктомия. Большим прогрессом явилось внедрение в хирургическую практику органосохраняющих операций, основанных на простом возмещении объема.

Однако при всем уважении и революционному подходу к данному виду хирургических операций, которые были внедрены в прошлом веке, в 21 веке к органосохраняющей операции предъявляется значительно больше требований, чем раньше. Сохранение органа в наше время является не единственной задачей. Современные требования к органосохраняющей операции заключаются еще и в получении оптимального косметического результата. А такие результаты достигаются путем внедрения пластического компонента к стандартной органосохраняющей операции [1].

Сложной проблемой с точки зрения получения хорошего косметического результата является локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте. Причина эта связана с недостатком тканей в этом квадранте, близостью неподвижных анатомических структур, слабым наполнением верхнего полюса. Желание решить данную проблему заставило нас сделать обзор методик реконструкции молочных желез местными лоскутами. В общем, все методики подразумевают ротацию или перемещение в зону дефекта лоскута, состоящего из кожи и жировой клетчатки с боковой поверхности грудной стенки. Однако большинство местных лоскутов не являются лоскутами с осевым кровотоком, поэтому кровоснабжение дистальной их части трудно предсказуемо.

Найденная нами в литературе методика с перемещением лоскута «без названия» («no name flap»), имеющего осевой кровоток, является операцией выбора при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Внедрить в клиническую практику новый вид органосохраняющей операции с использованием местных лоскутов на молочной железе, которая сочетает удовлетворительные эстетические результаты и адекватные онкологические подходы у женщин больных раком молочной железы с локализацией опухоли в верхне-внутреннем квадранте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2012 года по июль 2015 года нами было выполнено 42 операции с использованием методики органосохраняющей операции лоскутом «без названия» (no name flap). В исследование было включено 42 пациентки с диагнозом рак молочной железы T 1-2N0-1, локализацией опухоли в верхне-внутреннем квадранте или на границе верхних квадрантов. Медиана наблюдения составила 3,5 года. У одной больной через 12 месяцев был выявлен рецидив в области п.о. рубца, у другой больной в краях резекции (дне раны) было выявлено наличие микрофокусов рака. У больной с диагностированным рецидивом в послеоперационном периоде было назначено комплексное лечение – лучевая и химиотерапия, однако по семейным обстоятельствам больная не получила необходимого лечения, у больной с выявленным микрофокусом рака в настоящее время данных о рецидиве опухоли не получено. Все больные получили комплексное лечение в послеоперационном периоде. Местный лоскут «без названия» обладает рядом преимуществ в отношении эстетических результатов реконструкции и степени хирургической морбидности:

- 1) Текстура и цвет кожи данного местного лоскута совпадает с текстурой и цветом кожи молочной железы [3, 4];
- 2) Методика перемещения лоскута довольно проста, следовательно, восстановительный период для пациентки сокращается;
- 3) Лоскут «без названия» хорошо васкуляризирован. Кровоснабжение лоскута «без названия» осуществляют *rami perforantes a. toracica interna* в четвертом, пятом межреберьях и *rr. Intercostales anteriores* отдают ветви из третьей-восьмой межреберных артерий. Именно хорошее кровоснабжение делает данный лоскут идеальным мобильным пластическим материалом [6];
- 4) Все разрезы при формировании лоскута «без названия» производятся параллельно силовым линиям (линиям Лангера), что обеспечивает идеальное заживление сопоставляемых тканей [5];
- 5) Использование «*no name flap*» не предполагает реорганизацию паренхимы МЖ, таким образом, первоначальное месторасположение опухоли позволяет хорошо позиционировать направление лучевого лечения без дополнительных методов визуализации (клипирования ложа опухоли);
- 6) Методика органосохраняющей операции с использованием лоскута «без названия» является радикальной операцией при небольших размерах первичной опухоли (T1-T2) и обеспечивает сравнимую со стандартной методикой безрецидивную выживаемость;
- 7) Благодаря тому, что вектор ротации местного лоскута находится в одной плоскости с сагитальной осью мо-

лочной железы, удается добиться отличного эстетического результата [13].

Основой онкопластического подхода является выбор пациентов, которые подлежат органосохраняющей операции. Использование данной методики органосохраняющей операции должно быть строго индивидуализировано.

Критериями отбора пациентов для проведения указанного оперативного лечения являлись: 1. Операбельный рак молочной железы категории T 1-2N0-1. 2. Локализация опухоли в верхне-внутреннем квадранте или на границе верхних квадрантов. 3. Железы размером А-С; 4. Желание пациентки сохранить молочную железу [4, 10]. В ряде случаев (у 5 больных) понадобилась редукционная пластика контрлатеральной молочной железы с целью достижения максимальной симметрии. Во всех случаях края резекции исследовались на «чистоту» и наличие опухолевых клеток. В одном случае в крае резекции (дно опухоли) были получены положительные результаты по данным окончательного гистологического исследования.

Основные этапы органосохраняющей операции с замещением дефекта лоскутом «без названия»:

- 1) Резекция ткани молочной железы моноблочно с опухолью до *lamina superficialis f. pectoralis propriae*, рис. 1 (а, б);
- 2) Мобилизация лоскута, рис. 2 (а, б);
- 3) Ротация лоскута, рис. 3 (а, б);
- 4) Шов раны, рис. 4 (а, б);
- 5) Результат, рис. 5 (а, б).



Рис. 1 (а, б)



Рис. 2 (а, б)



Рис. 3 (а, б)



Рис. 4 (а, б)



Рис. 5 (а, б)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях использования методики органосохраняющей операции молочных желез лоскутом «без названия» был достигнут отличный результат и с точки зрения онкологического радикализма и в эстетическом аспекте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день органосохраняющие операции прочно «зарекомендовали себя» в онкохирургической практике как безопасный вариант лечения пациентов с выявленными ранними формами рака молочной железы.

Согласно современным принципам, методики пластической хирургии должны дополнять первичную онкологическую операцию, тем самым снижая процент неудовлетворительных эстетических результатов. Внедренная в клиническую практику органосохраняющая операция

с использованием онкопластических подходов лоскутом «без названия» отвечает не только основным онкологическим принципам, но и является операцией выбора у больных раком молочной железы при локализации опухоли в верхне-внутреннем квадранте.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Alderman AK, Kuhn LE, Lowery JC, Wilkins EG. Does patient satisfaction with breast reconstruction change over time? Two-year results of the Michigan Breast Reconstruction, 2007.
2. Baildam AD. Oncoplastic surgery for breast cancer, 2008.
3. Berger A., Hierner R., Plastische Chirurgie Band III: Mamma, 2007.
4. Grisotti A. Immediate reconstruction after partial mastectomy. Oper Tech Plast Reconstr Surg, 1994.
5. John Bostwick, Plastic and Reconstructive Breast Surgery, 2000.
6. Kronowitz SJ, Feledy JA, Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy, 2006.
7. Munhoz AM, Albright C, Ferreira MC. Paradigms in oncoplastic breast surgery: a careful assessment of the oncological need and aesthetic objective, 2007.
8. Rezai M, Veronesi U. Oncoplastic principles in breast surgery, 2007.
9. Rietjens M, Urban CA, Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery, 2007.
10. Slavin SA, Halperin T. Reconstruction of the breast conservation deformity, 2004.
11. Slavin SA, Halperin T. Reconstruction of the breast conservation deformity, 2004.
12. Stephen S. Kroll, Breast Reconstruction with Autologous Tissue, 2000.
13. Wang HT, Barone CM, Steigelman MB, et al. Aesthetic outcomes in breast conservation therapy, 2010.

ГОРБУНОВА В. А., ОРЛОВ С. В., ЗЫРЯНОВ С. К., БЕЛОУСОВ Д. Ю.
GORBUNOVA V. A., ORLOV S. V., ZYRYANOV S. K., BELOUSOV D. Y.

Клинико-экономический анализ применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)

Pharmacoeconomic analysis of Giotrif® (afatinib) as first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with Del19 mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene

Цитирование: Gorbunova V.A., Orlov S.V., Zyryanov S.K., Belousov D.Y. Pharmacoeconomic analysis of Giotrif® (afatinib) as first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with Del19 mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. *Malignant Tumours* 2015;1;4:35-47

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-4-35-47

Целью данного исследования является анализ клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата афатиниб у больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии в сравнении с эрлотинибом, gefitinibом и комбинацией цисплатин/ пеметрексед. Использовано моделирование на основе результатов клинических исследований. Учитывались только прямые медицинские затраты: стоимость медикаментозного лечения НМРЛ в первой и второй линиях терапии; затраты на коррекцию нежелательных явлений, затраты на госпитализации и амбулаторное лечение пациентов. Анализ показал, что афатиниб увеличивает продолжительность жизни с учётом качества по сравнению с эрлотинибом на 0,354 QALY, по сравнению с gefitinibом на 0,665 QALY, по сравнению с комбинацией цисплатин/пеметрексед на 0,670 QALY у пациентов с мутацией Del19 рецептора EGFR. Значение коэффициента эффективности дополнительных затрат ICER для афатиниба, в сравнении с альтернативными режимами терапии 1-й линии эрлотинибом, gefitinibом и комбинацией цисплатин/пеметрексед составляет 1 052 934, 1 067 116 и 1 064 708 руб. соответственно и не превышает порог готовности общества платить (1 455 741,77 руб.). Таким образом, терапия препаратом Гиотриф® (афатиниб) больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в 1-й линии терапии в условиях российского здравоохранения является максимально клинически эффективной и экономически целесообразной.

Summary

Purpose of the analysis is to assess the cost-effectiveness and cost-utility of Giotrif® (afatinib) as first line treatment for metastatic non-small cell lung cancer NSCLC with Del 19 mutation of EGFR gene in comparison with erlotinib, gefitinib and combination cisplatin/ pemetrexed. Markov modeling was implemented to simulate clinical and economical outcomes of different strategies in treatment of naïve patients based on randomized clinical trial results. Direct medical costs were considered. Afatinib used as first line treatment in patients with NSCLC with Del 19 gene mutation increased quality-adjusted life years (QALY) by 0,354, 0,665 and 0,670 QALY in comparison with erlotinib, gefitinib and combination cisplatin/ pemetrexed respectively. The ICERs were 1 052 934, 1 067 116 и 1 064 708 rubles in comparison with erlotinib, gefitinib and combination cisplatin/ pemetrexed respectively per QALY. Afatinib was shown to be the cost-effective strategy in first line treatment of metastatic NSCLC with Del 19 gene mutation as willingness to pay threshold (1 455 741,77 rubles) was not exceeded.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

афатиниб, местнораспространённый или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, EGFR, мутация Del19, фармакоэкономика

KEY WORDS

afatinib, local advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, EGFR, mutation Del19, health economic

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., профессор, зав. отделением химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Орлов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. отделением торакальной онкологии НИИ Пульмонологии, г. Санкт-Петербург

Зырянов Сергей Кенсаринovich – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Белюсов Дмитрий Юрьевич – ген. директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Gorbunova Vera Andreevna – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of chemotherapy in Blokhin Russian Oncological Research Center, Moscow

Orlov Sergey Vladimirovich – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Thoracic Oncology in Pulmonology Research Institute, St.Petersburg

Zyryanov Sergey Kensarinovich – MD, PhD, DSc, Professor, Chair of Department of Pharmacology in Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Belousov Dmitry Yuryevich – “Center of Pharmacological Investigations” Company, Chief Executive Officer, Moscow, e-mail: clinvest@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак лёгкого – наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения раком лёгкого выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах. В мире ежегодно регистрируется около 1,6 млн новых случаев рака лёгкого и умирает около 1,3 млн человек, а в 2020 году данные показатели, согласно прогнозам, составят соответственно 2,2 млн и 1,9 млн человек [1].

В развитых странах заболеваемость раком лёгкого составляет 47,4 на 100 000 у мужчин и 27,8 на 100 000 у женщин, в развивающихся странах – 18,6 и 11,1 на 100 000 у мужчин и женщин, соответственно [2].

В РФ заболеваемость раком лёгкого является одной из самых высоких в мире. В 2013 году рак лёгкого был диагностирован у 52 281 человека, всего на учете с данным диагнозом состояло 126 958 человек. Показатель распространенности заболевания составил 88,7 на 100 000 человек. Доля больных с подтвержденным морфологическим диагнозом из пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом рак лёгкого в России в 2013 г. составила

68,6%. В структуре первичной заболеваемости у мужчин в РФ рак лёгкого составляет 19,8% [3].

На I–II стадиях рак лёгкого диагностируется в РФ только в 25,7% случаев, в то время как на IV стадии – в 39,4% случаев. Летальность в течение года с момента установления диагноза в 2013 году достигла 51,8% [3].

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является самой распространённой формой рака лёгкого, составляя около 80% от всех случаев [4]. Предрасполагающим фактором риска для рака лёгкого остаётся курение [5]. Принимая во внимание тяжесть заболевания и его поздний диагноз во многих случаях, лечение в основном заключается в попытках контроля заболевания и продления жизни, а не излечения самого заболевания. Средняя продолжительность жизни пациентов, получающих активное поддерживающее лечение, составляет 4–5 месяцев, но может достигать 7–9 месяцев у пациентов, получающих химиотерапию [6]. В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России [7], полихимиотерапия НМРЛ на поздней стадии должна состоять из комбинации одного из перечисленных препаратов (доцетаксел, гемцитабин, паклитаксел или винорелбин) и препарата, содержащего платину. Пациенту может быть назначен карбоплатин или

цисплатин, в зависимости от их токсичности, эффективности и удобства применения.

