

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

№ 2 – 2016 (18)

Русскоязычное издание

Официальный печатный орган  
Российского общества  
клинической онкологии

#### УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

#### РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор  
М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор,  
ГБУЗ МКНЦ Департамента  
здравоохранения, г. Москва

Научный редактор Д.А. Носов, д.м.н.,  
ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,  
г. Москва

Борисова Е.Н.  
Руснак О.К.  
Тюриков В.Г.  
Хисамов А.А.

Адрес для корреспонденции:  
119021, Москва, а/я 1  
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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**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

### 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.

### ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

**А.В. Снеговой**, к.м.н.

**В.Б. Ларионова**, д.м.н.

**И.Б. Кононенко**, к.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

**А.О. Атрощенко**, к.м.н.

**М.А. Данилов**, к.м.н.

**С.В. Поздняков**

Клиническая маммология

**В.Г. Иванов**, к.м.н.

**С.П. Морозов**, д.м.н., профессор

**А.Б. Абдураимов**, д.м.н.

**О.О. Мануйлова**

Как написать научную статью

**Н.В. Жуков**, к.м.н.

**А.А. Хисамов**

International quarterly Scientific and Practical Journal of Oncology. The journal is included in the list of Higher Attestation Commission recommended publications (2015). Founded in August, 2010.

**N 2 – 2016 (18)**

Russian-language edition

The official organ of the Russian Society clinical Oncology

#### FOUNDER AND PUBLISHER

Charitable Foundation to promote prevention, diagnosis and treatment of cancer «Onco Progress» («Onkoprogres») Foundation)

#### EDITORIAL BOARD

##### CHIEF EDITOR

Editor-in-chief M.Yu.Byakhov, MD, PhD, Professor, Moscow Clinical Scientific Center (MCSC) Of Moscow

Science editor D.A. Nosov MD, PhD, DSc, Blokhin Russian Oncological Research Center, Moscow

E.N. Borisova  
O.K. Rusnak  
V.G. Tyurikov  
A.A. Khisamov

Address for correspondence:  
119021, Москва, а/я 1  
tel. +7 499 686 02 37  
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

The magazine is registered the Federal Service for Supervision in the field of Communications, Information Technology and Mass Communications

#### CERTIFICATE PI NUMBER

**FS77-57379 FROM 24.03.2014**

Distributed for free among to the members of the Russian Society of Clinical Oncology

Editors are not responsible for the accuracy of the information, contained in promotional materials

Yield - 1 every three months  
Format 210x297  
Circulation 3000 copies

© Foundation «Onkoprogres»

By copying the journal quoting necessarily



# JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

## EDITORIAL COUNCIL

**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. Imyaninov**, 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

## 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

## CONSULTANT EDITORS

Supporting care in oncology

**A. V. Snegovoj**, MD, PhD

**V.B. Larionova**, MD, PhD, DSc

**I. B. Kononenko**, MD, PhD

Innovative minimal-invasive coloproctology

**A. O. Atroshchenko**, MD, PhD

**M. A. Danilov**, MD, PhD

**S. V. Pozdnjakov**

Clinical mammology

**A. B. Abduraimov**, MD, PhD, DSc

**V. G. Manuilova**

**S. P. Morozov**, MD, PhD, DSc, Professor

**O. O. Ivanov**, MD, PhD

How to write a scientific article

**N. V. Zhukov**, MD, PhD

**A. A. Khisamov**

# СОДЕРЖАНИЕ

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 5 ИММУНОЛОГИЯ: ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА КАК ВЕДУЩЕГО ФАКТОРА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ  
Саранцева К. А., Лактионова Л. В., Реутова Е. В., Черненко П. А., Бредер В. В.
- 15 РОЛЬ МАРКЕРА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ RGR В ПРОГНОЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
Рябчиков Д. А., Воротников И. К., Портной С. М., Чхиквадзе Н. В., Шушарин А. С., Родионова М. В., Анурова О. А. **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**
- 22 ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ  
Титов К. С., Оганесян А. П., Ротин Д. Л., Рябчиков Д. А., Лепкова Н. В. **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 28 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМ СТАДИРОВАНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА – TNM/AJCC, CUP, CLIP И BCLC  
В РОССИЙСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОПЫТ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА им.Н.Н.БЛОХИНА  
Бредер В. В., Патютко Ю. И., Перегудова М. В., Косырев В. Ю., Кудашкин Н. Е., Романова К. А., Лактионов К. К.
- 37 ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗА И ПРОТИВ  
Воротников И. К., Чхиквадзе Н. В., Рябчиков Д. А., Родионова М. В., Ошкина Е. В., Титов К. С. **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**
- 43 ПЕРОРАЛЬНАЯ ФОРМА ВИНОРЕЛЬБИНА В МОНОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  
Хисамов А. А. **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**
- 49 СОЧЕТАНИЕ РАННЕГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ И НЕЗАВЕРШЕННОГО ПОВОРОТА КИШЕЧНИКА  
Атрощенко А. О., Данилов М. А., Поздняков С. В., Долгопьятов И. А. **ИННОВАЦИОННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 55 НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ  
Джугашвили М., Покровский В. С., Снеговой А. В. **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**
- 66 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА УРОТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЧЕЧНОЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА:  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ  
Ищенко К. Б.
- 72 РЕГОРАФЕНИБ: НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА  
Секачева М. И.

# CONTENTS

## FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 IMMUNOLOGY: IMMUNE RESPONSE AS LEADING PROTECTION FACTOR AGAINST CANCER  
**Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Reutova E.V., Chernenko P.A., Breder V.V.**

- 15 THE ROLE OF THE MARKER OF MULTIDRUG RESISTANCE PGP IN THE PREDICTION OF DRUG THERAPY OF BREAST CANCER  
**Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Portnoy S.M., Chkhikvadze N.V., Shusharin A.S., Rodionova M.V., Anurova O.A.**

CLINICAL MAMMOLOGY

- 22 THE TUMOR STEM CELLS IN BREAST CANCER. THE ROLE IN PATHOGENESIS AND APPROACHES TO THERAPY  
**Titov K.S., Oganessian A.P., Rotin D.L., Ryabchikov D.A., Lepkova N.V.**

CLINICAL MAMMOLOGY

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 28 COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MODERN STAGING SYSTEMS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA – TNM/AJCC, CUPI, CLIP AND BCLC FROM EVERYDAY CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA. THE EXPERIENCE OF RUSSIAN ONCOLOGICAL SCIENTIFIC CENTER N.A. N.N.BLOKHIN  
**Breder V.V., Patiutko Y.I., Peregudova M.V., Kosirev V.Y., Kudashkin N.E., Romanova K.A., Laktionov K.K.**

- 37 LYMPHADENECTOMY IN BREAST CANCER: PROS AND CONS  
**Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V., Ryabchikov D.A., Rodionova M.V., Oskina E.V., Titov K.S.**

CLINICAL MAMMOLOGY

- 43 ORAL VINORELBINE AS MONOTHERAPY IN TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER. LITERATURE REVIEW  
**Khislamov A.A.**

CLINICAL MAMMOLOGY

- 49 THE COMBINATION OF COLON CANCER IN YOUNG MAN WITH EMBRYOLOGICAL INTERNAL ORGANS DISORDERS  
**Atroshchenko A.O., Pozdnjakov S.V., Danilov M.A.**

INNOVATIVE MINIMAL-INVASIVE COLOPROCTOLOGY

## OWN INVESTIGATIONS

- 55 NOVEL APPROACHES FOR THE CORRECTION OF MICRONUTRIENT DEFICIENCY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS  
**Dzhugashvili M., Pokrovsky V.S., Snegovoy A.V.**

SUPPORTING CARE IN ONCOLOGY

- 66 EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSIS OF UROTHELIAL TUMORS OF THE RENAL PELVIS AND URETER: CURRENT STATE OF THE PROBLEM  
**Ishchenko K.B.**

- 72 REGORAFENIB: A NOVEL DRUG FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER TREATMENT  
**Sekacheva M.I.**

САРАНЦЕВА К. А., ЛАКТИОНОВА Л. В., РЕУТОВА Е. В., ЧЕРНЕНКО П. А., БРЕДЕР В. В.  
SARANTSEVA K. A., LAKTIONOVA L. V., REUTOVA E. V., CHERNENKO P. A., BREDER V. V.

## Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты

## Immunology: immune response as leading protection factor against cancer

**Цитирование:** SARANTSEVA K.A., LAKTIONOVA L.V., REUTOVA E.V., CHERNENKO P.A., BREDER V.V.  
Immunology: immune response as leading protection factor against cancer. Malignant Tumours 2016; 2: 5–14.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–5–14

### Резюме

Перспектива эффективной иммунотерапии для лечения пациентов с диагнозом рак теперь становится клинической реальностью. Понимание основ взаимодействия опухоли и иммунной системы, путей иммунорегуляции, механизмов ускользания от иммунного надзора позволяет выявить и реализовать новые терапевтические подходы для обеспечения современных стратегий лечения рака. В обзоре представлен современный взгляд на формирование противоопухолевого иммунитета. Обсуждается роль основных участников – компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, механизмы реализации иммунного ответа и их особенности.

### Abstract

The prospect of effective immunotherapies for the treatment of patients with cancer is now becoming a clinical reality. A basic understanding of interaction between the tumor and the immune system, immune regulation pathways, mechanisms of escape from immune control allows to identify and implement new therapeutic approaches for cancer treatment. This review provides a modern view on the formation of anti-tumor immunity. The role of the key players are discussed – the components of innate and adaptive immunity, the mechanisms of the immune response and their features.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммунология, онкология, противоопухолевый иммунитет

### KEY WORDS

immunology, oncology, antitumor immunity

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Саранцева Ксения Андреевна** – аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Лактионова Людмила Валентиновна** – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – главный врач Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: laktionova@list.ru

**Реутова Елена Валерьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное

### CONTACT INFORMATION

**Sarantseva Ksenia Andreevna** – post-graduate student, FGBU (Federal State Budgetary Institution) N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Laktionova Ludmila Valentinovna** – MD, PhD, DSc, professor, chief doctor of Federal Research Clinical Center of the Specialized Types of Health Care and Medical Technologies FMBA of Russia, e-mail: laktionova@list.ru

**Reutova Elena Valer'evna** – MD, PhD, senior staff scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the

учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: evreutova@rambler.ru

**Черненко Полина Андреевна** – к.м.н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lace@mail.ru

**Бредер Валерий Владимирович** – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vbreder@yandex.ru

Ministry of Health of the Russian Federation,  
e-mail: evreutova@rambler.ru

**Chernenko Polina Andreevna** – MD, PhD, research fellow, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lace@mail.ru

**Breder Valery Vladimirovich** – MD, PhD leading research scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: vbreder@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Жизнедеятельность любого организма в окружении конкурирующих за среду обитания живых существ – от первых многоклеточных до млекопитающих и человека, невозможна без совершенной системы защиты от агрессии конкурентов. Эту задачу на протяжении всей истории развития живого на Земле решает иммунная система, которой, в широком смысле этого понятия, располагает каждый из ныне существующих про- и эукариотов. В процессе эволюции первые живые существа решали проблемы сосуществования с помощью врожденной иммунной системы, способной на быстрый ответ. Около 500 млн лет назад у бесчелюстных рыб впервые появляется особый элемент специализированной системы иммунной защиты – лимфоциты, которые в последующей истории развития позвоночных разделились на две взаимосвязанные популяции Т- и В-лимфоцитов [1]. В дальнейшем представители первых позвоночных в дополнение к врожденной иммунной системе приобрели новую совершенную защиту – адаптивную иммунную систему, что и позволило им положить начало новому классу всего живого и прекрасно сохраниться до наших дней [2].

Разумеется, функционирование иммунной системы в организме сопряжено с неспецифическими механизмами резистентности к инфекциям (врожденный иммунитет), а также с работой нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем. Иммуитет – это функция иммунной системы, цель которой распознавание поврежденных тканей, чужеродных агентов и наведение на них механизмов окончательной деструкции и элиминации из организма [3].

Иммунный ответ можно охарактеризовать формулой: до-иммунное воспаление → антиген-презентация дендрит-

ными клетками и макрофагами → распознавание антигена лимфоцитами (активация, пролиферация, дифференцировка, эффекторное функционирование) → деструкция тканей (иммунное воспаление) → выведение продуктов распада → супрессия завершеного иммунного ответа, апоптоз эффекторных лимфоцитов [3].

Это актуально не только для ликвидации микроорганизмов, но и для контроля и уничтожения злокачественных клеток. В этой статье рассматриваются основы общих иммунных реакций, механизмы регуляции иммунитета, взаимодействия иммунной системы и злокачественной прогрессии, известные способы ускользания опухоли от иммунного контроля. Иммунный ответ реализуется за счет двух взаимосвязанных систем: врожденного и адаптивного иммунитета, которые включают десятки типов клеток, находящихся в различных средах и тканях организма. Первым условием успешной работы иммунной системы является эффективное распознавание «чужих» и «своих». Врожденный и адаптивный иммунитет отвечают за распознавание и уничтожение чужеродных агентов, но механизмы различны.