Обнаружение активирующей мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) позволило диагностировать опухоли лёгкого, чья пролиферативная активность зависит от EGFR-сигнального пути. У пациентов с мутациями в гене EGFR существенно увеличена чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [8, 9, 10]. Мутации в гене EGFR встречаются у 40–60% лиц азиатской расы и у 15–20% европеоидов [8]. Наиболее часто встречающимися типами мутаций являются делеция в 19 экзоне – Del19 (45–50% от общего количества мутаций) и точечная мутация (L858R) в 21 экзоне. Наличие данных мутаций обуславливает увеличение частоты объективного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и периода выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также повышение качества жизни пациентов по сравнению со стандартной комбинированной химиотерапией [11–13]. Доля активирующих мутаций гена EGFR у пациентов с НМРЛ в РФ составляет 13% [14].

11 октября 2013 г. в РФ был зарегистрирован представитель второго поколения ингибиторов тирозинкиназы – афатиниб (Гиотриф®, Берингер Ингельхайм).

Афатиниб относится к числу необратимых ингибиторов тирозинкиназы сразу нескольких рецепторов семейства EGFR – рецептора эпидермального фактора роста (ErbB1, HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4).

Эффективность, безопасность и удобство применения афатиниба были продемонстрированы в 1-й линии терапии НМРЛ с частыми мутациями (Del19 и L858R), в частности при мутации Del19 [11, 13, 15–17]. Терапия афатинибом хорошо переносится и не оказывает негативного влияния на качество жизни пациентов [11–13, 17].

Афатиниб обеспечивает увеличение длительности ВБП на 61% по сравнению с комбинацией пеметрексед/цисплатин у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ (медиана ВБП 11,1 vs 6,9 мес, ОР=0,58 (95% ДИ 0,43–0,78, $p=0,001$)) [13, 17]. При частых мутациях афатиниб впервые показал достоверное увеличение длительности ВБП по сравнению с химиотерапией (13,6 мес vs 6,9 мес) [13, 17]. Кроме того, афатиниб – первый препарат, который показал статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов с НМРЛ и мутацией Del19 по сравнению со стандартной химиотерапией: медиана общей выживаемости составила 33,3 месяца (95% ДИ 26,8–41,5) в группе афатиниба по сравнению с 21,1 месяца (16,3–30,7) в группе цисплатин-пеметрексед (ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79, $p=0,015$); и в азиатской популяции больных 31,4 месяцев (95% ДИ 24,2–35,3) и 18,4 месяцев (14,6–25,6) (ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,94, $p=0,023$), то есть более чем на 1 год в обеих популяциях [11, 15, 18].

Значительное увеличение общей выживаемости пациентов с Del19-позитивными опухолями требует проведения клинико-экономического анализа применения препарата афатиниб в терапии первой линии НМРЛ с мутацией Del19 для определения целесообразности применения афатиниба при лечении данной популяции пациентов. Целью настоящего исследования является проведение оценки клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата афатиниб у больных немелкоклеточным раком лёгкого с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии в сравнении с эрлотинибом, гефитинибом и комбинированной терапией пеметрекседом и цисплатином.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании проводилась клинико-экономическая оценка эффективности и полезности альтернативных схем лечения у больных НМРЛ с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии. Для оценки эффективности применения афатиниба, эрлотиниба, гефитиниба и комбинированной терапии пеметрекседом и цисплатином была разработана модель Маркова, схематически изображенная на рис. 1 [24]. Модель позволяла оценить вероятность эффективного лечения, частоту развития осложнений и рассчитывала стоимость болезни. Целевая популяция моделируемых пациентов: пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом НМРЛ с мутацией Del19 гена EGFR, которым ранее не назначалась противоопухолевая терапия.

Пациенты начинали терапию одним из препаратов сравнения и входили в модель Маркова до наступления прогрессирования заболевания, после чего им назначалась комбинация препаратов 2-й линии – цисплатин в дозе 75 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² в первый день каждого 21-дневного цикла (в случае назначения ингибиторов ИТК в 1-й линии терапии) или гефитиниб (в случае назначения комбинации пеметрексед/цисплатин в 1-й линии терапии) (табл. 1).

При прогрессировании заболевания во второй линии терапии прекращали. Конечным состоянием модели Маркова считали смерть пациента. Схематически цикл Маркова изображен на рис. 2. Временной горизонт моделирования – 5 лет, длительность одного цикла – 1 месяц.

Эффективность терапии НМРЛ препаратами сравнения в 1-й линии, использованная в модели, была основана на результатах сетевого мета-анализа Popat et al. 2014 [16]. В мета-анализ были включены девять исследований, в которых сообщалось о ВБП, и шесть исследований, в которых сообщалось об общей выживаемости (ОВ) в 1-й линии терапии НМРЛ.

Результаты мета-анализа [16] продемонстрировали, что афатиниб статистически значимо увеличивает длительность ВБП, в сравнении с гефитинибом и эрлотинибом

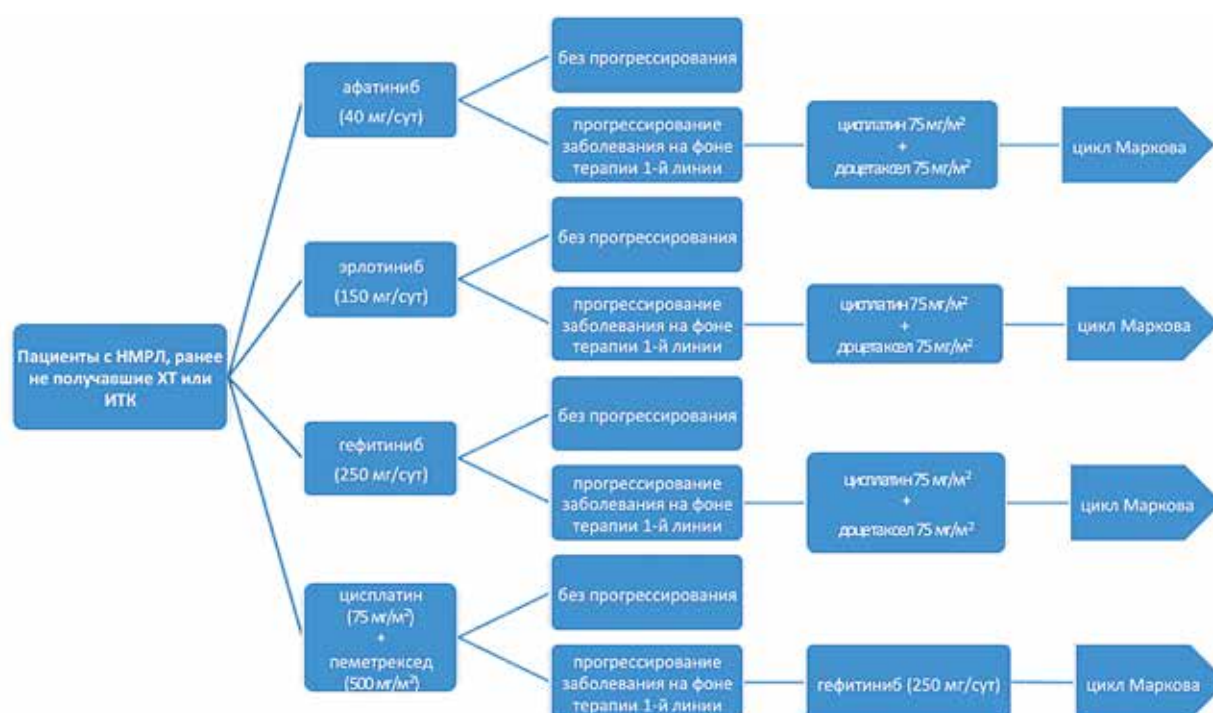


Рис. 1. Модель фармакоэкономической оценки применения противоопухолевой терапии ингибиторами тирозинкиназы и комбинацией цисплатин/пеметрексед в 1-й линии НМРЛ.

Примечания: ХТ – химиотерапия; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы.

Модель начинали с выбора лекарственного средства терапии 1-й линии:

- афатиниб в дозе 40 мг/сут. до наступления прогрессирования;
- эрлотиниб в дозе 150 мг/сут. до наступления прогрессирования;
- гефитиниб в дозе 250 мг/сут. до наступления прогрессирования;
- цисплатин в дозе 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла до наступления прогрессирования, максимальное количество циклов терапии – 6. Схема цисплатин/пеметрексед требует обязательной поддерживающей терапии препаратами фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (цианокобаламина).

№ схемы	1-я линия терапии	2-я линия терапии
1	Афатиниб	цисплатин/доцетаксел
2	Эрлотиниб	цисплатин/доцетаксел
3	Гефитиниб	цисплатин/доцетаксел
4	цисплатин/пеметрексед	гефитиниб

и химиотерапией (ХТ), при лечении пациентов с часто встречающимися мутациями EGFR (табл. 2). Оценка ВБП в подгруппах в зависимости от типа мутации EGFR также показала большую эффективность афатиниба в увеличении продолжительности ВБП.

Эффективность терапии НМРЛ препаратами сравнения во 2-й линии оценивали на основании исследований эффективности применения эрлотиниба и гефитиниба у пациентов, ранее получавших терапию комбинацией цисплатина и пеметрекседа [22, 23].

Безопасность препаратов, используемых в модели для лечения основного заболевания (НМРЛ), оценивалась в мета-анализах и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [21, 24, 25] (табл. 3).

В настоящем исследовании использовалась общепринятая методика фармакоэкономического анализа, отражённая в отраслевых стандартах «Клинико-экономические иссле-

дования», применяемых в РФ [19]. При проведении клинико-экономической оценки использовали: анализ прямых медицинских затрат, моделирование, анализ полезности затрат, дисконтирование, анализ фармакоэкономической целесообразности.

Клинико-экономический анализ проведен с точки зрения российской системы здравоохранения в рамках обязательного медицинского страхования – учитывались только прямые медицинские затраты, такие как стоимость медикаментозного лечения НМРЛ в первой и второй линиях терапии; затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фоне терапии НМРЛ, затраты на госпитализации и амбулаторное лечение пациентов. В исследовании не учитывалась стоимость паллиативной помощи пациентам, после прогрессии на 2-й линии терапии.

В модели рассчитывались следующие клинические показатели сравниваемых схем терапии: длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и качество жизни, измеренное в QALY. Оценка качества жизни пациентов в модели проводилась на основании зарубежных данных [13, 24, 26]. В частности, для всех схем терапии, качество жизни на 1-й линии терапии до прогрессирования было принято равным 0,784, после прогрессирования на 1-й линии – 0,513–0,558 (в зависимости от схемы терапии), на второй линии без прогрессирования – 0,730, после прогрессирования – 0,460. Развитие НЯ также приводило к соответствующему уменьшению качества жизни пациентов.

В качестве критериев клинической эффективности рассматривались разница длительности ВБП сравниваемых схем терапии, количество добавленных лет жизни с учетом качества (QALY) и добавленных лет жизни (LY, рассчитанных как разница общей выживаемости в сравниваемых схемах терапии). Критерии экономической эффективности: коэффициенты эффективности дополнительных затрат ICER (QALY) и ICER (LY), ICER –Incremental Cost-Effectiveness Ratio. ICER (QALY) оценивался посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через показатель QALY (Quality Adjusted Life Years). ICER (LY)

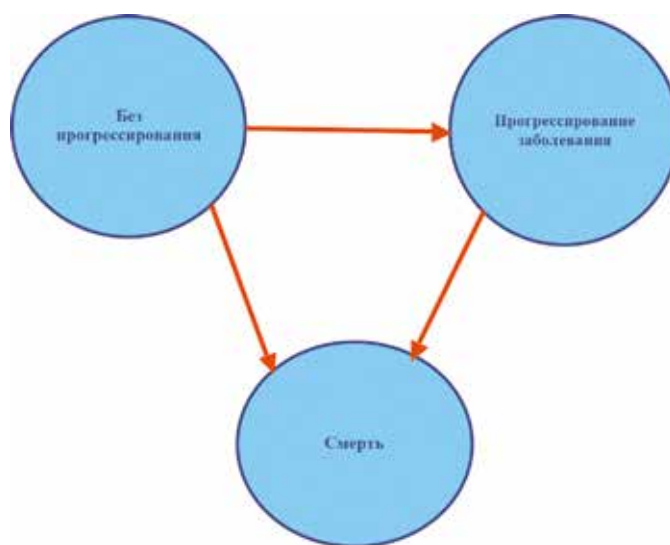


Рис. 2. Схема цикла Маркова, примененного в модели

рассчитывался как дополнительные затраты, необходимые для продления жизни на более эффективном препарате.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ приемлемое значение коэффициентов ICER (QALY) и ICER (LY) не должно превышать величину трехкратного валового внутреннего продукта на душу населения (так называемый порог «готовности общества платить» ПГП). В РФ в 2014 г. ПГП составил 1 455 741,77 руб. [27–31]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу ПГП отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения противоопухолевых препаратов, т. е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Источник данных о ценах на сравниваемые препараты – государственный реестр предельных отпускных цен лекарственных средств от 15 марта 2015 г. [32]. В расчётах

Таблица 2. Отношение рисков длительности ВБП при терапии пациентов с мутациями рецептора EGFR сравниваемыми ИТК

	Отношение рисков	95% доверительный интервал
Частые мутации (Del19 / L858R)		
Афатиниб vs гефитиниб	0,43	0,24; 0,75*
Афатиниб vs эрлотиниб	0,60	0,39; 0,91*
Del19 мутация		
Афатиниб vs гефитиниб	0,43	0,21; 0,87*
Афатиниб vs эрлотиниб	0,78	0,44; 1,38

Примечание: * – статистическая значимость.