Важную роль в формировании адаптивного иммунитета играет главный комплекс гистосовместимости (ГКГ или MHC – major histocompatibility complex) – группа генов в коротком плече 6 хромосомы (рисунок 1). Они кодируют молекулы MHC, располагающиеся на клеточных мембранах, которые играют важнейшую роль в идентификации «своих» и распознавании чужеродного. Главный комплекс гистосовместимости человека получил название HLA (human leucocyte antigen). Молекулы HLA играют важнейшую роль в регуляции иммунного ответа и сами являются сильными антигенами. Молекулы MHC образуются всеми клетками позвоночных. Полиморфизм этих белков настолько велик, что представляется маловероятным, чтобы



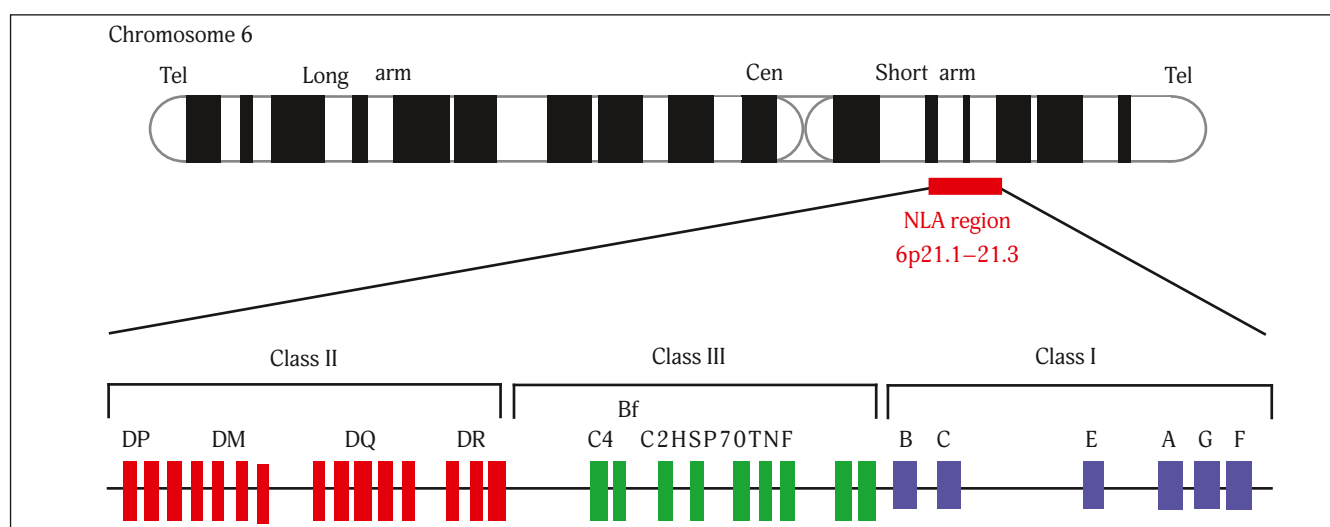


Рис. 1. Главный комплекс гистосовместимости

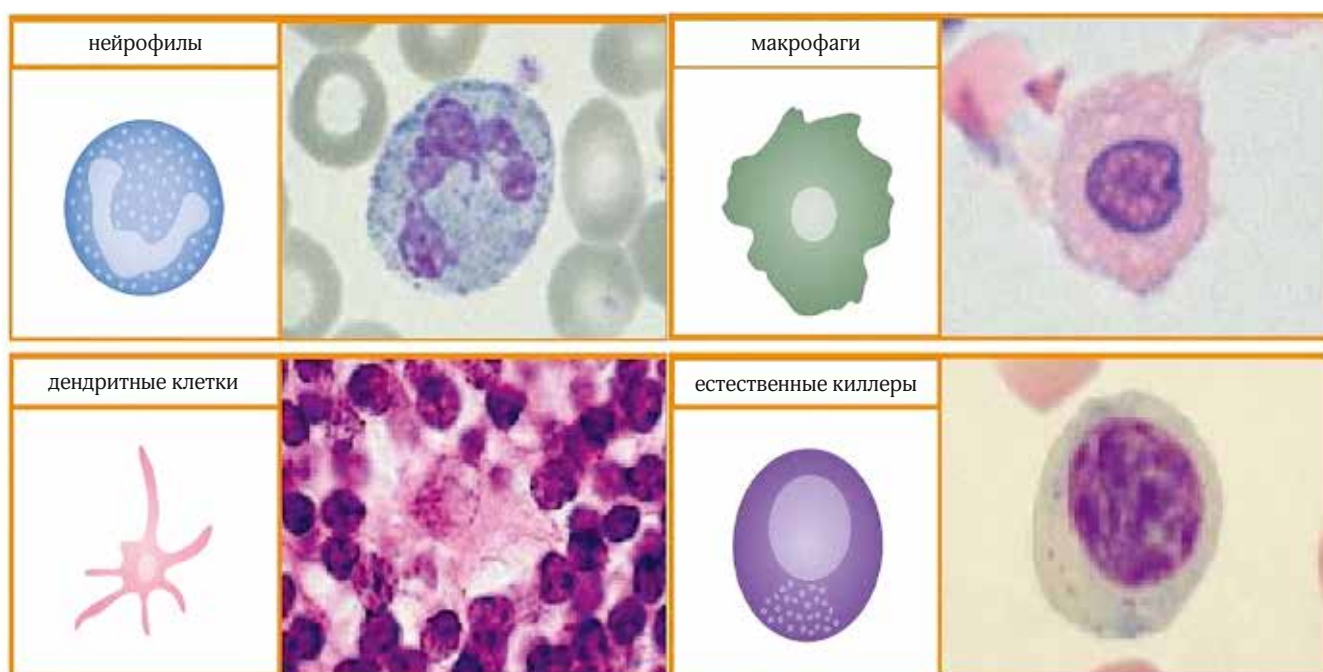


Рис. 2. Врожденный иммунитет – типы клеток

два индивидуума несли одинаковый набор белков МНС, если они не являются однойцевыми близнецами [4, 5]. Белки МНС подразделяются на два больших класса. Белки МНС класса I найдены на поверхности почти всех ядерных клеток организма. Именно эти белки ответственны за отторжение тканей при аллогенной трансплантации. Они состоят только из  $\alpha$ -цепи, связанной с  $\beta_2$ -микроглобулином небольшим инвариантным белком. Молекулы белков МНС класса II построены из двух гомологичных пептидных цепей ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Они находятся на поверхности клеток иммунной системы и отличают последние от остальных клеток организма.

## ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ – ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ОБОРОНЫ

Врожденный иммунный ответ развивается быстро при участии различных эффекторных клеток (рисунок 2): естественных киллеров (natural killers, NK или ЕК-клетки), полиморфно-ядерных нейтрофилов и антиген-презентирующих клеток (АПК) – макрофагов и дендритных клеток (ДК), и не нуждается для стимуляции в специфических антигенах. При этом вырабатываются интерферон-гамма

(ИФН- $\gamma$ ), перфорин и воспалительные цитокины, вызывающие гибель опухолевой клетки [6].

**Естественные киллеры, натуральные киллеры** (англ. Natural killer cells – NK cells) – большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, зараженных вирусами. В настоящее время NK-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов. NK-клетки формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов), они не имеют Т-клеточных рецепторов. NK-клетки выполняют цитотоксическую и цитокин-продуцирующие функции и являются одним из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунитета. Основная функция NK – уничтожение дефектных клеток организма или клеток без молекул главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС класса I) на поверхности, которые недоступны для действия цитотоксических лимфоцитов [7, 8]. Уменьшение, модификация или потеря комплексов МНС класса I на поверхности клетки может быть следствием опухолевой трансформации или вызваны вирусом. На поверхности NK-клеток выявлены активирующие и блокирующие рецепторы, обеспечивающие баланс их активности и возможности последующей дифференцировки [9]. NK-клетки также задействованы в реализации адаптивного иммунного ответа через реализацию антителозависимой клеточной токсичности и в формировании антиген-специфической иммунологической памяти [10].

**Фагоцитоз** (поглощение инфицированных и трансформированных клеток нейтрофилами и макрофагами с дальнейшим ферментативным разрушением структуры) – основа врожденной иммунной реакции, реализуется как при инфекции, так и при опухолевом росте. Основную пул эффекторных клеток – это короткоживущие (примерно от 5 до 90 часов) полиморфно-ядерные нейтрофилы, которые поглощают чужеродные агенты или дефектные клетки и уничтожают их с помощью «дыхательного взрыва». Поврежденный кислородзависимыми и независимыми механизмами объект фагоцитоза подвергается деструкции с участием лизосомальных ферментов [11].

**Макрофаги** являются вторым видом фагоцитов, которые приходят в очаг повреждения, хотя некоторые макрофаги находятся в тканях. Это большие, гранулодерживающие клетки с высоким деструктивным потенциалом. Важно отметить, что кроме уничтожения болезнетворных микроорганизмов, макрофаги способны расщеплять чужеродные агенты до пептидов и представлять (или презентовать) их совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II). Молекулы МНС играют важную роль во взаимодействии врожденного и адаптивного иммунитета при презентации (передаче информации) антигена. Т-клетки распознают пептиды,

представленные на молекулах МНС, и получают сигнал к активации. Таким образом, макрофаги несут ответственность за уничтожение чужеродных патогенов и активацию Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа [12].

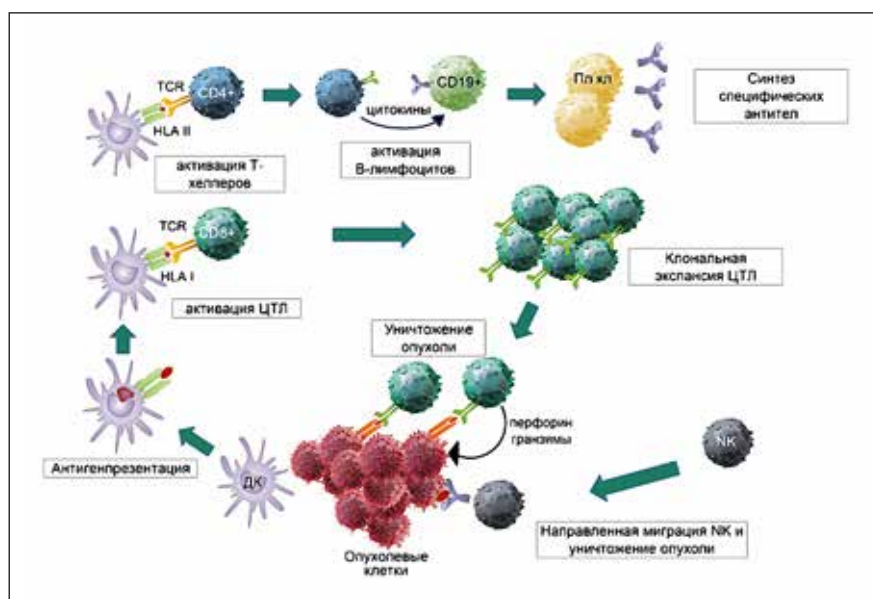
В то время как макрофаги достаточно эффективны и в разрушении чужеродных клеток, и как антиген-презентирующие клетки (АПК), **дендритные клетки** (ДК), также обладающие фагоцитарной активностью, наиболее эффективны в антиген-презентации, именно они отвечают за формирование адаптивного иммунного ответа. Тканевые дендритные клетки стимулируются «сигналом опасности», который они получают при связывании специфических собственных Toll-подобных рецепторов (TLR) с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns), присутствующими на различных чужеродных агентах и микроорганизмах, но отсутствующими у «хозяина». Антиген-презентирующие клетки экспрессируют несколько типов TLRs (у человека 11 типов) и обладают целым набором других видов рецепторов, которые связывают различные PAMPs [13, 14].

После TLR-стимуляции дендритные клетки получают сигнал к дифференцировке. Они утрачивают фагоцитарную функцию и мигрируют в лимфатические узлы. Антиген-презентирующие клетки представляют Т-клеткам МНС-связанные патогенные пептиды. Если чужеродный агент впервые распознается иммунной системой, то дендритные клетки передают информацию Т-клеткам путем взаимодействия с Т-клеточными рецепторами (TCR), которые нацелены на распознавание этих пептидов. Если чужеродные антигены ранее вторгались в организм, то реагируют Т-клетки памяти, которые имеют специфичный рецептор для распознавания данного пептида. В обоих случаях активируются Т-лимфоциты, и запускается адаптивный иммунитет [14, 15].

## НАЙТИ И УНИЧТОЖИТЬ – ЗАДАЧИ АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Адаптивный или специфический иммунный ответ – это клеточно-опосредованная и гуморальная (или антител-специфическая) реакция, обеспечиваемая Т- и В-лимфоцитами (рисунок 3). В-лимфоциты отвечают за выработку специфических антител, в ходе клеточно-опосредованного иммунного ответа проходит активация макрофагов, естественных киллеров, антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и выработка разнообразных цитокинов. Ключевая функция адаптивной иммунной системы – формирование иммунологической памяти, в которой каждый распознанный патоген «запоминается» в виде специфического антигена [4].





**Рис. 3.** Схема иммунного ответа

Тканевые дендритные клетки (ДК) взаимодействуют с опухолевой клеткой. Попаавший при фагоцитозе внутрь клетки антиген подвергается переработке. Образовавшиеся пептидные фрагменты внутри АПК формируют комплексы с подходящими для этого антигенами HLA I или II класса. Образовавшиеся комплексы транспортируются на мембрану АПК, где и презентуются для распознавания Т-клеточными рецепторами. ДК мигрируют через лимфатические сосуды в регионарный лимфатический узел, где контактируют с наивными цитотоксическими лимфоцитами CD8+ и Т-хелперами CD4+. В результате успешной антигенпрезентации происходит распознавание

антигена Т-лимфоцитом посредством взаимодействия через TCR, что способствует дифференциации Т-клеток и расширению данного клона (клональной экспансии Т-клеток). Вследствие этого появляется достаточное количество эффекторных клеток, способных реализовать иммуно-опосредованную элиминацию опухолевых антигенов.

Активированные Т-клетки (хелперы и ЦТЛ) мигрируют в очаг. CD4+ Т-хелперы вырабатывают IFN-γ и другие цитокины, стимулирующие В-лимфоциты, цитотоксические Т-клетки и обеспечивающие эффективную работу макрофагов. CD8+ Т-клетки осуществляют взаимодействие с клетками опухоли при наличии экспрессии молекул HLA I класса (распознавание опухолевого антигена гена в комплексе с HLA I класса с помощью TCR) и выделяют гранзимы и перфорины и другие цитотоксические сигналы, вызывая лизис опухолевой клетки.

Провзаимодействовавшие с антигеном и с Т-хелперами В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в антителопродуценты – плазматические клетки. Плазматические клетки синтезируют антитела конкретной специфичности.

NK-клетки принимают активное участие в формировании иммунного ответа, разрушая покрытые антителами опухолевые клетки или опухолевые клетки, потерявшие молекулы HLA I класса. Взаимодействуя через Fc-рецептор со специфическими иммуноглобулинами, NK-клетки обеспечивают антителозависимую клеточную цитотоксичность.

Основная анатомическая составляющая адаптивной иммунной системы – это лимфоидная ткань, а главными действующими факторами являются популяции В- и Т-лимфоцитов. Появляются они из стволовых клеток, затем, по мере необходимости, преобразуются в центральных органах иммунной системы в соответствующие ситуации разновидности клеток, далее они попадают в кровь и, перемещаясь с ней по организму, работают как защитные клетки иммунной системы.

Частью адаптивного иммунитета является гуморальный иммунный ответ, реализуемый В-лимфоцитами. Развитие В-клеток начинается в костном мозге, затем они мигрируют из костного мозга во вторичные лимфоидные органы (селезёнку и лимфатические узлы), где происходит их дальнейшее созревание, презентация антигена, пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки и В-клетки памяти. Система адаптивного иммунитета способна распознавать миллионы отдельных антигенных детерминант. Эта

способность основана на огромном разнообразии (как минимум  $10^9$ ) антиген-специфичных рецепторов лимфоцитов – TCR и иммуноглобулинов, которые реализуются благодаря V(D)J-рекомбинации [16] – механизму соматической рекомбинации ДНК, происходящему на ранних этапах дифференцировки лимфоцитов и приводящему к формированию антиген-распознающих участков иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора. Это позволяет В-клеткам вырабатывать высокоспецифичные иммуноглобулины (антитела).

Антитела – это особый класс гликопротеинов, присутствующий в виде мембрансвязанных рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, в виде растворимых молекул в сыворотке крови и тканевой жидкости. Они обладают способностью очень избирательно связываться с конкретными видами молекул и являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета. Антитела имеют широкий спектр эффекторных функций: связыва-

ние с чужеродными патогенами для реализации фагоцитоза («опсонизация»), лизис мишеней через систему комплемента, нейтрализация инфекционных частиц и связывание антител с антигеном для придания специфичности уничтожению патогенов с помощью NK-клеток.

Неактивированные (наивные) В-клетки находятся в покое до получения сигнала. Когда В-клетки вновь сталкиваются с ранее встреченным антигеном, они дифференцируются, созревают и начинают продуцировать иммуноглобулины более высокого сродства к причинному патогену. В-клетки могут образовывать долгоживущие плазматические клетки или В-клетки памяти, которые сохраняются в течение жизни в костном мозге и обеспечивают поддержание высокой концентрации специфических антител для защиты от конкретных патогенов. Важно отметить, что В-клетки могут инициировать иммунный ответ без помощи Т-клеток, однако, для продукции специфических антител В-клетке требуется стимуляция от Т-хелперов [17].

Т-лимфоциты являются центральным звеном адаптивного иммунитета. Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD8, и Т-хелперы, экспрессирующие CD4, развиваются из предшественников костного мозга (тимоцитов) в тимусе. При дифференцировке Т-лимфоцитов в структурах тимуса происходит стохастическая перестановка их зародышевой линии ДНК в локусах TCR (TCR $\alpha$  и TCR $\beta$ ), сродни перегруппировки ДНК в В-клетках. Это приводит к генерации огромного пула клонов тимоцитов, каждый из которых экспрессирует TCR, способный распознавать конкретный эпитоп (часть макромолекулы антигена).

В процессе дифференцировки и отбора в тимусе появляются Т-лимфоциты, которые распознают собственные пептиды как чужеродные, что приводит к аутоиммунной реакции. В случае появления Т-клеток, которые после получения стимула реагируют слишком сильно (аутореактивные), данный клон элиминируется с помощью апоптоза. Т-клетки, распознающие МНС и не реагирующие на собственные пептиды, получают сигнал дифференциации, что способствует их пролиферации и миграции из тимуса во вторичные лимфоидные органы.

Важнейшая функция антигенов HLA I и II класса – обеспечение взаимодействия между Т-лимфоцитами и антиген-презентирующей клеткой в процессе формирования иммунного ответа. Т-лимфоциты распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами HLA и появления этого комплекса на поверхности АПК. Способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены только в комплексе с антигенами HLA называют ограничением по HLA [3].

**Цитотоксические Т-клетки** (ЦТЛ или cytotoxic T-cells – CTL) распознают инфицированные или трансформированные клетки через пептиды, ассоциированные с молекулами HLA I класса. Стимулированные CD8+ Т-лимфоциты

лизируют клетки-мишени посредством секреции цитотоксических гранул (гранзим и перфорин), также секретируют гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ), который активирует близлежащие макрофаги. CD8+ Т-клетки являются главными игроками в формировании противоопухолевого ответа. Опухолевые клетки приобретают мутации и начинают экспрессировать мутантные пептиды, которые являются чужеродными для организма («neoantigens») и могут быть распознанными компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы. Этот так называемый иммунный контроль, который позволяет иммунной системе длительное время «держат в узде» облигатные и факультативные предраковые состояния и опухоли. Однако приобретение дополнительных мутаций измененными клетками может способствовать ускользанию опухоли от иммунного контроля и опухолевой прогрессии [18].

**Т-хелперы** (Th-клетки), экспрессирующие CD4, участвуют в регуляции иммунного ответа. Антиген-презентирующие клетки, представляющие на поверхности чужеродные пептиды, ассоциированные с молекулами МНС II класса, существуют в небольших количествах. Если Т-хелперы реагируют на комплекс «пептид + молекула МНС II класса с высокой степенью сродства», они активируются и быстро размножаются. В этот период Th-клетки получают дополнительные сигналы от АПК через цитокины. Экспрессия цитокинов, контролируемая TLR-стимуляцией и другими факторами окружающей среды, определяет дифференциацию Th-клетки в эффекторные линии: Th1, Th2, Th17 и т.д. Эти клоны Th-хелперов запрограммированы секретировать определенные панели цитокинов при дальнейшей стимуляции. Например, Th1-клетки секретируют интерферон-гамма и фактор некроза опухоли (ФНО или tumor-necrosis factor – TNF), активирующие макрофаги и осуществляющие противовирусный и/или противоопухолевый ответ. Th2-клетки секретируют интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-13, которые активируют В-клетки и клетки врожденного иммунитета. Цитокиновая регуляция иммунного ответа направлена на устранение патогенов. Кроме того, зрелые CD4+ и CD8+ Т-клетки остаются в лимфатических сосудах, лимфоузлах и костном мозге как Т-клетки памяти, способные реагировать на конкретный патоген при повторном контакте.

## МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ОПУХОЛИ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунная система является невероятно мощной, специфичной структурой, нацеленной на элиминацию любых чужеродных агентов. Как же она «пропускает» появление и рост опухолевых клеток? Опухоль продуцирует множество вариантов антигенов (мутированных и немутирован-

ных) и потому может вызвать адекватную реакцию иммунной системы [19]. Однако потеря антигенности позволяет опухоли ускользать от иммунного надзора, в частности, при структурном или функциональном нарушении антиген-презентирующего механизма вследствие дефекта и/или утраты молекул HLA [20]. Нарушение экспрессии молекул HLA I класса выявляется в 20–60% опухолей, в том числе при меланоме, раке легкого, молочной железы, простаты и мочевого пузыря [21].

Однако, даже если опухоль «видна» иммунной системе, т.е. вполне «антигенна», она может ускользать от контроля, используя механизмы подавления иммуногенности. Например, IFN- $\gamma$ , вырабатываемый опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, может увеличивать выработку и презентацию иммуносупрессивных молекул PD-L1 на опухолевых клетках [22]. Существует целый ряд стимуляторов и блокаторов иммунного ответа, выявляемых как на опухолевых клетках, так и в ее микроокружении (строме, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты). Подобно упомянутому молекулярному взаимодействию PD-1/PD-L1 такие молекулы, как LAG-3, TIM-3, VISTA, CD244, CD160 и BTLA, в состоянии определять клеточную судьбу цитотоксических Т-лимфоцитов, подавляя или активизируя локальную иммунную реакцию [23].

Для активации адаптивного иммунного ответа против любого антигена, он должен быть распознан лимфоцитами как чужеродный. Противоположностью способности распознавать и элиминировать «чужое» является специфическая неотвечаемость к «собственным» антигенам, называемая иммунологической толерантностью. Существует два основных пути формирования естественной толерантности. Первый (центральный) обеспечивается программой развития лимфоцитов в центральных органах иммунной системы – тимусе и костном мозге, в ходе реализации которой аутореактивные клоны лимфоцитов элиминируются. Второй путь (периферическая толерантность) осуществляется с помощью механизмов, которые работают на периферии и предотвращают или ограничивают аутореактивную активацию лимфоцитов.

Механизмы периферической толерантности можно подразделить на две категории: механизмы, обусловленные отсутствием ко-стимулирующих сигналов, приводящие к анергии (неотвечаемости на антигенные стимулы) аутореактивных В- и Т-лимфоцитов, и супрессорный механизм подавления аутоиммунного ответа, осуществляемый регуляторными Т-лимфоцитами [24].

Несмотря на высокую специфичность TCR для антигена, взаимодействие только антигена и TCR не является достаточным, чтобы вызвать пролиферацию или дальнейшую дифференцировку наивных Т-клеток. Т-клеткам требуется второй сигнал, так называемая «ко-стимуляция», который сообщает Т-клеткам, что данный пептид получен из

«опасного» источника. Ко-стимуляция происходит при взаимодействии CD28-рецепторов Т-лимфоцитов с молекулой B7 на поверхности антиген-презентирующей клетки. АПК через стимуляцию TLR получает сигнал «опасности» и передает его Т-клеткам с помощью ко-стимуляции. Цитотоксическая активность Т-клеток, получающих только TCR стимуляцию в отсутствие ко-стимуляции, подавляется. Это один из основных механизмов периферической толерантности, аналогичный механизм регуляции имеют В-клетки. Кроме того, Т-клетки имеют ко-ингибирующие молекулы CTLA4 и PD-1 (checkpoint), которые действуют как негативные регуляторы активации. Эти механизмы важны для защиты хозяина от аутоиммунных заболеваний, однако, они также эффективно используются опухолью для ускользания от иммунного контроля. Например, опухоль может избежать иммунного ответа за счет увеличения экспрессии лиганда PD-L1 для ко-ингибирующей молекулы PD-1 Т-лимфоцита. Применение препаратов, блокирующих взаимодействия PD-1 и PD-L1, имеет значительный успех в иммунотерапии некоторых форм рака [25–27].

В дополнение к мембранным факторам, снижающим активность Т-лимфоцитов, есть иммуносупрессорные клеточные популяции, которые поддерживают периферическую толерантность. Наиболее широко изученными являются регуляторные Т-клетки (Трег или Treg). Трег-клетки – это субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов, наделенных мощным подавляющим действием посредством секреции иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10 (ингибитора активности макрофагов и Th1) и TGF $\beta$  – ингибитора пролиферации лимфоцитов [28]. Трег-клетки экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3, который функционирует как регулятор развития и функционирования [29]. Мутация гена FOXP3, приводящая к глубокому дефициту регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+Foxp3+), обуславливает редкое заболевание – наследственный синдром, названный IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked – сцепленная с X-хромосомой иммунная дисрегуляция, полиэндринопатия, энтеропатия).

Мишенями действия Трег-клеток являются как Т-эффекторные клетки, так и дендритные клетки, ответственные за презентацию антигена и активацию Т-клеток. При дистантном механизме цитокины, выделяемые Трег-клетками, например трансформирующий ростовой фактор бета (TGF $\beta$ ), связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым подавляют иммунный ответ. Важным механизмом также служит захват ИЛ-2 при помощи CD25 рецептора и секвестрация рецептора у эффекторных Т-клеток, что препятствует активации после связывания комплекса молекулы HLA с антигеном. Трег-клетки, взаимодействуя

с рецептором CD86 (B7–2) на дендритных клетках при помощи белка CTLA-4, способны ингибировать активацию Т-клеток дендритными клетками. При прямом механизме супрессии Трег-клетки взаимодействуют с эффекторными Т-клетками, вызывая апоптоз, что эффективно подавляет пул активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и способствует росту опухоли. Истощение Трег-клеток или ингибирование их функции могут привести к регрессии опухоли под действием гипериммунного ответа [30, 31].