Количество случаев развития НЯ в группах сравнения (3–4 степень тяжести), %					Таблица 3.
Нежелательное явление	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/пеметрексед	Цисплатин/доцетаксел
Гематологические					
Фебрильная нейтропения	0	0	0	1,3	1
Нейтропения	0,4	0,4	0,4	18	74
Анемия	0,4	0,4	0,4	6,3	7
Негематологические					
Диарея	14,4	7,5	3,6	0,07	7
Сыпь/акне	16,2	16	3,4	0	3
Усталость	1,3	0,7	5,2	12,6	3

Примечание: НЯ – нежелательные явления

использовали цены на оригинальные ЛС, применявшиеся в РКИ, с учётом НДС. Затраты на медицинские услуги соответствовали тарифам ОМС по городу Москва за 2015 г. [33]. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производилось по дисконтной ставке 3,5% в год [35]. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные данные выражены в рублях в показателях ICER (QALY) и ICER (LY).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность сравниваемых схем терапии пациентов с НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR рассчитывали по применяемой в исследовании модели Маркова (рис. 1), опирающейся на не прямое сравнение альтернативных схем терапии. Значения расчётных параметров эффективности различных схем терапии (QALY, ОВ, ВБП) представлены в табл. 4.

Терапия афатинибом оказалась существенно более эффективной (по всем рассматриваемым критериям эффективности – длительности ВБП, ОВ, QALY) среди сравниваемых препаратов у пациентов с мутацией Del19. В частности, афатиниб в 1-й линии терапии увеличивает продолжительность жизни с учётом качества по сравнению с эрлотинибом на 0,354 QALY, по сравнению с гефитинибом – на 0,665 QALY, по сравнению с комбинацией цисплатин/

пеметрексед – на 0,670 QALY. Особенно значимо афатиниб увеличивает общую выживаемость пациентов с Del19-позитивными опухолями: средняя длительность ОВ составила 3,04 года при использовании афатиниба в 1-й линии терапии, против 2,43, 2,05 и 2,09 при использовании эрлотиниба, гефитиниба и комбинации цисплатин/пеметрексед. Таким образом, результаты моделирования полностью подтвердили высокую клиническую эффективность применения препарата афатиниб у пациентов с мутацией Del19 по сравнению с рассмотренными альтернативами. Стоит отметить, что назначение гефитиниба в 1-й линии терапии больных с Del19-позитивными опухолями практически не приводило к увеличению ОВ и QALY, по сравнению со схемой лечения, включающей назначение ХТ в 1-й линии.

ЗАТРАТЫ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ И СОПУТСТВУЮЩИЕ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ

Расчётная стоимость препаратов сравнения была взята из Государственного реестра цен на ЖНВЛС по состоянию на 18 марта 2015 года, с учетом НДС [32] (табл. 5). Цена на препарат Гиотриф® соответствует прайс-листу компании производителя.

Месячная/цикловая (21 день в случае применения ХТ) стоимость различных режимов терапии была рассчитана исходя из стоимости соответствующих препаратов терапии (табл. 5), средней площади поверхности пациента, стоимости сопутствующих препаратов и длительности терапии в цикле (табл. 6).

Затраты на противоопухолевые ЛС в процессе терапии зависели от длительности ВБП в каждой линии. Стоимость противоопухолевой терапии 1-й линии в расчете на одного пациента составила на афатинибе – 1 563 687 руб.,

Таблица 4. Параметры эффективности сравниваемых схем терапии НМРЛ у пациентов с мутацией Del19 гена EGFR				
Параметр эффективности, год	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/пеметрексед
QALY	1,95	1,60	1,29	1,28
ОВ	3,04	2,43	2,05	2,09
ВБП	1,46	1,22	0,80	0,55

на эрлотинибе – 1 192 438 руб., на gefитинибе – 854 113 руб. и 576 744 руб. на комбинации цисплатина и пеметрекседа. Для всех схем терапии, включающих применение ИТК в 1-й линии, была принята равная средняя длительность ВБП на 2-й линии терапии комбинацией цисплатина и доцетаксела – 4,1 месяц [22–24]. Соответствующая стоимость противоопухолевой терапии 2-й линии составила 295 554 руб. на пациента. Для схемы, включающей комбинацию цисплатина и пеметрекседа в 1-й линии терапии, длительность ВБП во 2-й линии терапии gefитинибом равнялась 7 месяцам [22–24]. Соответствующая стоимость противоопухолевой терапии 2-й линии составила 615 923 руб. на пациента.

Данные о стоимости медицинских услуг и лабораторных методов исследований были взяты из тарифов на оказание медицинской помощи взрослому населению г. Москвы (МГ-ФОМС) [33] и преискуранту ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова [34] (табл. 7).

Затраты на ведение пациентов включали ежемесячное посещение специалиста – онколога, стоимость 1 дня в дневном стационаре, в случае назначения ХТ, и зависели от длительности терапии. Затраты на ведение пациентов в 1-й линии в расчёте на одного пациента составили для афатиниба – 3 173 руб., для эрлотиниба – 2 661 руб., для gefитиниба – 1 738 руб., и 5 325 руб. на терапии комбинацией цисплатина и пеметрекседа. Затраты на ведение пациентов во 2-й линии в расчёте на одного пациента составили для терапии цисплатином/доцетакселом после прогрессирования на ИТК – 3 278 руб., для терапии gefитинибом после прогрессирования на комбинации цисплатин/пеметрексед – 1 267 руб. Затраты на коррекцию НЯ, возникающих на фоне терапии НМРЛ, включали стоимость ЛС, амбулаторные

Таблица 5.
Стоимость препаратов сравнения и сопутствующих препаратов

Препарат	Цена за упак. с НДС, руб.
Гиотриф (афатиниб) 40 мг, № 30	87 989,00
Тарцева (эрлотиниб) 150 мг, № 30	80 000,01
Иресса (gefитиниб) 250 мг, № 30	87 751,40
Алимта (пеметрексед) лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг, № 1	60 504,86
Цисплатин-РОНЦ (цисплатин) концентрат для приготовления раствора для инфузий 1,0 мг/мл, 50 мл, № 1	326,05
Таксотер (доцетаксел) концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг, 0.61 мл – флакон	10 962,81
Фолиевая кислота 1 мг, тб. № 50	25,16
Цианокобаламин, р-р для инъекций 0,5 мг/мл 1 мл, № 10	18,03
Дексаметазон, р-р для инъекций 4 мг/мл, 1 мл – ампулы, № 25	237,94

Таблица 6.
Стоимость режимов терапии 1-й и 2-й линий в месяц (или 21-дневный цикл для ХТ)

Режим терапии	Сопутствующие препараты	Стоимость терапии/мес (цикл**), руб.
Стоимость режимов терапии 1-й линии		
Афатиниб 40 мг/сут	-	87 989,00
Эрлотиниб 150 мг/сут	-	80 000,01
Гefитиниб 250 мг/сут	-	87 751,40
Цисплатин + пеметрексед	Цисплатин 75 мг/м ² *	846,10
	Пеметрексед 500 мг/м ² *	104 673,41
	Фолиевая кислота	50,32
	Цианокобаламин	3,61
Итого: цисплатин + пеметрексед		105 573,44
Стоимость режимов терапии 2-й линии		
Цисплатин + Доцетаксел	Цисплатин 75 мг/м ² *	846,10
	Доцетаксел 75 мг/м ² *	71 121,22
	Дексаметазон	118,97
Итого: цисплатин + доцетаксел		72 086,29
Гefитиниб 250 мг/сут		87 751,40

Примечание:

* цисплатин в дозе 75 мг/м² + пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла, максимальное количество циклов терапии – 6. Схема цисплатин/пеметрексед требует обязательной поддерживающей терапии препаратами фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (цианокобаламина). Средняя площадь поверхности тела пациентов равна 1,73 м²

** 1 цикл при использовании ХТ равнялся 21 дню.

Таблица 7.
Стоимость медицинских услуг и лабораторных методов исследований

Наименование	Сумма, руб.	Источник цен
Консультация врача-онколога консультативно-диагностического центра	181,01	МГФОМС, 2015 г.
Стационарная помощь терапевтического профиля (1 койко-день)	418,33	МГФОМС, 2015 г.
Дневной стационар терапевтического профиля (1 койко-день)	618,59	МГФОМС, 2015 г.
Прямое секвенирование экзонов гена EGFR	5 500,00	ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2015 г.

визиты и госпитализации, вызванные возникновением НЯ, как это было сделано в работе Колбина А. С. и соавт. [36]. В исследовании оценивались только затраты на коррекцию НЯ 3/4 степени тяжести. ЛС, используемые для лечения НЯ и стоимость коррекции 1 случая развития НЯ показаны в табл. 8. Результаты расчёта стоимости коррекции НЯ в 1-й линии терапии с учётом длительности ВБП на каждом из рассматриваемых режимов показаны в табл. 9. Стоимость коррекции НЯ во 2-й линии терапии составила для комбинации цисплатин/доцетаксел, назначаемой после прогрессии на ИТК – 7 779 руб. на пациента за 4,1 месяца терапии в соответствии с результатами соответствующих исследований [22, 23]. Стоимость лечения НЯ во 2-й линии терапии гефитинибом, после прогрессии на ХТ (цисплатин/пеметрексед), при допущениях, принятых в модели (7 месяцев терапии гефитинибом), составила 426 руб. на одного больного.

СУММАРНЫЕ ПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Результаты расчётов суммарных затрат приведены в табл. 10.

Терапия афатинибом, являясь наиболее эффективной схемой лечения пациентов с мутацией Del19 EGFR в 1-й линии (табл. 4), является одновременно и наиболее затратной среди препаратов сравнения (табл. 10), что объясняется максимальной эффективностью данного препарата – существенное увеличение времени до прогрессирования на афатинибе приводит к увеличению длительности терапии данным ЛС и соответствующему возрастанию финансовых затрат. Стоит отметить, что во всех режимах терапии львиная доля затрат – это затраты на ЛС. Затраты на ведение пациентов и коррекцию НЯ составили не более 1,2% от суммарных затрат. В ситуациях, когда более затратный препарат демонстрирует большую эффективность,

проводится оценка эффективности дополнительных затрат на терапию данным ЛС в сравнении со схемами, включающими альтернативные препараты, на предмет целесообразности его применения в условиях системы здравоохранения РФ. Для определения возможности системы здравоохранения использовать более дорогие и эффективные методы лечения проводится сравнение коэффициентов ICER (QALY) и ICER (LY) с порогом «готовности общества платить» (ППП). В 2014 году в РФ данный порог составил 1 455 741,77 руб.

Коэффициенты ICER для сравниваемых режимов терапии приведены в таблице 11.

Коэффициенты дополнительных затрат ICER (QALY) и ICER (LY) для афатиниба, в сравнении со всеми препаратами сравнения, оказались значительно ниже ППП (табл. 11), что означает экономическую целесообразность применения препарата афатиниб у пациентов с Del19-положительными опухолями в условиях системы здравоохранения РФ. Следует отметить, что значения ICER(LY) для всех сравниваемых схем оказались практически вдвое ниже ППП, что нетипично для онкологических препаратов и подтверждает высокую эффективность препарата афатиниб в увеличении продолжительности ОВ у пациентов с мутацией Del19 рецептора EGFR.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Вероятностный анализ чувствительности был выполнен путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность лекарственных средств, а также стоимости лекарств. Результаты проведённого анализа чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В ходе клинко-экономического моделирования эффективности и полезности затрат использования препарата Гиотриф® (афатиниб) у больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в 1-й линии терапии были получены следующие результаты:

1. Применение препарата Гиотриф® (афатиниб) в 1-й линии терапии пациентов с мутацией Del19 в рецепторе EGFR является максимально эффективным режимом по сравнению с существующими альтернативами:

Стоимость коррекции 1 случая НЯ 3/4 степени тяжести, руб.						Таблица 8.
НЯ	Препарат	Частота назначения	Курсовая доза	Форма выпуска	Цена с НДС, руб.	Стоимость коррекции 1 случая, руб.
Гематологические						
Фебрильная нейтропения	Нейпоген	1	1440 мкг	48 млн. ЕД (480 мкг), 0,5 мл – шприц	7 212,54	32 834,05
	Меропенем	1	10 г	порошок для приготовления р-ра для в/в введения 1 г, № 10	11 190,85	
Нейтропения	Нейпоген	1	1440 мкг	48 млн. ЕД (480 мкг), 0,5 мл – шприц	7 212,54	21 643,20
Анемия	Эпрекс	1	30 000 МЕ	Р-р для в/в и п/к введения 10 тыс МЕ, 1 мл – шприцы, № 6	29 057,68	14 528,85
Негематологические						
Диарея	Лоперамид	1	288	капсулы 2 мг, № 20	10,04	72,31
Сыпь/акне	Гидрокортизон	0,5	30	мазь для наружного применения 1%, 10 г	13,16	406,75
	Бетаметазон	0,5	30	суспензия для инъекций 7 мг/мл, 1 мл – амп. № 1	165,06	
	Супрастин	0,45	500	таблетки 25 мг, № 20	103,28	

Примечания: цены взяты из Государственного реестра цен на ЖНВЛС по состоянию на 18 марта 2015 года [32].