Кроме Трег-клеток в микроокружении опухоли присутствуют другие клетки, проявляющие иммуносупрессивные свойства; важнейшими из них являются опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM – tumor-associated macrophages), регулирующие активность В-клеток, и клетки-супрессоры миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells – MDSCs). Парадоксально, но хроническое воспаление само по себе стимулирует рост опухоли, в дополнение к механизмам, подавляющим противоопухолевый иммунитет [32]. Хронически активированные лейкоциты вырабатывают молекулы с непосредственным

опухоль-стимулирующим воздействием, такие как эпидермальный фактор роста, TGF $\beta$  и TNF. Состояние хронического воспаления предоставляет опухоли дополнительные преимущества, увеличивая вероятность появления и накопления онкогенных мутаций.

## ВЫВОДЫ

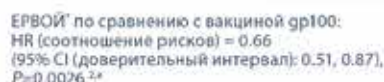
Иммунитет является мощной многоуровневой системой, которая играет важную роль в патогенезе любого заболевания человека. Понимание сложных механизмов взаимодействий между главными игроками имеет решающее значение для оценки вклада иммунной системы в развитии различных патологий. Кроме того, изучение иммунорегуляторных путей, участвующих в реализации иммунного ответа, позволяет не только лучше понять функции иммунной системы, но выявить и реализовать новые терапевтические возможности для обеспечения современных стратегий лечения рака.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Beck G. and Habicht G. S. Immunity and the Invertebrates. Scientific American. 1996; p. 6–66.
2. Litman G. W. Sharks and the Origins of Vertebrate Immunity. Scientific American. 1996; p. 67–71.
3. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. Норма и патология. Москва, Медицина, 2010, 750 с.  
Haitov R. M., Ignateva G. A., Sidorovich I. G. Immunologiya. Norma i patologiya. Moskva, Meditsina, 2010, 750 s.
4. Janeway C. A. Jr, Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
5. Duquesnoy R. J., Trucco M. Genetic basis of cell surface polymorphisms encoded by the major histocompatibility complex in humans. Crit Rev Immunol. 1988; 8(2):103.
6. Medzhitov R., Janeway C. A. Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. Curr. Opin. Immunol. 1997; 9: 4–9.
7. Plackett T. P., Boehmer E. D., Faunce D. E., Kovacs E. J. Aging and innate immune cells. J Leukoc Biol, 2004; 76: 291–299.
8. Vivier E. et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. Science. 2011; 331 (6013): 44–49.
9. Terunuma H. et al. Potential role of NK cells in the induction of immune responses: implications for NK cell-based immunotherapy for cancers and viral infections. International Reviews of Immunology. 2008; 27 (3): 93–110.
10. Arina A. et al. Cellular liaisons of natural killer lymphocytes in immunology and immunotherapy of cancer. Expert Opinion on Biological Therapy. 2007; 5 (5): 599–615.
11. Dahlgren C. and Karlsson A. Respiratory burst in human neutrophils. Journal of Immunological Methods. 1999; 232 (1–2): 3–14.
12. Plowden J., Renshaw-Hoelscher M., Engleman C., Katz J., Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. Aging Cell. 2004; 3:161–167.
13. Blander J. M., Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. Nature. 2006; 440: 808.
14. Banchereau J., Steinman R. M. Dendritic cells and the control of immunity. Nature. 1998; 392: 245.
15. Smith C. M. et al. Cognate CD4(+) T cell licensing of dendritic cells in CD8(+) T cell immunity. Nat. Immunol. 2004;5: 1143.



**Доказанная долговременная  
выживаемость – новый уровень  
эффективности терапии у пациентов  
с нерезкетабельной и метастатической  
меланомой, ранее получавших лечение**

<sup>3</sup> Ерекой® инструкцией по применению.

<sup>4</sup> Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.

24%  
ДВУХЛЕТНЯЯ  
ВЫЖИВАЕМОСТЬ<sup>1</sup>

[illegible]

16. Мейл Д., Бростофф Д., Рот Д., Ройтт А. Иммунология. 7 (оригинальное). Москва: Логосфера, 2007–105–568 с.  
  
Meyl D., Brostoff D., Rot D., Roytt A. Immunologiya. 7 (originalnoe). Moskva: Logosfera, 2007–105–568 s.
17. Mauri C., Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30: 221–41.
18. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004 Jan; 4(1):11–22.
19. Coulie P. G., Van den Eynde B. J., van der Bruggen P., Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat.Rev Cancer* 2014; 14:135–46.
20. Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011; 331: 1565–70.
21. Campoli M., Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene.* 2008; 27:5869–85.
22. Taube J. M., Anders R. A., Young G. D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L. et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 127ra37.
23. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12:252–64.
24. Le Mercier I., Chen W., Lines J. L., Day M., Li J., Sergeant P. et al. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 2014; 74:1933–44.
25. DeFranco A., Locksley R. M., Robertson M. Immunity. The immune response in infectious and inflammatory disease. London, 2007, Ch. 12: 208–299.
26. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22; 12(4):252–64.
27. Drake C. G., Jaffee E., Pardoll D. M. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol.* 2006; 90:51–81.
28. Vesely M. D., Kershaw M. H., Schreiber R. D., Smyth M. J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:235–71.
29. Хаитов Р. М. Иммунология 2-е издание, 2013, 528 с.  
  
Haitov R. M. Immunologiya 2-e izdanie, 2013, 528 s.
30. Zhang L., Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+)CD25(+)T cells: multiple pathways on the road. *J. Cell. Physiol.* 2007; 211 (3): 590–597.
31. Horne Z. D., Jack R., Gray Z. T., Siegfried J. M., Wilson D. O. et al. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer. *J Surg Res.* 2011 Nov; 171(1):1–5.
32. Coussens L. M., Zitvogel L., Palucka A. K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: A magic bullet? *Science.* 2013; 339:286–291.



РЯБЧИКОВ Д.А., ВОРОТНИКОВ И.К., ПОРТНОЙ С.М., ЧХИКВАДЗЕ Н.В., ШУШАРИН А.С., РОДИОНОВА М.В., АНУРОВА О.А.  
RYABCHIKOV D.A., VOROTNIKOV I.K., PORTNOY S.M., CHIKHIVADZE N.V., SHUSHARIN A.S., RODIONOVA M.V., ANUROVA O.A.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

# Роль маркера множественной лекарственной резистентности Pgp в прогнозе лекарственной терапии рака молочной железы

## The role of the marker of multidrug resistance Pgp in the prediction of drug therapy of breast cancer

**Цитирование:** RYABCHIKOV D.A., VOROTNIKOV I.K., PORTNOY S.M., CHIKHIVADZE N.V., SHUSHARIN A.S. et al. The role of the marker of multidrug resistance Pgp in the prediction of drug therapy of breast cancer. Malignant Tumours 2016; 2: 15–21.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–15–21

### Резюме

Рак молочной железы занимает лидирующее место среди всех онкологических заболеваний у женщин в мире. Несмотря на большие достижения комплексного лечения, есть категория больных, не чувствительных к лекарственной терапии. Одной из причин отсутствия эффекта лекарственной терапии у больных раком молочной железы может являться множественная лекарственная устойчивость. В статье представлен опыт использования маркера множественной лекарственной резистентности Pgp в качестве предсказательного фактора эффективности предполагаемой химиотерапии.

### Abstract

Breast cancer ranks first among all cancers in women in the world. Despite the great achievements of complex treatment, there is a category of patients is not sensitive to drug therapy. One of the reasons for the lack of effect of drug therapy in patients with breast cancer may be multi-drug resistance. The article presents the experience of the use of the marker of multidrug resistance Pgp, as a predictive factor for the effectiveness of the proposed chemotherapy.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, Pgp, резистентность, лекарственная терапия

### KEY WORDS

breast cancer, Pgp, resistance, drug therapy

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Рябчиков Денис Анатольевич** – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»,  
e-mail: dr.densr@mail.ru

**Воротников Игорь Константинович** – д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением № 5 ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»,  
e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

**Портной Сергей Михайлович** – д.м.н., зав. хирургическим отделением № 8 ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

### CONTACT INFORMATION

**Ryabchikov Denis Anatolievich** – MD, PhD, senior researcher of the surgical Department № 5 of FEDERAL state scientific institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: dr.densr@mail.ru

**Vorotnikov Igor Konstantinovich** – MD, PhD, DSc, Professor, head.surgical Department No. 5 FEDERAL state budgetary institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

**Portnoj Sergej Mihajlovich** – MD, PhD, DSc, head.surgical Department No. 8 FEDERAL state budgetary institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin

**Чхиквадзе Нино Валерьяновна** – к.м.н., врач  
хирургического отделения № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина

**Шушарин Алексей Сергеевич** – ординатор, РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: superrekrut@yandex.ru

**Родионова Мария Валерьевна** – врач-онколог  
хирургического отделения патологии молочных желез ФГБУ, научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

**Анурова Ольга Александровна** – к.м.н., ведущий  
научный сотрудник патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина

**Chkhikvadze Nino Valer'yanovna** – MD, PhD, doctor of the  
surgical Department № 5 RONG N. N. Blokhin

**Shusharin Aleksey Sergeevich** – Intern, RONG N. N. Blokhin,  
e-mail: superrekrut@yandex.ru

**Rodionova Maria Valer'evna** – oncologist surgical Department  
of breast pathology fsbi scientific center for obstetrics, Minekologii  
and Perinatology academician V. I. Kulakov Ministry of health  
Russian Federation, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

**Anurova Olga Aleksandrovna** – MD, PhD, leading researcher  
of the Department of human pathology RONG N. N. Blokhin

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире и составляет примерно 25% (1,7 миллиона) новых случаев злокачественных заболеваний, что составляет 15% (более 0,5 миллионов) смертей от всех видов рака в год [1]. В 2011 году в России диагностировано более 54000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1

на 100 тыс женщин [2, 3]. Одной из причин отсутствия эффекта лекарственной терапии у больных раком молочной железы может являться множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) [4]. В понятие МЛУ входит то, что резистентность клеток развивается одновременно к большому количеству лекарств, разных по своему химическому составу и механизму действия на клетку. Множественная лекарственная устойчивость является одной из основных преград на пути успешного лечения злокачественных опухолей [5, 6]. МЛУ в основном обусловлена особенностями

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии, дифференцировки и уровня Pgp-170

|            |              | Pgp-170              |      |                      |      |              |      |
|------------|--------------|----------------------|------|----------------------|------|--------------|------|
|            |              | положительный (n=29) |      | отрицательный (n=39) |      | всего (n=68) |      |
|            |              | абс.                 | %    | абс.                 | %    | абс.         | %    |
| Стадия     | IIa          | 2                    | 6,9  | 2                    | 5,1  | 4            | 5,9  |
|            | IIb          | 4                    | 13,8 | 4                    | 10,3 | 8            | 11,8 |
|            | IIIa         | 3                    | 10,3 | 5                    | 12,8 | 8            | 11,8 |
|            | IIIb         | 14                   | 48,3 | 24                   | 61,5 | 38           | 55,9 |
|            | IIIc         | 6                    | 20,7 | 4                    | 10,3 | 10           | 14,6 |
| Гистология | протоковый   | 17                   | 58,6 | 31                   | 79,5 | 48           | 70,6 |
|            | дольковый    | 6                    | 20,7 | 2                    | 5,1  | 8            | 11,8 |
|            | смешанный    | 2                    | 6,9  | 2                    | 5,1  | 4            | 5,8  |
|            | редкие формы | 4                    | 13,8 | 4                    | 10,3 | 8            | 11,8 |
| G          | 1 степень    | 2                    | 6,9  | 8                    | 20,5 | 10           | 14,7 |
|            | 2 степень    | 17                   | 58,6 | 23                   | 59,0 | 40           | 58,8 |
|            | 3 степень    | 9                    | 31,0 | 5                    | 12,8 | 14           | 20,6 |
|            | 1–2 степень  | 1                    | 3,5  | 3                    | 7,7  | 4            | 5,9  |

функционирования ABC-транспортёров, которые, по сути, являются помповыми белками, выполняющими удаление цитостатических препаратов из опухолевой клетки [7, 8]. В проанализированной литературе наиболее часто упоминаются белки из этого семейства, ассоциированные с МЛУ: ABCB1 (MDR-1, pgp-170, CD243), ABCC1 (MRP-1), ABCG2 (BCRP) [9, 10]. В нашем клиническом исследовании мы уделили особую роль маркеру МЛУ Pgp-170. Научные исследователи указывают, что Pgp транспортирует большое количество лекарственных препаратов, пептидов и липидов, в конечном итоге влияя на эффективность лечения [11]. Цель исследования: оценка уровня экспрессии Pgp-170 в прогнозировании эффективности лекарственного лечения рака молочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа основана на анализе проспективных данных комплексного обследования и лечения 68 пациенток, страдающих РМЖ, наблюдавшихся и получавших лечение в отделениях Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина.