Таблица 9. Расчёт стоимости терапии НЯ 3/4 степени тяжести 1-й линии терапии на 1 больного, руб.				
Нежелательное явление	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
Гематологические				
Фебрильная нейтропения	0	0	0	279
Нейтропения	161	135	88	2 747
Анемия	119	100	65	713
Негематологические				
Диарея	1 248	545	171	2
Сыпь/акне	119	56	261	438
Итого:	1 647	835	585	4 179

- Афатиниб увеличивает продолжительность жизни с учетом качества по сравнению с эрлотинибом на 0,354 QALY, по сравнению с гефитинибом – на 0,665 QALY, по сравнению с комбинацией цисплатин/пеметрексед – на 0,670 QALY.
- Афатиниб увеличивает общую выживаемость пациентов с НМРЛ и мутацией Del19 в рецепторе EGFR. Средняя длительность ОВ составила 3,04 года при использовании афатиниба в 1-й линии терапии, против

жизни – ICER(LY) афатиниба в сравнении с рассмотренными режимами терапии оказались практически вдвое ниже порога готовности общества платить, что демонстрирует превосходную экономическую эффективность терапии афатинибом у пациентов с мутацией Del19 гена EGFR.

3. Таким образом, терапия препаратом Гиотриф® (афатиниб) больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в 1-й линии терапии в условиях российского здравоохранения

2,43, 2,05 и 2,09 при использовании эрлотиниба, гефитиниба и комбинации цисплатин/пеметрексед.

2. Значение коэффициента эффективности дополнительных затрат ICER(QALY) афатиниба, в сравнении с альтернативными режимами терапии 1-й линии: эрлотинибом, гефитинибом и комбинацией цисплатин/пеметрексед, составляет 1 052 934, 1 067 116 и 1 064 708 руб. соответственно и не превышает порог готовности общества платить (1 455 741,77 руб.). Значения коэффициента эффективности дополнительных затрат на увеличение общей продолжительности

Таблица 10.
Суммарные затраты на одного пациента с мутацией Del19 EGFR с учётом выживаемости, руб.

Затраты, руб.	Афатиниб	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
Терапия в 1-й линии	1 563 687	1 192 438	854 113	576 744
Ведение пациента на 1-й линии	3 173	2 661	1 738	5 325
Коррекции НЯ в 1-й линии	1 647	835	585	4 179
Терапия во 2-й линии	295 554	295 554	295 554	615 923
Ведение пациента на 2-й линии	3 278	3 278	3 278	1 267
Коррекция НЯ во 2-й линии	7 779	7 779	7 779	426
Прямое секвенирование экзонов гена EGFR*	42 308	42 308	42 308	-
Суммарные затраты	1 917 425	1 544 852	1 205 353	1 203 865

Примечание:

* Затраты рассчитывались на одного пациента с положительной мутацией в рецепторе EGFR. Доля пациентов с активирующими мутациями в рецепторе EGFR у пациентов с НМЛР в РФ составляет 13% [14].

Таблица 11.
Показатели эффективности затрат у больных НМЛР с мутацией Del19 рецептора EGFR
(афатиниб против препаратов сравнения), руб./год.

Показатель	Эрлотиниб	Гефитиниб	Цисплатин/ пеметрексед
ICER (QALY)	1 052 934	1 067 116	1 064 708
ICER (LY)	612 043	717 771	750 158

является максимально клинически эффективной и экономически целесообразной, а афатиниб можно рекомендовать для включения в медико-экономические стандарты, программу государственного возмещения, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, региональные перечни и формуляры.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный клинико-экономический анализ эффективности и полезности затрат сравниваемых препаратов для лечения пациентов с НМЛР и мутацией Del19 в рецепторе EGFR имеет ряд ограничений:

- Анализ проводился на основании данных, полученных в РКИ, поэтому полученные результаты могут не вполне соответствовать данным реальной клинической практики в РФ. Основные данные по эффективности и безопасности применения сравниваемых препаратов были получены из исследований LUX-Lung 3, LUX-Lung 6 и сетевых мета-анализов. Популяция пациентов в исследовании LUX-Lung 3 и, особенно, LUX-Lung 6 заметно отличается от популяции больных НМЛР в РФ. Так, например, в исследовании LUX-Lung 3 мутации рецептора EGFR были выявлены у 27% [11, 13]. Доля пациентов

с мутациями в рецепторе EGFR среди пациентов с НМЛР в РФ составляет 13% [14].

- В оригинальных РКИ пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение после прогрессии во 2-й линии, что не соответствует реальной практике в РФ, где зачастую такие пациенты не получают паллиативную помощь. Поддерживающая терапия в определенной степени оказывает влияние на показатели выживаемости онкологических пациентов.
- Отсутствие прямых сравнительных РКИ между рассматриваемыми ИТК затрудняет интерпретацию полученных результатов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы настоящего исследования Горбунова В.А. и Орлов С.В. принимали участие в РКИ LUX-Lung 3 в качестве исследователей, однако это не оказало влияние на полученные результаты.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- De la Cruz C. S., Tanoue L. T., Matthey R. A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention // Clin. Chest Med. 2011; 32 (4): 605–44.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН 2010; 22 (3). – 172.
с. Davydov M. I., Aksel' E. M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. // Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N. N. Blokhina RAMN 2010; 22 (3). – 172 s.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014.
Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (red.). Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2013 godu. – M.: FGBU «MNIIOI im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014.
- Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/?a=5441> [2008 [cited 2008 Oct. 24].
- National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer (Draft for 2nd consultation). <http://nice.org.uk> [2004 [cited 2008 Oct. 24].
- NICE Clinical Guideline 24. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf> [2005 [cited 2008 Oct. 24].
- Клинические рекомендации. Онкология // Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: GEOTAR-Медиа, 2009. – 928.
с. Klinicheskie rekomendatsii. Onkologiya // Pod red. V. I. Chissova, S. L. Dar'yalovoy. – 2-e izd., ispr. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 928 s.
- Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // Nat. Rev. Cancer 2007; 7: 169–81.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129–2139.
- Helmout Modjtahedi et al., A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2014), 387:505–521.
- James Chih-Hsin Yang et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX–Lung 3 and LUX–Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncology 2015, 71173–8.
- Sequist L., Chih-Hsin Yang J., 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: 3327–3334.
- Chih-Hsin Yang J, Hirsh V., Schuler M, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX–Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3342–50.
- Гервас П. А., Иванова А. А., Давыдов И. М. и др. Мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого населения Западной Сибири // Сибирский онкологический журнал 2013; Приложение 1: 26–27. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2013/pril1/files/soj_2013_pril1_26-27.pdf
Gervas P. A., Ivanova A. A., Davydov I. M. i dr. Mutatsii gena retseptora epidermal'nogo faktora rosta (EGFR) u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo naseleniya Zapadnoy Sibiri // Sibirskiy onkologicheskii zhurnal 2013; Prilozhenie 1: 26–27. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2013/pril1/files/soj_2013_pril1_26-27.pdf
- Martin Sebastian, Alexander Schmittl and Martin Reck. First-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer: critical review on study methodology Eur Respir Rev 2014; 23: 92–105.
- Sanjay Papat, Tony Mok et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC –A network meta-analysis. Lung Cancer 85 (2014) 230–238.
- Горбунова В. А. Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB. Эффективная Фармакотерапия 37/2014; Онкология, гематология и радиология № 2, стр. 20–28.

- Gorbunova V. A. Afatinib – pervyy selektivnyy neobratimyy inhibitor semeystva ErbB. *Effektivnaya Farmakoterapiya* 37/2014; *Onkologiya, gematologiya i radiologiya* № 2, str. 20–28.
18. Noemi Reguart, Jordi Remon. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. 10.2217/FON.15.15 © 2015 Future Medicine Ltd.
 19. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 вместе с ост 91500.14.0001–2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104

Otraslevoy standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 № 163 vmeste s ost 91500.14.0001–2002 [Elektronnyy resurs]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104
 20. Sanjay Popat, James Chih-Hsin Yang, Juliane Lungershausen, Ingolf Griebbsch, Angela Märten, Yi-Long Wu. Treatments for EGFR Mutation-positive (M+) NSCLC Patients – A Network Meta-Analysis (NMA) by Mutation Type. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 17th Annual European Congress, Amsterdam, The Netherlands, 8–12 November 2014.
 21. Afatinib in the first line treatment of non-small cell lung cancer in patients with mutations in the epidermal growth factor receptor gene – A Network Meta-Analysis. Project Number: 655925. // IMS, 31 Jan 2013.
 22. Shepherd et al, 2005 Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. Vol. 353(2), pp. 123–32.
 23. Kim, E. et al, 2008. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, Vol. 372, pp. 1809–1818.
 24. CE Model for Afatinib in EGFR mutation positive NSCLC: UK model update and technical report. Report number: 655925. // IMS, 20 Jan 2014.
 25. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–8.
 26. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Thorac Oncol*. 2013 Aug;8(8):997–1003.
 27. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. – 274.

с. Evropeyskaya Observatoriya po sistemam i politike zdravookhraneniya Investitsii v zdorov'ye: klyuchevoye uslovie uspehnogo ekonomicheskogo razvitiya Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya ot imeni Evropeyskoy observatorii po sistemam i politike zdravookhraneniya. 2008. – 274 s.
 28. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2014 год. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/free/B04_03/IssWWW.exe/Stg/d05/18vvp2.htm

O proizvodstve i ispol'zovanii valovogo vnutrennego produkta (VVP) za 2014 god. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki, 2015 g. [Elektronnyy resurs]. URL: http://www.gks.ru/bgd/free/B04_03/IssWWW.exe/Stg/d05/18vvp2.htm
 29. Оценка численности населения на 1 января 2015 года и в среднем за 2014 год. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography

Otsenka chislennosti naseleniya na 1 yanvarya 2015 goda i v srednem za 2014 god. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography
 30. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu. Sbornik materialov Vserossiyskoy konferentsii «Gosudarstvennoe regulirovanie v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdeliy – FarmMedObrashchenie-2008», g. Moskva, 2008.

31. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ». // Фармакоэкономика, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7–12.

Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Nguen T. Opredelenie «poroga obshchestva platit'» v Rossii, v Evropeyskikh stranakh i v stranakh SNG». // Farmakoeconomika, № 1, Tom 4, 2011 g. str. 7–12.
32. Государственный реестр цен на ЖНВЛС по состоянию на 18 марта 2015 года. <http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx>

Gosudarstvennyy reestr tsen na ZhNVLS po sostoyaniyu na 18 marta 2015 goda. <http://grls.rosminzdrav.ru/LimPriceArchive.aspx>
33. Тарифы на оказание медицинской помощи населению г. Москва, МГФОМС, 2015 г.

Tarify na okazanie meditsinskoj pomoshchi naseleniyu g. Moskva, MGFOMS, 2015 g.
34. Прейскурант на оказания медицинских услуг ПМГМУ им. И. М. Сеченова, 2015 г.

Preyskurant na okazaniya meditsinskikh uslug PMGMU im. I. M. Sechenova, 2015 g.
35. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; № 4: с. 10–13.
Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Serpik V. G. Diskontirovanie pri provedenii farmakoeconomicheskikh issledovaniy. // Farmakoeconomika. 2009; № 4: с. 10–13.
36. Колбин А. С., Курyleв А. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Современная Онкология, 2014; 2(16); 66–72.

Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Balykina Yu. E. Farmakoeconomicheskaya tselesoobraznost' primeneniya preparata Giotrif® (afatinib) v pervoy linii terapii mestno-rasprostranennogo ili metastaticheskogo nemelkokletochnogo raka legkogo s mutatsiey retseptora epidermal'nogo faktora rosta (EGFR). Sovremennaya Onkologiya, 2014; 2(16); 66–72.

МИШУГИН С. В., ГРИЦКЕВИЧ А. А., КОСОВ А. А., РУСАКОВ И. Г.
MISHUGIN S. V., GITZKEVICH A. A., KOSOV A. A., RUSAKOV I. G.

Влияние различных режимов гормональной терапии рака предстательной железы на метаболический синдром и сексуальную функцию

Influence of Different Regimens of Prostate Cancer Androgen Deprivation on Metabolic Syndrome and Sexual Dysfunction

Цитирование: Mishugin S. V., Gitzkevich A. A., Kosov A. A., Rusakov I. G. Influence of Different Regimens of Prostate Cancer Androgen Deprivation on Metabolic Syndrome and Sexual Dysfunction. *Malignant Tumours* 2015; 4: 48–51

DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–48–51

Андрогенная депривационная терапия по сей день остается золотым стандартом лечения больных с распространенными формами рака предстательной железы. Важными аспектами гормональной терапии, помимо подавления роста опухолевых клеток, является негативное влияние на сексуальную функцию пациентов, а также высокий риск развития метаболических осложнений. В наше проспективное исследование было включено 56 больных раком предстательной железы с сохранившейся сексуальной функцией, которым назначалась Андрогенная депривационная терапия в разных режимах. Целью исследования было оценить выраженность метаболических осложнений и время до возвращения сексуальной функции на фоне адекватного подавления тестостерона при постоянной терапии аналогами ЛГРГ, интермиттирующей терапии и последовательным назначением аналогов ЛГРГ и бикалутамида.

Summary

Androgen deprivation remains a golden standard therapy in advance Prostate cancer. Besides adequate suppression of the tumor growth, ADT causes temporary or even permanent sexual dysfunction along with the high risk of metabolic complications. In our prospective study we have included 56 patients with advanced forms of prostate cancer and remained sexual activity whom were subjects to different regimens of ADT. The primary goal of our study was evaluation of the degree of metabolic complications and time to regain sexual activity using continuous and intermittent GnRH analogues therapy and sequential therapy with GnRH analogues and bicalutamide.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак предстательной железы, андрогенная депривация, аналоги ЛГРГ, бикалутамид, метаболический синдром, сексуальная дисфункция

KEY WORDS

prostate cancer, androgen deprivation, GnRH analogues, bicalutamide, metabolic syndrome, sexual dysfunction

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мишугин Сергей Владимирович – к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГКБ № 57, Москва

Грицкевич Александр Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского, Москва, e-mail: grekaa@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Mishugin Sergey Vladimirovich – MD, PhD, chief of the department of oncological urology, Moscow City Hospital 57, Moscow, Russian Federation

Gritzkevich Aleksandr Anatol'evich – MD, PhD, department of urology, Moscow Institute of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation, e-mail: grekaa@mail.ru

Косов Антон Александрович – врач-онкоуролог, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина, Москва, e-mail: drkosov@gmail.com

Русаков Игорь Георгиевич – д.м.н., профессор, в.н.с. МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Kosov Anton Aleksandrovich – MD, department of oncological urology, Moscow Research Institute of Urology named after N. A. Lopatkin, Moscow, e-mail: drkosov@gmail.com

Rusakov Igor' Georgievich – MD, PhD, DSc, professor, department of oncological urology, Moscow Research Institute of Oncology named after P. A. Gertzen, Moscow, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) у значительного числа пациентов не влияет на ожидаемую продолжительность жизни. Относительная суммарная пятилетняя выживаемость для мужчин с диагнозом РПЖ на всех стадиях составляет 98,8% [1]. С улучшением раково-специфичной выживаемости у больных РПЖ внимание к нежелательным явлениям терапии становится особенно важным.

Андрогенная депривация уже более 70 лет является важным компонентом лечения больных с местнораспространенными и метастатическими формами РПЖ и может быть достигнута путем хирургической (двусторонняя орхиэктомия) или медикаментозной кастрации.

Аналоги ЛГРГ в комбинации с лучевой терапией улучшают беспрогрессивную и общую выживаемость при местнораспространенных и локализованных формах РПЖ различной степени риска [2, 3]. Андрогенная депривация также снижает степень болевого синдрома в костях, когда используется в паллиативном лечении при метастатических формах РПЖ [4].

Независимо от показания к применению, кастрационная терапия приводит к значительному снижению циркулирующего тестостерона, в результате чего вызывает ряд сопутствующих изменений – нарушение нормального соотношения мышечной и жировой массы, липидного состава и чувствительности к инсулину, что приводит к возникновению метаболического синдрома. Кастрационная терапия также ассоциирована с риском возникновения диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку РПЖ – это заболевание, в основном, пожилых мужчин, примерно половина больных к моменту установления диагноза уже имеют сексуальную дисфункцию в той или иной степени, однако для значительной части мужчин сохранение сексуальной активности является очень важным. Тестостерон необходим для нормальной вирилизации мужчин. Низкий уровень тестостерона ассоциирован со снижением либидо и низким уровнем энергии. Снижение уровня тестостерона оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни мужчин [5].

В проспективном исследовании мы попытались оценить роль различных режимов гормональной терапии РПЖ в возникновении и степени выраженности метаболического синдрома и влияние на сексуальную активность.

В исследование было включено 56 больных РПЖ с сохранившейся сексуальной активностью. Критериями включения в исследование были: верифицированный местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы, возраст до 65 лет, максимальное количество костных аксиальных метастазов до 5 и максимальный показатель Глисона 7. В исследование не включали пациентов при наличии висцеральных метастазов, аппендикулярных костных метастазов и с числом аксиальных костных метастазов больше 5.

Больные получали гормональную терапию в трех разных режимах. В первой группе 22 пациента получали агонисты ЛГРГ (Бусерелин в пролонгированной форме выпуска, 1 раз в 28 дней) в постоянном режиме. Пациенты второй группы – 18 мужчин получали препарат в интермиттирующем режиме. Перед назначением агониста ЛГРГ для профилактики так называемого «синдрома вспышки» всем больным назначался антиандроген (Бикана 50 мг в сутки) перорально в течение 14 дней.

Интермиттирующая терапия представляла собой проведение индукционного курса андрогенной депривации на протяжении 6 месяцев и последующую отмену терапии при условии достижения уровня ПСА ниже 1 нг/мл. Лечение возобновлялось при достижении уровня ПСА выше 5 нг/мл. После достижения концентрации ПСА до вышеуказанных значений начинался второй курс гормонотерапии, который длился ещё 6 месяцев. К концу второго цикла также оценивался уровень ПСА в крови и решали вопрос о возможности следующего перерыва в проведении терапии.

Одним из преимуществ режима интермиттирующей гормональной терапии перед постоянной считается сохранение возможности сексуальной активности пациента в период отмены андрогенной депривации. Однако наблюдение за нашими пациентами показало, что у подавляющего большинства из них после проведения медикаментозной кастрационной терапии в течение 6 месяцев или больше возврата к потенции не произошло. Очевидно, развиваются необратимые изменения, препятствующие возврату эрекции на фоне длительного лечения агонистами ЛГРГ – подавление лютинизирующего гормона, атрофия клеток Лейдига и, даже при последующей отмене терапии, уровень тестостерона не возвращается к исход-

ным показателям. Данное обстоятельство заставило нас изменить режим гормональной терапии.

В третьей группе 16 больных получали последовательную терапию аналогом ЛГРГ в том же режиме – Бусерелин (пролонгированная форма выпуска) 1 раз в 28 дней на протяжении 3 месяцев с последующим назначением антиандрогенов – бикалутамид 150 мг в сутки (БИКАНА® ООО «НАТИВА») также в течение 3 месяцев, то есть индукционная терапия проводилась так же в течение 6-ти месяцев, но последовательно двумя препаратами с разным механизмом действия. Возвращение к сексуальной активности у этих пациентов происходило уже через 2–3 недели после завершения действия Бусерелина, а уровень тестостерона возвращался к исходным значениям в течение месяца от этого момента. Изучение динамики тестостерона после 6-месячной и ещё более длительной терапии показало значительно более замедленный его рост.

Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами на поверхности клеток предстательной железы, тем самым подавляя активизирующее действие андрогенов на внутриклеточный сигнальный каскад, и предотвращает экспрессию генов. Результаты двух крупных мультицентровых исследований, в которых монотерапия бикалутамидом в высоких дозах (150 мг/день) сравнивалась с хирургической и медикаментозной кастрацией, показали, что после медианы наблюдения 6–8 лет монотерапия бикалутамидом имела эффективность, равную кастрации, однако, качество жизни больных на терапии антиандрогеном в отношении сексуальной активности было значительно выше [6].

Для определения степени выраженности метаболического синдрома больным назначалось комплексное обследование до начала лечения и спустя 12 месяцев после назначения гормональной терапии. Диагноз метаболический синдром ставился на основании американских рекомендаций (Adult Treatment Panel – III), при наличии 3 из 5 нижеперечисленных критериев: уровень глюкозы крови $>6,1$ ммоль/л, уровень триглицеридов крови $\geq 1,69$ ммоль/л, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $<1,03$ ммоль/л, уровень артериального давления $\geq 130/85$ и объем талии больше 102 см.

Сексуальную функцию мы оценивали по результатам заполнения пациентами опросника для больных раком предстательной железы (FACT-P).

Наряду с этим каждый месяц больным производилось измерение уровня ПСА, а также, основываясь на рекомендациях европейского общества урологов, больным, получающим гормональное лечение, проводилось измерение уровня тестостерона первый раз через месяц после начала терапии, и в дальнейшем через 6 месяцев и/или с каждым повышением уровня ПСА.

После проведенного анализа мы получили следующие результаты: спустя 12 месяцев после начала терапии у больных из первой группы, получавших аналоги ЛГРГ в постоянном режиме, у 19 больных отмечалось повышение уровня холестерина в среднем на 10,5%, а также незначительное повышение уровня триглицеридов и ЛПВП. Интересно отметить, что уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) остался неизменным. Данный факт свидетельствует о влиянии гормональной терапии на липидный состав крови. Также у 16 из 22 больных было отмечено повышение массы тела в среднем на 2%, преимущественно за счет увеличения жировой массы. В нашем исследовании мы не проводили измерение уровня инсулина, однако в ряде зарубежных работ было показано, что изменение массы тела, а также замещение мышечной ткани жировой в результате значительного снижения уровня тестостерона, приводит к возрастанию резистентности к инсулину, а это в свою очередь может приводить к диабету и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что развитие метаболических явлений связано с андрогенной депривацией.

Уровень глюкозы крови в среднем повысился у 14 пациентов в среднем на 0,27–0,83 ммоль/л, при этом только 4 пациента превысили диагностический порог в 6,1 ммоль/л. Таким образом, учитывая также остальные критерии, такие как уровень артериального давления и объем талии, в группе постоянной терапии ЛГРГ у 8 пациентов был диагностирован метаболический синдром.

В группе интермиттирующей терапии также было отмечено повышение уровня холестерина у 12 больных в среднем на 7,5%, однако повышение ЛПВЛ, триглицеридов было незначительное, также как и уровня ЛПНП. Повышение массы тела наблюдалось только у 7 больных, в среднем на 1–2%. Однако с уверенностью можно сказать, что больные на интермиттирующей терапии имели меньшие клинические и лабораторные изменения, связанные с гормональным лечением. Уровень глюкозы крови повысился у 6 пациентов в среднем на 0,27–0,83 ммоль/л, однако не один больной не превысил порог в 6,1 ммоль/л, и метаболический синдром, учитывая другие диагностические критерии, был установлен у 3 пациентов.

В группе так называемой последовательной терапии, где трехмесячная терапия агонистами ЛГРГ чередовалась с назначением бикалутамида в монорежиме, у больных также отмечалось изменение липидного состава крови. В среднем, повышение уровня холестерина было отмечено у 9 больных на 10%, также отмечалось значительное повышение уровня триглицеридов и ЛПВП. Уровень ЛПНП, также как и в предыдущих двух группах, оставался неизменным. У 7 больных отмечалось повышение массы тела, в среднем на 2–3%, также как и в группе постоянной тера-

пии агонистами ЛГРГ, за счет увеличения жировой массы. Уровень глюкозы крови повышался у 10 больных, в среднем на 0,27–0,83 ммоль/л, из них у 5 больных определялось превышение диагностического порога в 6,1 ммоль/л. Таким образом, учитывая артериальную гипертензию 2–3 степени у 6 больных, а также другие диагностические критерии, диагноз метаболический синдром был поставлен 7 больным.

Подводя итоги, мы можем утверждать, что интермиттирующий режим гормональной терапии является наиболее оптимальным с точки зрения развития метаболического синдрома в сравнении с постоянной гормональной депривацией. Также важно отметить, что сопроводительная терапия, а также периодическое комплексное обследование больных, являются важной составляющей частью ведения этих больных. Терапия статинами, модификация диеты, физическая активность являются необходимыми лечебно-профилактическими мероприятиями предупреждения и лечения метаболического синдрома на фоне андрогенной депривации.

Сексуальную функцию больных мы оценивали после 6 месяцев терапии на основании переведенного международного опросника для больных раком предстательной железы FACT-P.

По результатам опросника ни один больной на постоянной терапии аналогами ЛГРГ после шести месяцев терапии не вернулся к сексуальной активности, однако почти все больные из группы интермиттирующей терапии с последовательным назначением Бусерелина в пролонги-

рованной форме выпуска и Биканы смогли возобновить сексуальную жизнь уже через 15–20 недель от начала индукционного или последующего курса. Некоторым больным сразу же после окончания действия Бусерелина был рекомендован приём ингибиторов 5-дифосфэстеразы в обычном режиме, что ускоряло процесс восстановления сексуальной активности и оказывалось особенно полезным у тех пациентов, которые использовали эти препараты до начала лечения РПЖ.