Среднее время наблюдения за больными составило  $79,3 \pm 53,5$  месяцев (от 3 до 198 месяцев, медиана 86,7 месяцев). Возраст пациенток варьировал от 27 до 77 лет (средний возраст  $51 \pm 9,9$  лет, медиана 53 года). У всех больных проводилась Сог биопсия опухоли до начала лечения. Изучалась морфологическая дифференцировка опухоли, иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu, Ki-67, а также изучался уровень Pgp-170.

У 29 (42,6%) больных была выявлена гиперэкспрессия уровня Pgp, у 39 (57,4%) – экспрессия была не выражена. Данные о распределении больных по характеристикам опухолевого процесса представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы не имели существенных различий по характеристикам опухолевого процесса. Возраст пациенток также не отличался:  $50,7 \pm 9,7$  лет у Pgp-170 – положительных и  $51,2 \pm 10,1$  лет – у Pgp-170 – отрицательных. Всем пациенткам была назначена неоадъювантная химиотерапия в различных режимах, и при достижении положительного клинического эффекта, они были радикально прооперированы.

Предоперационную (неоадъювантную) химиотерапию проводили всем 68 (100%) больным: 59 (86,8%) пациенткам – ХТ, 3 (10,3%) – ХТ+ЛТ.

Предоперационная химиотерапия проводилась по общепринятым современным схемам системной лекарственной химиотерапии (АС, CAF, FAC, АТ, ХАС). Количество курсов проводимой химиотерапии варьировало от 4 до 8 по необходимости с учетом клинической ситуации.



Рис. 1. Распределение больных в зависимости от проводимой лекарственной терапии

Распределение больных в зависимости от вариантов проводимой химиотерапии наглядно иллюстрирует рисунок 1.

Из рисунка 1 видно, что наибольшее количество наблюдаемых пациентов – 45 (66,1%) получали схему FAC. Схемы АТ – 9 (13,2%), FAC+таксотер – 5 (7,4%), CAF – 5 (7,4%) и таксаны 4 (5,9%) получало меньшее количество больных. Предоперационную лучевую терапию получали 3 (10,3%) пациентки. Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии проводилось в 62 (91,2%) случаях, радикальная резекция была произведена 6 (8,8%) больным. Клиническая эффективность химиотерапии оценивалась с использованием данных ультразвуковой томографии по критериям ВОЗ:

- Полный эффект – исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель, отсутствие признаков опухолевого поражения молочной железы:
  - полная регрессия узловых образований и регионарных лимфоузлов,
  - исчезновение инфильтрации и отека ткани молочной железы,
  - исчезновение гиперемии кожи.
- Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов. Полное исчезновение гиперемии кожи, значительное уменьшение отека и инфильтрации тканей молочной железы.
- Стабилизация (без изменений), уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение измеряемых образований более чем на 25%, усиление отека более чем на 25%, увеличение инфильтрации тканей молочной железы, появление новых признаков болезни.

Морфологическая эффективность (лечебный патоморфоз) оценивался по классификации Г.А. Лавниковой

Таблица 2. молекулярные подтипы опухоли и уровень экспрессии Pgp-170

|        |                             | Pgp-170              |      |                      |      |              |      |
|--------|-----------------------------|----------------------|------|----------------------|------|--------------|------|
|        |                             | положительный (n=29) |      | отрицательный (n=39) |      | всего (n=68) |      |
|        |                             | абс.                 | %    | абс.                 | %    | абс.         | %    |
| Подтип | Люминальный А               | 14                   | 48,3 | 12                   | 30,8 | 26           | 38,2 |
|        | Люминальный В her-          | 4                    | 13,8 | 7                    | 17,9 | 11           | 16,2 |
|        | Люминальный В her+          | 2                    | 6,9  | 2                    | 5,1  | 4            | 5,9  |
|        | Erb-B2 сверхэкспрессирующий | 2                    | 6,9  | 3                    | 7,7  | 5            | 7,3  |
|        | Базальноподобный рак        | 7                    | 24,1 | 15                   | 38,5 | 22           | 32,4 |

Таблица 3. Уровень Pgp-170 в зависимости от клинической эффективности химиотерапии и клинического патоморфоза

|                           |                     | Pgp-170              |      |                      |       |              |      |
|---------------------------|---------------------|----------------------|------|----------------------|-------|--------------|------|
|                           |                     | положительный (n=29) |      | отрицательный (n=39) |       | всего (n=68) |      |
|                           |                     | абс.                 | %    | абс.                 | %     | абс.         | %    |
| Клиническая эффективность | Полная регрессия    | 1                    | 3,5  | 6                    | 15,4  | 7            | 10,3 |
|                           | Частичная регрессия | 12                   | 41,4 | 25                   | 64,1  | 37           | 54,4 |
|                           | Стабилизация        | 13                   | 44,8 | 8                    | 20,5* | 21           | 30,9 |
|                           | Прогрессирование    | 3                    | 10,3 | -                    | -     | 3            | 4,4  |
| Выраженный патоморфоз     | есть                | 3                    | 10,3 | 16                   | 41,0* | 19           | 27,9 |
|                           | нет                 | 26                   | 89,7 | 23                   | 59,0* | 49           | 72,1 |

\* достоверные различия между группами, p<0,05

Таблица 4. Уровень Pgp-170 в зависимости от клинической эффективности химиотерапии и выживаемости

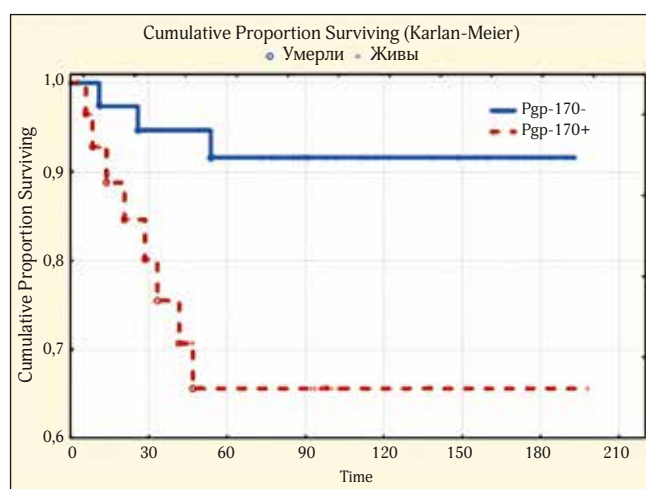
| Pgp-170   | Число больных | Прогрессирование | Без прогрессирования | Умерли    | Живы       |
|-----------|---------------|------------------|----------------------|-----------|------------|
| Pgp-170 - | 39            | 10(25,6%)        | 29(74,4%)            | 3(7,7%)   | 36(92,3%)  |
| Pgp-170 + | 29            | 9(31,0%)         | 20(69,0%)            | 8(27,6%)* | 21(72,4%)* |

\* достоверные различия между группами, p=0,031

Таблица 5. Общая выживаемость (%±δ) больных в зависимости от уровня Pgp-170

| Срок/Медиана | Pgp-170-<br>39 | Pgp-170+<br>29 | Всего<br>68   |
|--------------|----------------|----------------|---------------|
| 1-летняя     | 97,4±2,6       | 92,8±4,9       | 95,4±2,6      |
| 3-летняя     | 94,7±3,7       | 75,4±8,8       | 87,1±4,3      |
| 5-летняя     | 91,6±4,7       | 65,6±10,0      | 81,4±5,1      |
| 10-летняя    | 91,6±4,7       | 65,6±10,0      | 81,4±5,1      |
| Медиана      | Не достигнута  | Не достигнута* | Не достигнута |





Общая выживаемость,  $p=0,012$

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от уровня Pgp-170

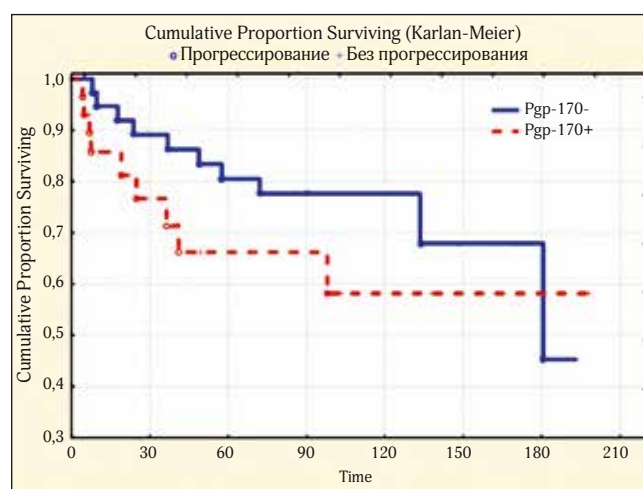


Рис. 3. Выживаемость с/без признаков прогрессирования в зависимости от уровня Pgp-170

(1976), автор выделяет 4 степени патоморфоза. I – структура опухоли сохранена, выявляется полиморфизм и дистрофия части клеток; II – очаговое изменение паренхимы опухоли; III- структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза, а также круглоклеточной инфильтрации; IV – полное исчезновение клеток паренхимы опухоли [12].

Адъювантную терапию проводили 50 (73,5%) пациенткам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные были разделены согласно молекулярно-генетической классификации на подтипы. В таблице 2 представлены молекулярные фенотипы опухоли в зависимости от уровня экспрессии Pgp-170.

Как видно из представленной таблицы 2 наибольшее количество больных относится к люминальным подтипам рака молочной железы. Уровень экспрессии Pgp в разных молекулярных подтипах не имел достоверной разницы.

В нашем исследовании уровень Pgp-170 значимо коррелировал с клинической эффективностью лечения ( $r=0,39$ ), возможностью достижения выраженного патоморфоза ( $r=-0,34$ ), смертностью ( $r=0,27$ ), что представлено в таблице 3.

Как видно из представленных таблиц 3 и 4, у группы больных с высоким уровнем экспрессии Pgp-170 выраженный эффект встречался реже, чем в группе больных с низким уровнем экспрессии Pgp-170, разница носит статистически достоверный характер. Из таблицы 4 видно, что при низкой

экспрессии Pgp-170 выживаемость больных выше ( $p=0,031$ ). Таким образом, по уровню Pgp-170 можно прогнозировать эффективность лечения.

На рисунке 2 представлена общая выживаемость в зависимости от уровня Pgp-170.

Как видно из представленных данных рисунка 1 и таблицы 5, общая выживаемость была выше в группе с отрицательными значениями уровня Pgp-170, разница носит статистически значимый характер. Выживаемость без признаков прогрессирования,  $p=0,21$  – не значима, что видно из рисунка 3 и таблицы 6.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы существенно расширились представления об особенностях биологии рака молочной железы, идентифицирован ряд характерных генетических изменений. Исследуются некоторые биологические показатели, которые могут иметь определенное прогностическое значение, изучаются возможные маркеры лекарственной чувствительности злокачественных новообразований [13]. Как показали исследования Dyszlewski M. и др., химиорезистентность ассоциируется с повышенной экспрессией АТФ-зависимого трансмембранного протеина (Р-гликопротеина Pgp-170), регулирующего клеточную проницаемость и, таким образом, выполняющего функцию удаления многих химиотерапевтических агентов из опухолевой клетки [14]. Аналогичные нашим результаты были получены Ciarmiello A. и др., они проводили неoadъювантную ХТ 39 больным РМЖ III стадии. У 17

Таблица 6. Выживаемость без признаков прогрессирования (%± ) больных

| Срок/Медиана | Pgp-170-<br>39 | Pgp-170+<br>29 | Всего<br>68 |
|--------------|----------------|----------------|-------------|
| 1-летняя     | 94,6±3,7       | 85,8±6,6       | 90,8±3,6    |
| 3-летняя     | 89,1±5,2       | 76,5±8,6       | 83,9±4,7    |
| 5-летняя     | 80,5±6,6       | 66,3±10,0      | 74,5±5,7    |
| 10-летняя    | 77,6±7,0       | 58,0±11,7      | 69,4±6,4    |
| Медиана      | 170,8 мес      | Не достигнута  | 171,2 мес   |

\* достоверные различия между группами,  $p=0,012$

из них отмечалась высокая экспрессия Pgp, частота макроскопически видимой остаточной опухоли составила 88%. Среди 22 больных с низкой экспрессией макроскопически видимая остаточная опухоль наблюдалась только в 36%,  $p<0.01$  [15]. В исследовании Chintamani, Jai Parakash Singh и др. показана взаимосвязь между экспрессией Pgp и клиническим ответом опухоли на предоперационную химиотерапию. Авторы получили корреляцию между экспрессией Pgp и клиническим эффектом: высокая экспрессия Pgp-170 была связана с плохим клиническим эффектом, тогда как ее отсутствие ассоциировалось с хорошим эффектом ( $p<0,05$ ) [16]. Аналогичные данные были получены нами у группы больных с высоким уровнем экспрессии Pgp-170, выраженный эффект (полный эффект + частичный) встречался реже, чем в группе больных с низким уровнем экспрессии Pgp-170, что составило 13 случаев против 31, соответственно ( $p<0,05$ ). Такая же корреляция была получена нами при сопоставлении данных клинического патоморфоза и уровня Pgp-170. Возможность достижения выражено-

го патоморфоза при низком уровне Pgp-170 ( $r=-0,34$ ). Мы также получили статистически достоверную разницу между выживаемостью больных и уровнем экспрессии Pgp, что сопоставимо с данными анализируемой нами литературы. Анализируя вышесказанное, хочется отметить, что понимание механизмов лекарственной устойчивости, у каждого конкретного пациента, необходимо для персонализации терапии и снижения осложнений от неэффективных препаратов.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, использование маркера множественной лекарственной устойчивости Pgp-170 в комплексе с традиционными иммуногистохимическими показателями является хорошим предсказательным фактором эффективности предполагаемой химиотерапии и может применяться для более точного выбора альтернативных вариантов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Visvander J.E., Lindeman G. J. Cell Stem Cell. 2012; 10(5): 717–728.
2. Аксель Е. М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология. 2006; 1: 9–15.  
Axel E. M. Malignant tumors of the breast: State of cancer care, morbidity and mortality. Mammalogy. 2006; 1: 9–15.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.: Издательская группа РОНЦ. 2014: 46.
4. Davydov M. I., Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2012. M.: Publishing group, cancer research center. 2014: 46.
5. Calcagno A. M., Salcido C. D., Gillet J. P. et al. Prolonged Drug Selection of Breast Cancer Cells and Enrichment of Cancer Stem Cell Characteristics. J Natl Cancer Inst 2010;102(21):1637–52.
6. Saxena M., Stephens M. A., Pathak H., Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. Cell Death Dif 2011;2:179.