Подводя итоги, можем сказать, что идеальным подходом к гормональному лечению РПЖ является поиск баланса между эффективностью терапии, качеством жизни больного и тяжестью сопутствующих нежелательных явлений. Индивидуальный подход к выбору режима должен быть осуществлён на основе учета большого количества критериев, учитывающих степень распространения и злокачественности опухолевого процесса, физического и эмоционального настроения пациента и механизма действия используемых лекарственных препаратов с обязательным учетом возможных осложнений.

Одним из вариантов гормональной терапии больных с местнораспространёнными и метастатическими формами рака предстательной железы с удовлетворительными и промежуточными факторами прогноза может быть проведение интермиттирующего лечения с последовательным применением кастрационной терапии и высоких доз антиандрогенов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER): Stat Fact Sheets: Prostate Cancer 2008.
2. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295.
3. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCrocce A and Kantoff PW: 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821.
4. Walsh PC: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997; 158: 1623.
5. F. J. Fowler Jr., M. M. Collins., E. W. Corkery, D. B. Elliot, and M. J. Barry, "The impact of Androgen Deprivation on Quality of Life after radical Prostatectomy for prostate carcinoma" *Cancer*, vol. 95, no.2, pp. 287–295, 2002.
6. Peter Iversen, Chris J Tyrrell, Amir V Kaisary et al. "Bicalutamide Monotherapy Compared with Castration in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced prostate Cancer: 6.3 years of Followup" *The Journal of Urology* 2000 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67032-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67032-2).

ХИСАМОВ А. А., МАНУЙЛОВА О. О., БЯХОВ М. Ю.
KHISAMOV A. A., MANUJLOVA O. O., BYAKHOV M. Y.

Механизмы развития и пути преодоления эндокринной резистентности при раке молочной железы

Mechanisms of development and the ways to overcome endocrine resistance in breast cancer

Цитирование: Khisamov A. A., Manujlova O. O., Byakhov M. Y. Mechanisms of development and the ways to overcome endocrine resistance in breast cancer. *Malignant Tumours* 2015; 4: 52–61

DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–52–61

Около 70% случаев рака молочной железы (РМЖ) представляют собой гормон-чувствительные опухоли, и основным методом лечения таких опухолей является антиэстрогеновая терапия. На данный момент времени, существенной проблемой остается развитие эндокринной резистентности при применении гормонального лечения. В статье приведен обзор литературы о сигнальных путях, регулирующих опухолевый рост, механизмах развития эндокринной резистентности и о возможных путях ее преодоления.

Summary

About 70% of cases of breast cancer (BC) are hormone-dependent tumors and the main method of treatment of such patients is antiestrogen therapy. At this time, development of endocrine resistance during this type of treatment remains a significant problem. This article reviews literature on signal pathways that regulate tumor growth, mechanisms of development of endocrine resistance and possible ways to overcome it.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гормон-чувствительный рак молочной железы, антиэстрогеновая терапия, эндокринная резистентность

KEY WORDS

hormone-dependant breast cancer, antiestrogen therapy, endocrine resistance

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Хисамов Артур Альбертович – врач-хирург ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, г. Москва, e-mail: a.khisamov@mknc.ru

Мануйлова Ольга Олеговна – зам. заведующего Клиники женского здоровья ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, г. Москва

Бяхов Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, зам. директора по онкологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Khisamov Artur Albertovich – general surgeon, Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: a.khisamov@mknc.ru

Manujlova Olga Olegovna – Deputy Chief of Woman's Health Clinic of Moscow Clinical Scientific Center

Byakhov Mikhail Yuryevich – MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of Moscow Clinical Scientific Center for Oncology

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы – наиболее часто встречаемый вид инвазивного рака у женщин во всем мире и составляет 22.9% от всех видов инвазивного рака и 16% в структуре

всей онкопатологии у женщин. В 2008 году рак молочной железы унес жизни 458,503 человек [1].

Около 70% опухолей являются гормон-зависимыми, являясь позитивными по наличию рецептора эстрогена – альфа (РЭ) и/или прогестерона, которые являются

главными стимуляторами роста и развития таких новообразований [2].

Поэтому воздействие на этот рецепторный путь является основной целью эндокринной терапии РЭ-позитивных опухолей. Несмотря на все успехи этого вида терапии, существенной проблемой на данный момент времени является наличие или развитие эндокринной резистентности при раке молочной железы [3].

Экспрессия РЭ зависит от возраста пациента, коррелирует с большей степенью дифференцировки, меньшей пролиферативной активностью опухоли, меньшей частотой анеуплоидии, меньшей частотой амплификации онкогена *erbB2* (HER2) и сопутствующей потерей опухолевого супрессора гена *p53*, большей экспрессией рецепторов прогестерона (ПП) и частотой метастазирования [4, 5, 6]. Она не связана с наличием метастазов в лимфоузлах и не коррелирует с рецидивом заболевания в отдаленном периоде и смертности после первичной терапии [6].

Эндокринная терапия является наиболее эффективным методом лечения метастатического РЭ-положительно-го РМЖ, однако ее эффективность ограничена наличием врожденной резистентности, либо резистентности, приобретенной во время лечения. Так, только около 30% пациентов с метастатической опухолью демонстрируют объективную регрессию после начала эндокринной терапии, а еще 20% имеют после такого лечения стабилизацию заболевания [7].

В последние годы опубликовано большое количество работ, фокусирующихся на попытках понять и обойти механизмы эндокринной резистентности, также были сделаны многочисленные попытки выявить пациентов, у которых в процессе лечения разовьется эндокринная резистентность и которым потребуется дополнительное лечение [8]. Понимание механизмов, отвечающих за развитие эндокринной резистентности, лежит в основе подбора успешного лечения, направленного на подавление микрометастазирования как перед оперативным вмешательством, так и после него [7].

ПРОДУКЦИЯ ЭСТРОГЕНА

Эстрогены – группа женских половых гормонов, образующихся в основном в яичниках, которые ответственны за развитие женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков. Как в пре-, так и в постменопаузе продукция эстрогена у женщин в норме осуществляется в основном в подкожно-жировой клетчатке, груди, мышечной ткани и костях, где в ходе сложной химической реакции с помощью фермента ароматазы происходит их превращение из андрогенов (андростендион и тестостерон) [9, 10, 11, 12].

В то же время в опухолевой ткани экспрессия ароматазы наибольшая в фибробластах [14]. Остаточный уровень эстрогенов часто присутствует у женщин в постменопаузе, несмотря на выключение эстроген-продуцирующей функции яичников, и примерно в 20 раз превышает таковую у женщин в пременопаузе [9, 10, 15].

У женщин в постменопаузе отмечено значительное увеличение риска развития РМЖ при повышении уровня эстрогенов плазмы [16]. Было показано, что транскрипция и концентрация ароматазы у женщин, больных РМЖ, значительно различается в разных квадрантах молочной железы, а наибольшая ее концентрация отмечена в квадранте, пораженном опухолью [17]. Есть доказательства, что это происходит вследствие продукции опухолевыми клетками простагландинов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-11 и ФНО- α), которые увеличивают активность ароматазы в фибробластах за счет интрацеллюлярного цАМФ-опосредованного пути и регуляции гена ароматазы *CYP19* [18, 19].

ЭСТРОГЕНОВЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ

В гормон-зависимых опухолях эстроген захватывается раковыми клетками либо из плазмы, либо из микроокружения. Попадая в клетку он связывается с РЭ, вызывая диссоциацию белков теплового шока (БТШ) от молекулы РЭ. После связывания с эстрогеном, РЭ связывается с другой такой же мономерной молекулой, создавая димер, который связывается с коактиваторами и корепрессорами в различных локусах ДНК [6, 20], формируя элемент ответа эстрогену (ERE, estrogen response element). РЭ – это нуклеарный рецептор, состоящий из двух отдельных доменов: AF1 (activation function) в amino-терминальной позиции и AF2 – в карбокситерминальной [21, 22, 23]. AF1 регулируется факторами роста через сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase), в то время как AF2, расположенный в лиганд-связывающей части РЭ, активируется эстрогеном [21, 24]. Полная активность РЭ требует активации как AF1, так и AF2 [25]. Затем ERE связывается с убиквитином, который активирует его протеосомальную деградацию; это означает, что каждая молекула РЭ предназначена лишь для одного цикла эстрогенового сигнального пути [26]. Впервые ERE был обнаружен в геномной ДНК у вида *Xenopus laevis*, а затем выявлен в промотерных регионах нескольких сотен генов человека [27, 28, 29].

Было выявлено два механизма взаимодействия РЭ с ERE: «основное связывание», при котором молекула РЭ связывается с ERE и молекулами коактиваторов либо корепрессоров с дальнейшей активацией транскрипции комплекса РНК-полимеразы-II, и «альтернативное связывание», когда

молекула эстрогена связывается не с ERE, а взаимодействует с другим ДНК-связанным фактором транскрипции, либо стабилизируя его, либо привязывая дополнительные кофакторы к этому комплексу [20, 30].

Эстрогеновый рецепторный путь также регулируется мембранными рецепторами тирозин-киназами, включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) и рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF1-R, insulin-like growth factor receptor). Эти мембранные киназы активируют сигнальные пути за счет фосфорилирования РЭ и его коактиваторов и кореперессоров, чтобы влиять на их специфические функции [31, 32, 33, 34]. Перекрестное взаимодействие между эстрогеновым сигнальным путем и сигнальным путем факторов роста осуществляется несколькими другими механизмами. Эстроген может увеличить экспрессию таких лигандов, как TGF α (transforming growth factor- α) и IGF1 [35, 36, 37, 38], которые затем активируют сигнальный путь факторов роста [31, 37, 39]. С другой стороны, эстрогеновый сигнальный путь уменьшает экспрессию EGFR и HER2, а экспрессию IGF1, наоборот, увеличивает [40, 41, 42]. Активация сигнальных путей PI3K/AKT и p24/44 митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), наоборот, уменьшает экспрессию РЭ и РП [43, 44, 45, 46, 47, 48].

Исследования также говорят, что действие РЭ может осуществляться не только через транскрипцию. Небольшие уровни РЭ обнаруживаются также вне клеточного ядра – на мембране, в цитоплазме и даже в митохондриях [49]. Так, РЭ через эти неядерные пути может повысить экспрессию генов, в норме регулируемых факторами роста [49, 50]. Также РЭ могут быть активированы через сигнальный путь стрессовых киназ (p38 и JNK) за счет фосфорилирования РЭ и его корегуляторов [51, 52]. Наконец, микроокружение опухолевых клеток может действовать схожим образом через интегриновый сигнальный путь [53].

ЭНДОКРИННАЯ ТЕРАПИЯ

Впервые связь между гормонами и РМЖ в 1896 г. показал Джордж Бетсон (George Beatson), хирург из Глазго, показав, что при хирургическом удалении яичников у пациентов, больных распространенным РМЖ, отмечается регрессия метастатических очагов. В 1937 г. Доддс (Dodds) и Робертсон (Robertson) синтезировали диэтилстилбоэстрол, продемонстрировавший активность в отношении РМЖ, однако его применение было ограничено ввиду тяжелых побочных эффектов. В 1973 г. для лечения гормон-зависимого РМЖ в клиническую практику был внедрен антиэстрогенный препарат тамоксифен, ставший

главным средством эндокринной терапии на последующие 30 лет. Основным принцип действия эндокринной терапии состоит в воздействии на эндокринные сигнальные пути за счет введения экзогенных гормональных антагонистов, ингибирующих синтез и/или активность эстрогена [8], ее активность является в большей мере цитостатической, нежели цитотоксической, уменьшая пролиферацию и рост опухолевых клеток [54], что достигается за счет остановки клеточного цикла в фазе G1/S [55].

Сегодня эндокринная терапия является основным методом лечения РЭ-позитивного РМЖ и может использоваться самостоятельно, либо в комбинации с химиотерапией, которая является более токсичной [56, 57].

Тамоксифен принадлежит к группе селективных модуляторов рецепторов эстрогена (selective estrogen receptor modulator, SERM). Механизм его действия основан на прерывании эстрогенового сигнального пути за счет конкурирующего связывания РЭ внутри ядра, что приводит к структурным изменениям в формировании димера РЭ и к связыванию места прикрепления коактиватора (AF2), что в свою очередь делает это невозможным. Таким образом, значительно уменьшается регулируемая эстрогеном транскрипция генов [25, 58, 59]. Это ведет к неполному блокированию эстрогенового сигнального пути за счет остающегося активным AF1 [2, 25].

В 2002 году в клиническую практику был внедрен фулвестрант, относящийся к группе селективных ингибиторов рецепторов эстрогена (selective estrogen receptor downregulator, SERD). Механизм его действия заключается в конкурирующем связывании РЭ в ядерном матриксе, что в последующем приводит к убиквитин-опосредованной протеосомальной деградации РЭ [60]. Было показано, что *in vitro* фулвестрант является более сильным препаратом, чем тамоксифен. Это, в первую очередь, обусловлено тем фактом, что фулвестрант блокирует активность как AF1, так и AF2, не давая связаться комплексу ERE с кофактором в генах, регулируемых эстрогеном [25, 61, 62].