6. Ставровская А. А., Генс Г. П. Некоторые новые аспекты исследований множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Успехи молекулярной онкологии. 2014; 1: 5–11.  
  
Stavrovskaya A. A., gens G. P. Some new aspects of studies of multidrug resistance of tumor cells. The successes of molecular Oncology. 2014; 1: 5–11.
7. Ставровская А. А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Биохимия. 2000; 65(1): 112–26.  
  
Stavrovskaya A. A., Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry. 2000; 65(1): 112–26.
8. М. А. Барышникова, Д. А. Афанасьева, И. В. Уласов, А. Ю. Барышников. Механизмы лекарственной устойчивости меланомы. Российский биотерапевтический журнал. 2015; 2(14): 17–23.  
  
Baryshnikova M. A., Afanasyev D. A., Ulasov I. V., Baryshnikov A. Y. Mechanisms of drug resistance of melanoma. The Russian biotherapeutic journal. 2015; 2(14): 17–23.
9. Ставровская А. А., Стромская Т. П. Транспортные белки семейства ABC и множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток. Биохимия. 2008; 73(5): 735–50.  
  
Stavrovskaya A. A., Stromskaya T. P. Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry. 2008; 73(5): 735–50.
10. Glavinas H., Krajcsi P., Cserepes J., Sarkadi B. The Role of ABC Transporters in Drug Resistance, Metabolism, and Toxicity. Current Drug Delivery. 2004; 1(1): 1–16.
11. Ambudkar S. V., Dey S., Hrycyna C. A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M. M. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39:361–98.
12. Лавникова Г. А., Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестник АМН СССР. 1976; 6:13–19.  
  
Lavnikova G. A. Some regularities of radiation pathomorphism of tumors and their practical use. Vestnik of the USSR AMS. 1976; 6:13–19.
13. Federici C., Petrucci F., Caimi S. et al. Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin. PLoS ONE. 2014; 9(2): 881–93.
14. Dyszlewski M., Blake H. M., Dahlheimer J. L., Pica C. M., Piwnicka-Worms D. Characterization of a novel 99mTc-carbonyl complex as a functional probe of MDR1 P-glycoprotein transport activity. Mol Imaging. 2002; 1(1):24–35.
15. Ciarmiello A., Del Vecchio S., Silvestro P., Potena M. I., Carriero M. V., Thomas R., Botti G., D'Aiuto G., Salvatore M. Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(5):1677–83.
16. Chintamani A., Jai Parakash Singh, Mahesh K Mittal, Sunita Saxena, Anju Bansal, Ashima Bhatia and Pranjal Kulshreshtha. World Journal of Surgical Oncology. 2005; 3(3):61.

ТИТОВ К.С., ОГАНЕСЯН А.П., РОТИН Д.Л., РЯБЧИКОВ Д.А., ЛЕПКОВА Н.В.  
TITOV K.S., OGANESYAN A.P., ROTIN D.L., RYABCHIKOV D.A., LEPKOVA N.V.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

# Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии

The tumor stem cells in breast cancer.

The role in pathogenesis and approaches to therapy

**Цитирование:** TITOV K.S., OGANESYAN A.P., ROTIN D.L., RYABCHIKOV D.A., LEPKOVA N.V. The tumor stem cells in breast cancer. The role in pathogenesis and approaches to therapy. Malignant Tumours 2016; 2: 22–27.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–22–27

### Резюме

Рак молочной железы занимает лидирующее место среди всех онкологических заболеваний у женщин в мире, в т.ч. и в России. Несмотря на большие достижения в комплексном лечении, к сожалению, отдаленные метастазы рака молочной железы могут развиваться у больных на ранних стадиях заболевания. Данный феномен может быть объяснен новой теорией опухолевых стволовых клеток, способных в течение неограниченного периода времени делиться и поддерживать дальнейшее развитие первичной опухоли. В настоящем обзоре представлены концепция опухолевых стволовых клеток, их клиническое и прогностическое значение в патогенезе рака молочной железы, влияние на развитие резистентности к цитостатическим препаратам, а также перспективы новых и эффективных стратегий и подходов к системной противоопухолевой терапии рака молочной железы.

### Abstract

The breast cancer takes the leading position among all women cancers in the world and the Russian Federation. Despite great advances in treatment, unfortunately, distant metastasis of breast cancer may develop in patients at early stages of disease. This phenomenon can be explained by the new theory of tumor stem cells, capable of an unlimited period of time to share and support the development of a primary tumor. This review presents the concept of tumor stem cells, their clinical and prognostic significance in the breast cancer pathogenesis, the impact on the development of resistance to cytotoxic drugs and prospects for new and effective strategies and approaches to systemic anticancer therapy for breast cancer.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

опухолевые стволовые клетки, рак молочной железы, сигнальный путь Notch, CD44+/CD24 low фенотип, резистентность к химиотерапии

### KEY WORDS

tumor stem cells, breast cancer, Notch signaling pathway, CD44+/CD24 low phenotype, chemotherapy resistance

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Титов Константин Сергеевич** – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: ks-titov@mail.ru

### CONTACT INFORMATION

**Titov Konstantin Sergeevich** – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Оганесян Ани Погосовна** – студентка 6 курса лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: ani101192@mail.ru

**Ротин Даниил Леонидович** – д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: d.rotin@mknc.ru

**Рябчиков Денис Анатольевич** – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, e-mail: dr.denisr@mail.ru

**Лепкова Наталья Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: eczema70@mail.ru

**Oganesyana Ani Pogosovna** – student of the Russian National Medical University, e-mail: ani101192@mail.ru

**Rotin Daniil Leonidovich** – MD, RhD, DSc, head of the Patomorphologic Department in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: d.rotin@mknc.ru

**Ryabchikov Denis Anatolevich** – MD, RhD, assistant professor Oncosurgery Department tumors of breast N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, e-mail: dr.denisr@mail.ru

**Lepkova Natalia Vasilevna** – MD, RhD, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: eczema70@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований среди женщин во всем мире, что составляет 25% (1,7 миллиона) новых случаев заболевания и 15% (более 0,5 миллионов) смертей от всех видов рака в год [1]. За последние десятилетия, несмотря на прогресс в лечении РМЖ с помощью комбинированного метода с учетом морфологических и молекулярных особенностей опухоли, отдаленные метастазы могут развиваться у 30–90% пациентов с первичным РМЖ, в том числе – на ранних стадиях. Данный феномен может объясняться так называемой «теорией опухолевых стволовых клеток (ОСК)» [2]. Концепция ОСК берет начало в 1990 году и основывается на положении, что нормальная стволовая клетка подвергается дифференцировке в другие более специализированные клетки. Модель ОСК постулирует иерархическую организацию клеток опухоли, в которой только небольшая популяция клеток, а именно «опухолевые стволовые клетки» – ответственна за поддержание онкогенеза и обеспечивает гетерогенность опухоли. ОСК также обладают свойствами нормальных стволовых клеток – самообновление и дифференцировка [3]. Аналогично нормальным стволовым клеткам, ОСК проявляют способность к неограниченному самообновлению и дифференцировке по многим направлениям, обладают резистентностью к химиотерапии. ОСК экспрессируют специфический набор иммуногистохимических маркеров, которые позволяют выделять их из массы других клеток. Также ОСК селективно поддерживают способность к он-

когенезу и росту гетерогенной опухоли, содержащей некую необходимую массу дифференцированных клеток злокачественной опухоли. В число возможных причин повышенной устойчивости ОСК к химиопрепаратам входят селективная экспрессия некоторых членов семейства транспортеров множественной лекарственной устойчивости, повышенная экспрессия антиапоптотических молекул, повышенная способность к регенерации ДНК, активация характерных для стволовых клеток сигналов выживания, в частности Notch, Hedgehog (Hh), Wnt и др. [4]. Признано, что у нормальных стволовых клеток существуют так называемые ниши – физиологическое микроокружение, состоящее из специализированных клеток, которые участвуют в регуляции функционирования стволовых клеток через обмен различного рода сигналами. Данное микроокружение предотвращает истощение стволовых клеток, одновременно защищая организм хозяина от их избыточной пролиферации. Предполагается, что не только стромальная ниша действует на клетки рака, но и напротив: опухолевые клетки, в том числе и ОСК, способны влиять на строму, используя ее для своего развития, в частности для создания ниши в местах будущего метастазирования [5].

## РОЛЬ ОСК В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОСК молочной железы (ОСК-М) несут фенотип CD44+/CD24 low и имеют гиперэкспрессию альдегид-дегидрогеназы 1-го типа (ALDH1) – фермента детоксикации, кото-



рый регулирует окисление внутриклеточных альдегидов и играет важную роль в дифференцировке стволовых клеток [6]. Высокая экспрессия ALDH1 коррелирует с более агрессивными подтипами РМЖ [7]. В работах разных авторов было показано, что более высокая экспрессия ALDH1 также связана с резистентностью к химиотерапии и низкой выживаемостью [8].

Важным звеном патогенеза РМЖ, а также причиной возникновения резистентности к системной терапии и увеличению числа ОСК-М в процессе лечения, являются сигнальные пути, такие как Notch, Hedgehog и Wnt [9].

Наиболее важную роль в канцерогенезе РМЖ играет консервативный внутриклеточный сигнальный путь Notch, который активируется при взаимодействии трансмембранного лиганда семейства Jagged (Jagged 1 и 2) и семейства Delta (Delta-like 1, 3 и 4) с Notch рецепторами (Notch 1 и 4) [10]. Далее он активируется протеолитическим расщеплением внутриклеточного домена, который мигрирует в ядро и, образуя комплекс с ДНК, выполняет функцию транскрипционного фактора и участвует в экспрессии генов *Hes1* и *Hes5*, а также *Hey1* и *Hey2* [11]. Основные пути регуляции апоптоза, усиления пролиферации, эпителиально-мезенхимальной трансформации и ослабления дифференцировки обеспечиваются за счет сигнального пути Notch. Эпителиальные клетки соединены между собой различными видами межклеточных связей. Первым шагом в развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) является разрыв этих связей. После этого клетки начинают приобретать характеристики мезенхимальных клеток, в результате чего происходит изменение их подвижности с последующим движением в более удаленные места, что способствует облегчению процесса метастазирования и развития новых опухолей [12].

Развитие резистентности к химиотерапии при РМЖ также сопряжено с явлением ЭМТ. Главным событием, индуцирующим ЭМТ, является ослабление межклеточных адгезионных контактов за счет мембранных молекул – кадгеринов, окклюдина, клаудина и десмоплакина [13]. Утрата клетками эпителиальных черт в ходе ЭМТ может быть рассмотрена как вариант их дедифференцировки, при этом приобретение опухолевой клеткой фенотипа ОСК также является частичной дедифференцировкой.

Таким образом, предполагают, что усиление процессов ЭМТ трансформированными эпителиальными клетками может приводить к увеличению доли ОСК в злокачественных опухолях.

Основополагающим событием в процессе развития ЭМТ является утрата центральной молекулы межклеточных адгезионных контактов – Е-кадгерина.

Потеря или снижение уровня экспрессии Е-кадгерина приводит к увеличению инвазивности опухолевой ткани. Это наблюдается во многих эпителиальных опухолях, вклю-

чая большинство случаев и вариантов РМЖ. Сниженная экспрессия Е-кадгерина практически всегда выявляется (>90%) при дольковом РМЖ [14]. Пациенты с пониженной экспрессией Е-кадгерина в опухоли РМЖ имеют более низкие значения общей выживаемости [15]. Кроме того, это может служить еще одним прогностическим маркером при тройном негативном раке [16].

Исследования показали, что при подавлении экспрессии Е-кадгерина в клетках линии РМЖ количество ОСК-М увеличивалось [17].

Таким образом, можно заключить, что сохранение экспрессии Е-кадгерина препятствует прохождению трансформированными эпителиальными клетками ЭМТ, следовательно, приобретению черт ОСК. Предотвращение утраты эпителиальной дифференцировки и, в частности, Е-кадгерина представляется перспективным подходом к разработке новых методов борьбы с РМЖ.

## ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСК ПРИ РМЖ

Впервые в 2003 году был идентифицирован и выделен фенотип CD44+/CD24 low [18]. CD44 представляет собой клеточный поверхностный гликопротеид, являющийся рецептором для гиалуронана (ГА) – главного компонента внеклеточного матрикса. В результате связывания ГА, CD44 активирует много рецепторных тирозинкиназ, включая EGFR и ERBB2. CD44 также играет важную роль в инвазии множества опухолевых клеток, включая клетки молочной железы, а также в процессах пролиферации и ангиогенеза [19]. Другой поверхностный гликопротеид CD24 экспрессируется на низком уровне, увеличивая способность опухоли к росту и метастазированию [20].

Другой недавно признанный маркер, альдегид-дегидрогеназа 1-го типа (ALDH1), состоит из семейства цитозольных ферментов, участвующих в окислении внутриклеточных альдегидов, и играющий важную роль в дифференцировке стволовой клетки. Высокая экспрессия ALDH1 коррелирует с более агрессивными подтипами РМЖ [21].

Совсем недавно было описано определение маркеров, включающих снижение активности протеосомы 26S,  $\alpha 6$  и  $\beta 1$ -интегринов [22].

Кроме того, ОСК-М могут быть выделены путем формирования сферических кластеров (mammospheres) в суспензионных культурах в результате их способности к самообновлению [23]. Необходимо также отметить, что они могут быть определены так называемыми клетками «боковой популяции», которые обладают способностью выкачивать флуоресцентный краситель H333342 через ABCG2 – трансмембранный транспортер, который гиперэкспрессирован в ОСК-М [24].

Успешное изолирование ОСК-М привело к исследованию их потенциального ответа на химиотерапевтические препараты, обычно используемые у пациентов. Несколько доклинических исследований свидетельствуют, что ОСК относительно устойчивы к противоопухолевым препаратам. Большинство из этих исследований были выполнены *in vitro* в изолированных клетках РМЖ или единичной клеточной взвеси, установленной при биопсии РМЖ или *in vivo* на моделях опухолей молочной железы. Несколько исследований, проведенных на моделях РМЖ, продемонстрировали поддержание жизнедеятельности или значительное увеличение CD44+/CD24 low клеток после проведения химиотерапии. Одно исследование продемонстрировало, что через одну неделю после введения паклитаксела/эпирубина в мышинные клетки РМЖ подавляющее большинство клеток, сохранивших жизнеспособность, экспрессировали фенотип ОСК-М (CD44+/CD24 low) [25].

В связи с тем, что комбинация паклитаксела/эпирубина наиболее часто используется в качестве первой линии лечения РМЖ, поддержание жизнеспособности ОСК, которые затем могут продолжать генерировать больше опухолевых клеток, может быть причиной рецидивов после лечения данными препаратами [26].

По данным некоторых исследований, после проведения иммуногистохимического анализа наличия маркеров CD44+/CD24 низкий в образцах опухоли, взятых у больных РМЖ, выявлена корреляционная связь между высоким содержанием в первичной опухоли субпопуляции клеток CD44+/CD24 low и наличием отдаленных метастазов РМЖ, особенно в костях [27]. В исследовании F. Yu et al. выявлено, что метастазы в плевре у больных, ранее получавших химиотерапию, содержали большое количество CD44+/CD24 low клеток, что, скорее всего, обусловлено резистентностью стволовых клеток к цитостатическим препаратам, которые и стали причиной метастатического поражения плевры этих пациенток [28].

Последние данные показывают, что ОСК действуют как субпопуляция резистентных клеток, которые выживают на фоне химиотерапии и восстанавливают гетерогенную популяцию опухолевых клеток. Несколько версий могут объяснить химиорезистентность. Во-первых, стволовые клетки являются неактивно-делящимися; они медленно пролиферируют в фазе G0 клеточного цикла и, следовательно, нечувствительны к химиотерапевтическим препаратам, работающим в активных фазах клеточного цикла. Кроме того, способствующим фактором может быть устойчивость к апоптозу из-за повышенной экспрессии антиапоптотических белков, таких как Bcl-1–2. К тому же ОСК экспрессируют высокие уровни multifunctional efflux pumps с АТФ-связывающей кассеты семейства генов, которые, как известно, играют

важную роль при множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В частности, они экспрессируют транспортеры, кодирующие гены ABCG2 и ABCB1, которые составляют основу генов множественной лекарственной устойчивости [29]. Также необходимо отметить, что фермент ALDH1, который является молекулярным маркером ОСК-М, способен метаболизировать химиотерапевтические препараты, такие как циклофосфамид, который широко используется в первой линии терапии РМЖ [30]. В исследовании P. Matcato et al. определено прогностическое значение концентрации фермента ALDH1 в клетках РМЖ. Высокое содержание изоформы А3 этого фермента ассоциируется с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных РМЖ [31].

Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии корреляционной связи между количеством стволовых клеток РМЖ в первичной опухоли и прогнозом течения заболевания. Эта закономерность позволяет предположить, что ОСК-М играют ключевую роль в патогенезе данного заболевания и требуют разработки новых методов лечения, направленных на девитализацию ОСК-М путем воздействия на мембранные маркеры и сигнальные молекулы, прерывания сигнальных внутриклеточных путей и изменения состава и функций микроокружения.

## ПОДХОДЫ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА ОСК

Предшествующие исследования показали, что ОСК-М составляют небольшую популяцию клеток в опухоли РМЖ, которые являются одновременно и устойчивыми к химиотерапии, и источником роста опухоли. Теоретически, если эти клетки были бы удалены, то остальные клетки не смогли бы обеспечивать новый рост опухоли. Эта концепция привела к разработке различных потенциальных препаратов, в основном ориентированных на молекулярные пути обновления и регуляции ОСК, которые в соответствии с гипотезой ОСК вызывают неуправляемое образование опухоли. Первой концепцией является воздействие на поверхностные маркеры ОСК. Примером такого подхода может быть воздействие на CD44+ с помощью специфического антитела P245, что приводит к блокированию роста ксенотрансплантатов РМЖ человека [32]. Аналогично, направленный на ALDH1 маркер ОСК с помощью специфических CD8+ Т-клеток удаляет число ОСК и блокирует рост и метастазирование в ксенотрансплантате иммунодефицитных мышей [33].

Выше сказанное свидетельствует о том, что сочетание химиотерапевтических препаратов либо со специфическими антителами или с Т-клеточной направленной иммунотерапией, которая избирательно воздействует на поверх-

ностные маркеры ОСК, может иметь потенциальное преимущество.

Notch-сигнальный путь является одной из наиболее привлекательных потенциальных терапевтических мишеней, в результате его функционального значения, а также из-за абберантной экспрессии внутриклеточного домена Notch и при внутрипротоковом РМЖ *in situ*, и при инвазивном внутрипротоковом РМЖ [34]. Notch-рецепторы 1 и 4 связываются со специфическими лигандами, которые вызывают их расщепление ферментом  $\gamma$ -секретазой, что приводит к активации генов, участвующих в клеточной пролиферации [35]. Ранее леченые культуры маммосфер, выделенные от образцов РМЖ *in situ* с помощью ингибитора Notch  $\gamma$ -секретазы или Notch-4 нейтрализующего антитела, показали снижение активности маммосфер [36]. Эти данные позволяют предположить, что Notch-ингибиторы могут быть использованы в качестве химиопрофилактики при РМЖ *in situ* в целях снижения прогрессирования заболевания. В исследовании H. Hirsch et al. (2009) установлено, что метформин избирательно уменьшает количество CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>low</sup> клеток в мышинных ксенотрансплантатах РМЖ, а в ком-

бинации с антрациклинами приводит к более значительной потере массы опухоли по сравнению с применением каждого из препаратов в режиме монотерапии и предотвращает развитие рецидивов [37]. Противоопухолевый эффект метформина обоснован возможностью препарата активировать аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу. Также в недавних исследованиях было показано, что противовоспалительный препарат антагонист IL-8, CXCR2 – репертаксин, обладает способностью блокировать генерированные микроокружением сигналы и вызывать апоптоз ОСК-М в мышинных ксенотрансплантатах [38].

В заключении хотелось бы отметить, что представленный анализ научных исследований по данным литературы указывает на перспективность дальнейшего изучения роли опухолевых стволовых клеток при раке молочной железы для лучшего понимания механизмов патогенеза, опухолевой прогрессии, агрессивности течения и развития лекарственной резистентности к цитостатикам, а также на основании этого разработки новых стратегий лекарственной терапии больных с одной из самых часто встречаемой злокачественной опухолью у женщин во всем мире.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Visvander J. E., Lindeman G. J. // *Cell Stem Cell*. 2012. V.10. N5. P. 717–728.
2. Luo Y., Zhou X., Yakisich J. S. // *Onco Targets Ther*. 2014. V. 7. P. 1129–1134.
3. Plaks V., Kong N., Werb Z. // *Cell Stem Cell*. 2015. V. 16. № 3. P. 225–238.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J., Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin* 2015;65:87–108.
5. Li X., Lewis M. T., Huang J. et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):672–9.
6. Lee H. E., Kim J. H., Kim Y. J. et al. An increase in cancer stem cell population after primary systemic therapy is a poor prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1730–8.
7. Morimoto K., Kim S. J., Tanei T. et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci* 2009;100:1062–8.
8. Tanei T., Morimoto K., Shimazu K. et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res* 2009; 15:4234–41.
9. Peitzsch C, Kurth I, Kunz-Schughart L, Baumann M, Dubrovskaya A. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance. *Radiother Oncol* 2013;108:378–387.
10. Schwanbeck R., Martini S., Bernoth K. et al. // The Notch signaling pathway: Molecular basis of cell content dependency // 2011. 90 (6–7). P. 572–81.
11. Eiken H. M., Adams R. M. // Dynamics of endothelial cell behavior in sprouting angiogenesis // *Curr Opin cell Biol*.– 2010.– 22(5). P. 617–25.
12. Louvi A., Artavanis-Tsakonas S. // Notch and disease: a growing field. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23(4): 473–80.
13. Zhai B, Yan HX, Liu SQ, et al. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol* 2008;14:5665–73.

14. Deus Moura R, Wludarski SC, Carvalho FM, et al. Immunohistochemistry applied to the differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21:1–12.
15. Dabbs DJ, Schnitt SJ, Geyer FC, et al. Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2013;37: e1–e11.
16. Tang D, Xu S, Zhang Q, et al. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 2012;29:526–33.
17. Gupta P. B., Onder T. T., Jiang G. et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening // *Cell.*— 2009.— 138.— P. 645–59.
18. Perrone G, Gaeta LM, Zagami M, Nasorri F, Coppola R, Borzomati D, et al. In situ identification of CD44+/CD24– cancer cells in primary human breast carcinomas. *PLoS One* 2012;7: e43110.
19. Götte M, Yip GW. Heparanase, hyaluronan, and CD44 in cancers: a breast carcinoma perspective. *Cancer Res* 2006;66:10233–10237.
20. Schabath H, Runz S, Joumaa S, Altevogt P. CD24 affects CXCR4 function in pre-B lymphocytes and breast carcinoma cells. *J Cell Sci* 2006;119(Pt 2):314–325.
21. Balicki D. Moving forward in human mammary stem cell biology and breast cancer prognostication using ALDH1. *Cell Stem Cell* 2007;1:485–487.
22. Shackleton M., Vaillanl F., Simpson K. J. et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell // *Nature*. 2006. Vol. 439. P. 84–88.
23. Ponti D., Costa A., Zaffaroni N. et al. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties // *Cancer Res*. 2005. Vol. 65. P. 5506–5511.
24. Patrawala L., Calhoun T., Schneider-Broussard R et al. Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2+ and ABCG2– cancer cells are similarly tumorigenic // *Cancer Res*. 2005. Vol. 65. P. 6207–6219.
25. Li H. Z., Yi T. B., Wu Z. Y. Suspension culture combined with chemotherapeutic agents for sorting of breast cancer stem cells // *BMC Cancer*. 2008. Vol. 8. P. 135.
26. Creighton C. J., Li X., Landis M. et al. Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 13820–13825.
27. Abraham B. K., Fritz P., McClellan M. et al. Prevalence of CD44+/CD24–/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res* 2005;11(3): 1154–9.
28. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007;131(6):1109–23.
29. Dean M., Fojo T., Bates S. Tumour stem cells and drug resistance // *Nat. Rev. Cancer*. 2005. Vol. 5. P. 275–284.
20. Smalley M. J., Clarke R. B. The mammary gland «side population»: A putative stem/progenitor cell marker? // *J Mammary Gland. Biol. Neoplasia*. 2005. Vol. 10. P. 37–47.
31. Marcato P., Dean C. A., Pan D. et al. Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells* 2011;29(1):32–45.
32. Marangoni E., Lecomte N., Durand L. et al. CD44 targeting reduces tumour growth and prevents post-chemotherapy relapse of human breast cancers xenografts // *Br. J. Cancer*. 2009. Vol. 100. P. 918–922.
33. Visus C., Wang Y., Lozano-Leon A. et al. Targeting ALDHbright human carcinoma-initiating cells with ALDH1A1-specific CD8+ T Cells // *Clin. Cancer Res*. 2011. Vol. 17. P. 6174–6184.
34. Stylianou S., Clarke R. B., Brennan K. Aberrant activation of notch signaling in human breast cancer // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66. P. 1517–1525.
35. Sjolund J., Manetopoulos C., Stockhausen M. T., Axelson H. The Notch pathway in cancer: Differentiation gone awry // *Eur. J. Cancer*. 2005. Vol. 41. P. 2620–2629.
36. Farnie G., Clarke R. B., Spence K. et al. Novel cell culture technique for primary ductal carcinoma in situ: Role of Notch and epidermal growth factor receptor signaling pathways // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 616–627.
37. Hirsch H. A., Iliopoulos D., Tsihchlis P. N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69(19): 7507–11.
38. Ginestier C., Liu S., Diebel M. E. et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest* 2010;120(2): 485–97.