Другими широко применяемыми в клинической практике лечения гормон-зависимого РМЖ являются ингибиторы ароматазы третьего поколения. Они делятся на две подгруппы – необратимые стероидные ингибиторы (тип I), к которым относится аналог андростендиона экземестан, и нестероидные ингибиторы ароматазы (тип II), к которым относится летрозол и анастразол [8]. Механизм действия основывается на необратимом и дезактивирующем связывании ароматазы (тип I), либо на обратимом и конкурирующем связывании этого фермента (тип II), что значительно уменьшает локальный биосинтез эстрогена, уменьшая концентрацию эстрогена внутри опухолевой ткани [2, 8, 63, 64, 65].

Эндокринная терапия также может быть применена в лечении гормон-зависимого РМЖ у женщин в пременопау-

зе, где ее применяют в комбинации с гозерелином с целью подавить продукцию эстрогена яичниками [66].

Эндокринная резистентность

В настоящее время опубликовано множество работ, освещающих направления в поисках путей обойти эндокринную резистентность при РМЖ. Наиболее изученные приведены в табл. 1.

Таблица 1.
Основные направления поиска способов преодолеть эндокринную резистентность [7]

Уменьшение количества или потеря РЭ
Повышение активности HER2 после эндокринной терапии
Потеря РП после прогрессирования на фоне проводимой эндокринной терапии
Ответ на лечение при смене вида эндокринной терапии
Меньшая продолжительность и меньшая частота ответа на лечение при смене эндокринной терапии
Уменьшение клинического эффекта при назначении высоких доз препаратов при эндокринной терапии
Возможная потеря зависимости от эстрогена с потерей чувствительности к эндокринной терапии
Меньшая клиническая эффективность при низкодифференцированных, быстро пролиферирующих, имеющих большее количество баллов при оценке по 21 гену РЭ-положительных опухолей

Потеря РЭ со временем отмечается примерно у 20% пациентов, получавших эндокринную терапию. Такие опухоли больше не регулируются эстрогеном, но пути развития резистентности, появляющиеся при потере РЭ, до сих пор четко не выявлены [67, 68, 69].

Повышение активности HER2 за счет амплификации генов или их гиперэкспрессии обнаружены в некоторых опухолях [68, 70, 71].

HER2 может являться ведущим фактором в прогрессии опухоли, являясь альтернативным путем выживания, либо уменьшая уровень РЭ, делая опухоль менее чувствительной к эстрогену [43, 72].

С другой стороны, РП теряются опухолью после начала эндокринной терапии гораздо чаще, нежели РЭ, в связи с чем опухоль становится более агрессивной, а у пациентов с такими опухолями выживаемость хуже, чем у пациентов, больных опухолями, сохранивших РП [73, 75].

Получение ответа на лечение одним из видов эндокринной терапии после прогрессии заболевания на фоне лечения другим видом – исторически известный факт, являющийся ключевым в лечении метастатической болезни при РМЖ [7].

Опухоли у таких пациентов все еще чувствительны к эндокринной терапии, но стали резистентны к терапии, которая проводилась. Хорошим примером этого феномена является получение клинического эффекта при назначении

ингибиторов ароматазы или фулвестранта после прогрессии на фоне терапии тамоксифеном [75, 76].

Последующий ответ при многократной смене вида эндокринной терапии становится короче по времени, чему также сопутствует количество РЭ, что, в свою очередь, ведет к переходу опухоли от зависимости к эстрогену к альтернативным путям регулирования.

Назначение высоких доз эстрогена было первым видом эндокринной терапии при РМЖ, впоследствии замещенным менее токсичными тамоксифеном и ингибиторами ароматазы. Важно отметить, что пациенты, ответившие на лечение высокими дозами эстрогена, а затем спрессиовавшие, зачастую отвечали вследствие простого уменьшения уровня эстрогена. В итоге, все опухоли перестают регулироваться эстрогеном, даже в случаях экспрессии РЭ за счет механизмов, которые до сих пор неизвестны и которых становится все больше с прогрессией опухоли и с увеличением ее агрессивности [7].

В соответствии с изложенными фактами, в настоящее время принято выделять несколько типов эндокринной резистентности при РМЖ (табл. 2).

Таблица 2.
Типы эндокринной резистентности при РМЖ [7]

Резистентность de novo
Появившаяся в результате лечения
Потеря чувствительности к эстрогену вследствие потери РЭ
Потеря чувствительности к эстрогену несмотря на наличие РЭ
Резистентность к специфической терапии, при которой опухоль чувствительна к эстрогену

Молекулярные механизмы эндокринной резистентности
На данный момент времени известны факторы, подтверждающие важную роль взаимодействия между рецепторами факторов роста и РЭ, которая ведет к возникновению эндокринной резистентности.

Так, гиперэкспрессия факторов роста семейства EGFR тирозинкиназ, в частности HER2, ведет к возникновению резистентности de novo к антиэстрогенным препаратам. HER2 фосфорилирует РЭ и его корегуляторы, приводя к лиганд-независимому пути активации экспрессии генов, даже в присутствии лекарств группы SERM [77]. Также есть доказательства того, что длительная антиэстрогеновая терапия может индуцировать транскрипцию рецепторов факторов роста (EGFR, HER2 и IGF-1R), что повышает активность их медиаторов и увеличивает пролиферацию клеток, в конечном итоге это ведет к независимости от эстрогенового пути регулирования [40, 78, 79].

Немаловажное место в возникновении эндокринной резистентности играет сигнальный путь фосфатидилинозитола 3-киназы (PI3K)-Akt-мишени рапамицина

у млекопитающих (phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt-mammalian), более известный как mTOR-сигнальный путь, который является убиквитин-опосредованным сигнальным путем, также связанным с другими рецепторами тирозинкиназы, включая семейство EGFR [80, 81, 82]. Этот сигнальный путь активируется за счет увеличения активности сигнального пути рецепторов тирозинкиназы, активации PI3K-мутаций, уменьшения экспрессии негативных регуляторов этого пути (в том числе PTEN, phosphatase and tensin homolog) при разных типах рака и регулирует множество клеточных функций (рост, пролиферация, дифференцировка, метаболизм, миграция и выживание) [83]. Нарушение регуляции этого пути приводит к возникновению приобретенной эндокринной резистентности [77]. В одном доклиническом исследовании было показано, что клетки с высокой активностью Akt, изначально резистентные к гормональной терапии, становятся чувствительны к ней после применения ингибиторов mTOR-сигнального пути [84].

Мутации ESR1, гена кодирующего РЭ также негативно влияют на ответ к эндокринной терапии. Было показано, что при длительной гормональной терапии частые мутации в этом гене влияют на лиганд-связывающий домен РЭ при метастатическом гормон-резистентном РМЖ, что приводит к агонист-направленным изменениям в структуре рецептора, которые становятся независимыми от эстрогенового сигнального пути [85]. Важно отметить, что такие измененные РЭ сохраняют некоторую чувствительность к препаратам, которые в основном нацелены на рецептор, вследствие этого более сильные антагонисты РЭ могут быть эффективны у этой подгруппы больных [77].

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

В настоящее время можно выделить несколько направлений исследований, направленных на преодоление эндокринной резистентности при раке молочной железы. Наиболее распространенный подход для преодоления вторичной резистентности – смена режима гормонотерапии. Например, при прогрессии на фоне тамоксифена стандартным решением является применение фулвестранта или ингибиторов ароматазы [7]. Было показано, что раковые клетки, экспрессирующие мутантные РЭ, становятся резистентными к тамоксифену, а применение фулвестранта в таких случаях помогает добиться эффекта, ввиду того, что механизм действия последнего сводится к уменьшению активности РЭ и их ускоренной деградации [77]. Так, в исследовании CONFIRM при применении фулвестранта в дозе 500 мг у женщин с неопе-

рабельным эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы, который прогрессировал после адъювантной эндокринной терапии или эндокринной терапии первой линии, наблюдались статистически значимые преимущества в первичной конечной точке исследования – выживаемости без прогрессирования – по сравнению с фулвестрантом в дозе 250 мг каждые 28 дней (медианы выживаемости без прогрессирования составили 6,5 и 5,5 мес при дозах 500мг и 250мг соответственно). Помимо этого, наблюдались преимущества во вторичных конечных точках, в частности в общей выживаемости, которая достигла 26,4 месяца в группе фулвестранта 500 мг [86, 87].

Также при развитии резистентности применяется комбинация ингибиторов ароматазы с ингибиторами PI3K-Akt-mTOR-сигнального пути, который является лиганд-независимым путем активации РЭ, ответственным за активацию генов, регулируемых РЭ, даже в присутствии антиэстрогенных препаратов [31]. Следовательно, использование mTOR-ингибиторов (эверолимус) может устранить эти эффекты [77]. В исследование второй фазы BOLERO-2 было включено 724 пациентки с распространенным гормоночувствительным РМЖ, у которых диагностирован рецидив или прогрессия после лечения нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол и анастрозол), которые были рандомизированы в 2 группы: эксместан 25 мг/день + эверолимус 10 мг/день и эксместан 25 мг/день + плацебо. Промежуточный анализ показал значительное увеличение выживаемости без прогрессии (6,9 мес и 2,8 мес соотв.), и исследование было остановлено [88].

Следует обратить внимание на специфическую группу пациентов с HER2-положительными опухолями, т.к. около половины из них экспрессируют гормональные рецепторы, что явилось предпосылкой исследования эффективности комбинации анти-HER2-таргетной терапии (трастузумаб) в комбинации с антигормональной терапией. Так, в исследовании TanDEM III фазы было показано, что комбинация трастузумаба с анастрозолом в сравнении с монотерапией анастрозолом привела к увеличению вдвое выживаемости без прогрессии (с 2,4 мес до 4,8 мес) и значительному увеличению частоты ответа на лечение (с 6,8% до 20,3%) [89]. В крупном двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы «EGF30008», в которое были включены 1286 пациенток с гормоночувствительным РМЖ (у 219 пациенток были HER2-позитивные опухоли) сравнивалась эффективность комбинации летрозола (2,5 мг) с HER1-HER2-ингибитором тирозинкиназы лапатинибом (1500 мг) и монотерапии летрозолом (2,5 мг). В первой группе удалось добиться значительного увеличения выживаемости без прогрессии [90, 91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прорыв в лечении гормон-чувствительного РМЖ произошел после внедрения в клиническую практику антиэстрогеновой терапии более трех десятков лет назад. Однако эндокринная резистентность, возникающая в ходе лечения таких пациентов, до сих пор является существенной проблемой. Устойчивость к антиэстрогенной терапии является мультифакториальной проблемой, в которой задействовано множество сигнальных путей, которые взаимодействуют как с сигнальным путем РЭ, так и меж-

ду собой. Каждый год появляется множество работ, посвященных молекулярным механизмам эндокринной резистентности, ведущих к постепенному внедрению в клиническую практику таргетных препаратов. На сегодняшний день можно заключить, что эффективное лечение гормон-чувствительного РМЖ возможно лишь при тщательном исследовании молекулярной природы опухоли у каждого конкретного пациента и, соответственно, целенаправленного подбора схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. "World Cancer Report". International Agency for Research on Cancer. 2008. Retrieved 2011-02-26.
2. S.R.D. Johnston and M. Dowsett, "Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory," *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, no. 11, pp. 821–831, 2003.
3. A. A. Larionov and W. R. Miller, "Challenges in defining predictive markers for response to endocrine therapy in breast cancer," *Future Oncology*, vol. 5, no. 9, pp. 1415–1428, 2009.
4. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. 1984. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2: 1102–9.
5. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, et al. 1993. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 28: 9–20.
6. Schiff R, Osborne CK, Fuqua SA. 2009. Clinical aspects of estrogen and progesterone receptors. In *Diseases of the Breast*, ed. JR Harris, ME Lippman, M Morrow, CK Osborne, pp. 408–30. Philadelphia: Wolters Kluwer/LippincottWilliams & Wilkins. 4th ed.
7. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233–47. doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917. Review.
8. J. M. Dixon. Endocrine Resistance in Breast Cancer. *New Journal of Science*. Volume 2014, Article ID390618, 27 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/390618>
9. E. R. Simpson and M. Dowsett. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Progress in Hormone Research*, vol. 57, pp. 317–338, 2002.
10. A. A. Larionov, D. A. Vasyliov, J. I. Mason, A. F. Howie, L. M. Berstein, and W. R. Miller, "Aromatase in skeletal muscle," *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 84, no. 4, pp. 485–492, 2003.
11. E. Perel and D. W. Killinger. The interconversion and aromatization of androgens by human adipose tissue. *Journal of Steroid Biochemistry*, vol. 10, no. 6, pp. 623–627, 1979.
12. C. Longcope, J. H. Pratt, S. H. Schneider, and S. E. Fineberg, "Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 46, no. 1, pp. 146–152, 1978.
13. H. Sasano, M. Uzuki, T. Sawai et al. Aromatase in human bone tissue. *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 12, no. 9, pp. 1416–1423, 1997.
14. W. R. Miller and A. P. M. Forrest, "Oestradiol synthesis by a human breast carcinoma," *The Lancet*, vol. 2, no. 7885, pp. 866–868, 1974.
15. J. R. Pasqualini, G. Chetrite, C. Blacker et al., "Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 81, no. 4, pp. 1460–1464, 1996.
16. T. J. Key, "Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 94, no. 8, pp. 606–616, 2002.
17. W. R. Miller and J. O'Neill, "The importance of local synthesis of estrogen within the breast," *Steroids*, vol. 50, no. 4–6, pp. 537–548, 1987. S. E. Bulun, G. Sharda, J. Rink, S. Sharma, and E. R. Simpson, "Distribution of aromatase p450

- transcripts and adipose fibroblasts in the human breast," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 81, no. 3, pp. 1273–1277, 1996.
18. N. Harada, T. Utsumi, and Y. Takagi, "Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P-450 gene by alternative use of multiple exons 1 and promoters, and switching of tissuespecific exons 1 in carcinogenesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 90, no. 23, pp. 11312–11316, 1993.
 19. M. P. Schrey and K. V. Patel, "Prostaglandin E2 production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators," *British Journal of Cancer*, vol. 72, no. 6, pp. 1412–1419, 1995.
 20. C. M. Klinge, "Estrogen receptor interaction with estrogen response elements," *Nucleic Acids Research*, vol. 29, no. 14, pp. 2905–2919, 2001.
 21. V. Kumar, S. Green, G. Stack, M. Berry, J. Jin, and P. Chambon, "Functional domains of the human estrogen receptor," *Cell*, vol. 51, no. 6, pp. 941–951, 1987.
 22. M. Beato, "Gene regulation by steroid hormones," *Cell*, vol. 56, no. 3, pp. 335–344, 1989.
 23. M. Tsai and B. W. O'Malley, "Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members," *Annual Review of Biochemistry*, vol. 63, pp. 451–486, 1994.
 24. S. Kato, H. Endoh, Y. Masuhiro et al., "Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase," *Science*, vol. 270, no. 5241, pp. 1491–1494, 1995.
 25. A. E. Wakeling, "Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens," *Endocrine-Related Cancer*, vol. 7, no. 1, pp. 17–28, 2000.
 26. G. Reid, M. R. Hubner, R. Metivier et al., "Cyclic, proteasome-mediated turnover of unliganded and liganded ER on responsive promoters is an integral feature of estrogen signaling," *Molecular Cell*, vol. 11, no. 3, pp. 695–707, 2003.
 27. V. Bourdeau, J. Deschênes, R. Metivier et al., "Genome-wide identification of high-affinity estrogen response elements in human and mouse," *Molecular Endocrinology*, vol. 18, no. 6, pp. 1411–1427, 2004.
 28. L. Klein-Hitpass, G. U. Ryffel, E. Heitlinger, and A. C. B. Cato, "A 13 bp palindrome is a functional estrogen responsive element and interacts specifically with estrogen receptor," *Nucleic Acids Research*, vol. 16, no. 2, pp. 647–663, 1988.
 29. S. Kamalakaran, S. K. Radhakrishnan, and W. T. Beck, "Identification of estrogen-responsive genes using a genome-wide analysis of promoter elements for transcription factor binding sites," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no. 22, pp. 21491–21497, 2005.
 30. A. Scholz, M. Truss, and M. Beato, "Hormone-induced recruitment of Sp1 mediates estrogen activation of the rabbit uteroglobin gene in endometrial epithelium," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 273, no. 8, pp. 4360–4366, 1998.
 31. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bharwani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res*. 2004 Jan 1; 10 (1 Pt 2): 331S–6S.
 32. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. 2004. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 96: 926–35.
 33. Wu RC, Smith CL, O'Malley BW. 2005. Transcriptional regulation by steroid receptor coactivator phosphorylation. *Endocr. Rev*. 26: 393–99.
 34. Schiff R, Massarweh S, Shou J, et al. 2003. Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen receptor coregulators modulate response. *Clin. Cancer Res*. 9: 447S–54S.
 35. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, et al. 2000. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 74: 311–17.
 36. Vyhldal C, Samudio I, Kladde MP, et al. 2000. Transcriptional activation of transforming growth factor alpha by estradiol: requirement for both a GC-rich site and an estrogen response element half-site. *J. Mol. Endocrinol*. 24: 329–38.
 37. Lee AV, Cui X, Oesterreich S. 2001. Cross-talk among estrogen receptor, epidermal growth factor, and insulin-like growth factor signaling in breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 7: 4429S–35S, discussion (4411S–12S).
 38. Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, et al. 1994. Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J. Biol. Chem*. 269: 16433–42.
 39. Nicholson RI, Hutcheson IR, Hiscox SE, et al. 2005. Growth factor signaling and resistance to selective oestrogen receptor modulators and pure antioestrogens: the use of antigrowth factor therapies to treat or delay endocrine resistance in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 12(Suppl. 1): S29–S36.

40. Yarden RI, Wilson MA, Chrysogelos SA. 2001. Estrogen suppression of EGFR expression in breast cancer cells: a possible mechanism to modulate growth. *J. Cell Biochem. Suppl.* 36:232–46.
41. Newman SP, Bates NP, Vernimmen D, et al. 2000. Cofactor competition between the ligand-bound oestrogen receptor and an intron 1 enhancer leads to oestrogen repression of ERBB2 expression in breast cancer. *Oncogene* 19:490–97.
42. Massarweh S, Osborne CK, Creighton CJ, et al. 2008. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res.* 68:826–33.
43. Bayliss J, Hilger A, Vishnu P, et al. 2007. Reversal of the estrogen receptor negative phenotype in breast cancer and restoration of antiestrogen response. *Clin. Cancer Res.* 13:7029–36.
44. Lopez-Tarruella S, Schiff R. 2007. The dynamics of estrogen receptor status in breast cancer: reshaping the paradigm. *Clin. Cancer Res.* 13:6921–25.
45. Cui X, Zhang P, Deng W, et al. 2003. Insulin-like growth factor-I inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway: progesterone receptor as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer. *Mol. Endocrinol.* 17:575–88.
46. Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. 2005. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 23:7721–35.
47. Guo S, Sonenshein GE. 2004. Forkhead box transcription factor FOXO3a regulates estrogen receptor alpha expression and is repressed by the Her-2/neu/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway. *Mol. Cell Biol.* 24:8681–90.
48. Creighton CJ, Fu X, Hennessy BT, et al. 2010. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen-receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. *Breast Cancer Res.* 12(3): R40.
49. Levin ER, Pietras RJ. 2008. Estrogen receptors outside the nucleus in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 108:351–61.
50. Santen RJ, Fan P, Zhang Z, et al. 2009. Estrogen signals via an extranuclear pathway involving IGF-1R and EGFR in tamoxifen-sensitive and -resistant breast cancer cells. *Steroids* 74:586–94.
51. Wu RC, Qin J, Yi P, et al. 2004. Selective phosphorylations of the SRC-3/AIB1 coactivator integrate genomic responses to multiple cellular signaling pathways. *Mol. Cell* 15:937–49.
52. Lee H, Bai W. 2002. Regulation of estrogen receptor nuclear export by ligand-induced and p38-mediated receptor phosphorylation. *Mol. Cell Biol.* 22:5835–45.
53. Pontiggia O, Rodriguez V, Fabris V, et al. 2009. Establishment of an in vitro estrogen-dependent mouse mammary tumor model: a new tool to understand estrogen responsiveness and development of tamoxifen resistance in the context of stromal-epithelial interactions. *Breast Cancer Res. Treat.* 116:247–55.
54. M. Dowsett, I. E. Smith, S. R. Ebbs et al., “Proliferation and apoptosis as markers of benefit in neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer,” *Clinical Cancer Research*, vol. 12, no.3, part 2, pp. 1024s–1030s, 2006.
55. S. F. Doisneau-Sixou, C. M. Sergio, J. S. Carroll, R. Hui, E. A. Musgrove, and R. L. Sutherland, “Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 10, no. 2, pp. 179–186, 2003.
56. P. Schick, J. Goodstein, J. Moor, J. Butler, and K. L. Senter, “Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer,” *Journal of Surgical Oncology*, vol. 22, no. 4, pp. 278–282, 1983.
57. M. Kaufmann, G. N. Hortobagyi, and A. Goldhirsch, “Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 19, p. 3221, 2006.
58. A. K. Shiau, D. Barstad, P. M. Loria et al., “The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen” *Cell*, vol. 95, no. 7, pp. 927–937, 1998.
59. C. M. Klinge, S. C. Jernigan, S. L. Smith, V. V. Tyulmenkov, and P. C. Kulakosky, “Estrogen response element sequence impacts the conformation and transcriptional activity of estrogen receptor,” *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 174, no. 1–2, pp. 151–166, 2001.
60. X. Long and K. P. Nephew, “Fulvestrant (ICI 162,780)-dependent interacting proteins mediate immobilization and degradation of estrogen receptor” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, no. 14, pp. 9607–9615, 2006.
61. A. Howell, J. F. R. Robertson, P. Abram et al., “Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced

- breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 9, pp. 1605–1613, 2004.
62. A. U. Buzdar, "Fulvestrant – a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer," *Drugs of Today*, vol. 44, no. 9, pp. 679–692, 2008.
 63. W. R. Miller, A. Larionov, L. Renshaw et al., "Gene expression profiles differentiating between breast cancers clinically responsive or resistant to letrozole," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 9, pp. 1382–1387, 2009.
 64. A. Howell and M. Dowsett, "Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: aromatase inhibitors versus antioestrogens," *Breast Cancer Research*, vol. 6, no. 6, pp. 269–274, 2004.
 65. W. R. Miller and J. Jackson, "The therapeutic potential of aromatase inhibitors," *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 12, no. 3, pp. 337–351, 2003.
 66. R. Bartsch, Z. Bago-Horvath, A. Berghoff et al., "Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer," *European Journal of Cancer*, vol. 48, no. 13, pp. 1932–1938, 2012.
 67. Encarnacion CA, Ciocca DR, McGuire WL, et al. 1993. Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.* 26: 237–46.
 68. Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, et al. 2005. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Clin. Oncol.* 23: 2469–76.
 69. Hull DF 3rd, Clark GM, Osborne CK, et al. 1983. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res.* 43: 413–16.
 70. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, et al. 2005. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy. *Cancer* 104: 257–63.
 71. Meng S, Tripathy D, Shete S, et al. 2004. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 9393–98.
 72. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. 2004. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Clin. Cancer Res.* 10: 5670–76.
 73. Brankovic-Magic M, Jankovic R, Neskovic-Konstantinovic Z, et al. 2002. Progesterone receptor status of breast cancer metastases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128:55–60.
 74. Gross GE, Clark GM, Chamness GC, et al. 1984. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res.* 44:836–40.
 75. Dodwell D, Wardley A, Johnston S. 2006. Postmenopausal advanced breast cancer: options for therapy after tamoxifen and aromatase inhibitors. *Breast* 15: 584–94.
 76. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. 2003. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 98: 229–38.
 77. Milani A, Geuna E, Mittica G, Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol.* 2014 Dec 10; 5(5): 990–1001. doi: 10.5306/wjco.v5.i5.990.
 78. Salvatori L, Pallante P, Ravenna L, Chinzari P, Frati L, Russo MA, Petrangeli E. Oestrogens and selective oestrogen receptor (ER) modulators regulate EGF receptor gene expression through human ER alpha and beta subtypes via an Sp1 site. *Oncogene.* 2003; 22: 4875–4881.
 79. Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, Mohsin SK, Shou J, Allred DC, Schiff R, Osborne CK, Dowsett M. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2469–2476.
 80. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9: 631–643.
 81. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012; 149: 274–293.
 82. Miller TW, Rexer BN, Garrett JT, Arteaga CL. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13:224.
 83. Dillon RL, White DE, Muller WJ. The phosphatidylinositol 3-kinase signaling network: implications for human breast cancer. *Oncogene.* 2007; 26: 1338–1345.
 84. deGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, Donzis EJ, Middleton AK, Silva JM, Roth RA, Hidalgo M. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 8059–8067.

85. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, Li Z, Gala K, Fanning S, King TA, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013; 45: 1439–1445.
86. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al: Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 V.28 № 30 p.4595–4601; *Journal of the National Cancer Institute* V. 106 (1): c. 337.
87. Leo A Di, Jerusalem G, Petruzella L, et al: Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *Journal of the National Cancer Institute* V. 106(1): p. 337.
88. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9; 366(6): 520–9.
89. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, Tjulandin S, Jahn M, Lehle M, Feyereislova A, Révil C, Jones A. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20; 27 (33): 5529–37.
90. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20; 27 (33): 5538–46.
91. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2010; 15 (2): 122–9.

Международный
ежеквартальный
научно-практический
журнал по онкологии

Основан в августе 2010 г.

№ 4 – 2015 (15)
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 Перечень 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 журнал **7 1 1 5 9**
(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

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

На газету журнал **«Злокачественные опухоли»**
(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

почтовый индекс				

Город _____

село _____

область _____

Район _____

код улицы _____

улица _____

дом _____ корпус _____ квартира _____

Фамилия И.О. _____