БРЕДЕР В. В., ПАТЮТКО Ю. И., ПЕРЕГУДОВА М. В., КОСЫРЕВ В. Ю.,  
КУДАШКИН Н. Е., РОМАНОВА К. А., ЛАКТИОНОВ К. К.  
BREDER V. V., PATIUTKO Y. I., PEREGUDOVA M. V., KOSIREV V. Y.,  
KUDASHKIN N. E., ROMANOVA K. A., LAKTIONOV K. K.

## Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина

Comparative analysis of the modern staging systems  
of hepatocellular carcinoma – TNM/AJCC, CUPI, CLIP and  
BCLC from everyday clinical practice in Russia.  
The experience of Russian Oncological Scientific Center  
n.a. N. N. Blokhin

**Цитирование:** BREDER V. V., PATIUTKO Y. I., PEREGUDOVA M. V., KOSIREV V. Y., KUDASHKIN N. E. et al.  
Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma – TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC  
from everyday clinical practice in Russia. The experience of Russian Oncological Scientific Center  
n.a. N. N. Blokhin. Malignant Tumours 2016; 2: 28–36.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–28–36

### Резюме

**Цель исследования:** сравнить прогностическую и практическую ценность современных международных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в российской популяции.

**Материалы и методы:** ретроспективно проведено стадирование 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ с 2006 по 2015 гг.

**Результаты:** медиана наблюдения составила 16,5 мес. При однофакторном анализе все системы стадирования ГЦР обладают достоверной прогностической значимостью: TNM/AJCC ( $p < 0,0001$ ; ОР 1,294 95% ДИ 1,207–1,398); BCLC ( $p < 0,0001$ ; ОР 1,782 95% ДИ 1,518–2,093); CLIP ( $p < 0,0001$ ; ОР 1,777 95% ДИ 1,565–2,017); CUPI ( $p < 0,0001$ ; ОР 2,537 95% ДИ 1,985–3,234). TNM/AJCC обладает прогностической значимостью только при ранних стадиях ГЦР, различие кривых ОВ между другими стадиями недостоверно. Многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость индекса CUPI

### Abstract

**Aims:** to explore the prognostic and practical utility of several internationally validated hepatocellular cancer (HCC) staging systems for Russian patient's cohort.

**Methods:** retrospective trial of 380 HCC cases referred to Russian Cancer Research center n.a.N.N.Blokhin from Jan 2006 till Dec 2015.

**Results:** median follow-up duration was 16,5 months. All HCC staging systems showed statistical significance for prognosis by univariate analysis: TNM/AJCC ( $p < 0,0001$ ; HR1,294; 95% CI 1,207–1,398); BCLC ( $p < 0,0001$ ; HR1,782; 95% CI 1,518–2,093); CLIP ( $p < 0,0001$ ; HR1,777; 95% CI 1,565–2,017); CUPI ( $p < 0,0001$ ; HR2,537; 95% CI 1,985–3,234). Significant survival difference was found across groups of early and late TNM/AJCC stages only. At multivariate analysis, prognosis was independently predicted by CUPI (HR1,512,  $p = 0,004$ ), CLIP (HR1,392,  $p < 0,0001$ ) and BCLC (HR1,337,  $p = 0,001$ ) for Russian patient's cohort.



(OP 1,512,  $p=0,004$ ), CLIP (OP 1,392,  $p<0,0001$ ) и стадии BCLC (OP 1,337,  $p=0,001$ ) в российской когорте больных ГЦР.

**Заключение:** стадирование ГЦР по классификации BCLC обладает очевидной прогностической и практической ценностью в российской популяции больных ГЦР. Учитывая технические сложности стадирования по CUPI и CLIP, классификация BCLC и определение функционального статуса печени (Child-Pugh) должны быть обязательным дополнением при стадировании печеночно-клеточного рака по TNM/AJCC.

**Conclusions:** the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system was shown to have excellent discrimination of survival in patients with HCC and had a practically meaningful for Russian HCC patient's cohort staging. BCLC staging and Child-Pugh-driven liver function assessment have to be obligatory supplement to TNM/AJCC in HCC diagnosis.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак; стадирование по TNM/AJCC, BCLC, CUPI, CLIP

## KEY WORDS

hepatocellular carcinoma; TNM, BCLC, CUPI, CLIP

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бредер Валерий Владимирович** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: vbreder@yandex.ru

**Патютко Юрий Иванович** – д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: danil-p@mail.ru

**Перегудова Марина Валерьевна** – к.м.н., младший научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: m\_cherkasova@mail.ru

**Косырев Владислав Юрьевич** – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: vkosirev@mail.ru

**Кудашкин Николай Евгеньевич** – к.м.н., научный сотрудник отделения, к.м.н., отделение опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

**Романова Ксения Александровна** – научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, e-mail: luxenia@gmail.com

**Лактионов Константин Константинович** – д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: lkoskos@mail.ru

## CONTACT INFORMATION

**Breder Valeriy Vladimirovich** – MD, PhD, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of Clinical Biotechnologies; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Patiutko Yuriy Ivanovich** – MD, PhD, DSc, Professor, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of the Liver and Pancreas tumors; e-mail: danil-p@mail.ru

**Peregudova Marina Valerievna** – MD, PhD, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of Clinical Biotechnologies; e-mail: m\_cherkasova@mail.ru

**Kosirev Vladislav Yurievich** – MD, PhD, DSc, Professor, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Lab. of interventional radiology; e-mail: vkosirev@mail.ru

**Kudashkin Nikolay Evgenievich** – MD, PhD, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of the Liver and Pancreas tumors; e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

**Romanova Ksenia Aleksandrovna** – FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of diagnostic radiology; e-mail: luxenia@gmail.com

**Laktionov Konstantin Konstantinovich** – MD, PhD, DSc, FSBI “Russian Oncological Scientific Center n.a. N. N. Blokhin”, Dept. of Clinical Biotechnologies; e-mail: lkoskos@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) находится на пятом месте по онкологической заболеваемости в мире, и этот показатель постоянно растет [1]. Основные факторы прогноза исходов ГЦР относятся к сохранности печеночной функции (альбумин и билирубин плазмы, протромбиновое время), распространенности опухолевого процесса (количество и размеры опухолевых узлов, сосудистая инвазия, внепеченочные проявления) и объективному статусу пациента. На сегодня, по меньшей мере, уже девять систем стадирования было предложено для оценки прогноза ГЦР [2].

Известные системы стадирования формировались на основании больших национальных ретроспективных анализов, различавшихся, в первую очередь, по спектру привходящих этиопатогенетических факторов риска ГЦР. Каждая из систем по-разному оценивала значение того или иного фактора прогноза, его вес в системе прогноза и степень взаимозависимости опухолево-ассоциированных факторов, вариантов и выраженности фоновой патологии печени и других параметров здоровья пациента [3].

Отчетность по статистике злокачественных новообразований в Российской Федерации, в том числе и для ГЦР, предполагает использование только системы TNM [4]. Упрощенная классификация ГЦР представлена в 7-м издании Американского Объединенного Комитета по Раку (AJCC: American Joint Committee in Cancer) в Руководстве по стадированию злокачественных опухолей (Cancer Staging Manual) [5].

Первая классификация ГЦР, разработанная Okuda (1985 г.), включала долю (процент) опухолевого поражения печени и маркеры функциональной состоятельности печени – асцит, уровень альбумина и билирубина [6], при этом не учитывала характер внутри- и внепеченочного распространения опухоли [7].

При ретроспективном анализе итальянские исследователи выделили 5 независимых факторов прогноза (класс цирроза Child – Pugh, размер и количество очагов, наличие тромбоза воротной вены (ТВВ) и уровень альфа-фетопротеина (АФП) плазмы) и разработали систему стадирования ГЦР на основании суммы баллов CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) [8]. Ретроспективные исследования в Канаде, Японии и Европе подтвердили прогностическую значимость CLIP [9], но в крупном анализе (n=906) из Китая CLIP показала очень слабую корреляцию с выживаемостью [10]. Возможно, подобное расхождение объясняется доминированием в азиатском регионе хронического вирусного гепатита В (ХВГ В), как фактора риска ГЦР, тогда как в европейских странах, Японии и Канаде преобладает хронический вирусный гепатит С (ХВГ С).

Индекс CUP (Chinese University Prognostic Index) [10] складывается из оценки уровней билирубина, АФП, ЩФ,

асцита и распространенности опухолевого процесса по классификации TNM (5 издание), а также наличия/отсутствия клинических симптомов опухоли на момент выявления заболевания.

Разработанные системы стадирования ГЦР в большинстве своем не лишены недостатков по причине неполного учета всех четырех главных факторов, значимых для прогноза ГЦР: стадии опухолевого процесса, функционального состояния печени, ОС больного и предполагаемой эффективности лечения. Наиболее полно эти параметры учтены в Барселонской системе стадирования ГЦР, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация), предложенной советом экспертов по ГЦР в 1999 г. на основании анализа данных нескольких когортных и рандомизированных контролируемых исследований [11]. BCLC используется международными ассоциациями по лечению рака печени – EASL [12] и AASLD при лечении ГЦР [13].

Используя данные о распространенности опухолевого процесса, функциональной состоятельности печени, ОС больного (шкала ECOG) и симптомах ГЦР, «Барселонская» классификация разделяет пациентов на пять стадий болезни (от «0» стадии – очень ранней, и «А» – ранней, до стадии «D» – терминальной). Кроме того, система BCLC связывает эти состояния болезни с оптимальными лечебными стратегиями и прогнозом опухолевого процесса. На вариант выбора лечения влияют билирубин, портальная гипертензия, наличие опухолево-ассоциированных симптомов и объективное состояние (шкала ECOG), а также выраженность функциональных нарушений печени (класс Child-Pugh). В BCLC заложена концепция миграции стадии: внутripеченочное прогрессирование после радикального оперативного лечения или абляции повышает стадию с, например, BCLC A до BCLC B или C. BCLC – хороший инструмент оценки рисков, широко используется в клинических исследованиях. Но в азиатском регионе она имеет ограниченное применение, так как в странах Азии преобладает ГЦР на фоне ХВГ В, часто без цирроза и значимых функциональных нарушений печени.

Классификация Child – Pugh (C-P) была разработана и используется для оценки выраженности цирроза печени [14]. Поскольку система C-P не учитывает характеристик опухоли, при ГЦР она имеет прикладное значение, но чрезвычайно важна для оценки перспектив выживаемости, ассоциированных с циррозом. Поэтому при формулировании диагноза ГЦР обязательно подтверждение/исключение факта цирроза и его актуальное стадирование по классификации C-P. Функциональный класс печени по C-P, безотносительно степени выраженности фиброза и цирроза, рассматривается либо как единый компонент систем стадирования ГЦР, либо частично с учетом его составляющих (альбумин, билирубин).

Анализ этиологических факторов риска в российской когорте больных ГЦР (Бредер В.В., 2016 г., в печати) выявил существенное отличие российской структуры основных факторов риска ГЦР: при сопоставимом числе ХВГ В (27,6%), ХВГ С (30%), гепатит ТТV (3,8%), существенное место занимают метаболические факторы (17,4%), меньше ожидаемого – алиментарно-токсической природы (алкоголь – 8,7%) и без фоновой патологии печени – 15,5% случаев. Для выявления наилучшего варианта проведен сравнительный анализ общепринятых вариантов стадирования ГЦР в российской популяции больных.

Материалы и методы. Анализ прогностической значимости систем стадирования 380 случаев заболевания ГЦР, проходивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2006 по 2015 г., выполнялся с использованием специального закрытого электронного регистра.

Объективное состояние пациентов оценивалось согласно критериям ECOG [15]. Врачебный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма позволяли оценить функциональные возможности печени во всех случаях, определить функциональный класс печени по Child–Pugh. Стадирование ГЦР проводилось на основании врачебного осмотра, параметров внутри- и внепеченочной распространенности опухолевого процесса, полученном при объективном рентгенологическом обследовании, данных патоморфологического заключения после оперативного вмешательства по системе TNM/AJCC (пересмотр 2010 года), CUPI, CLIP и BCLC. По результатам уточняющей диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса в печени (контрастная РКТ и/или МРТ) оценивались количество и размеры опухолевых узлов, объем поражения печени, признаки вовлечения (инвазия/тромбоз) магистральных сосудов, регионарное и отдаленное метастазирование.

Проведен однофакторный и многофакторный анализ прогностической значимости в отношении ОВ систем стадирования TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в общей группе больных, отдельно в группе больных, носителей HCV, отдельно для носителей HBV.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для сравнения качественных признаков использовался  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 x 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. При сравнении количественных признаков с неправильным распределением применялся U-критерий Манна – Уитни. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал (ДИ) и двусторонний Р. В качестве основного критерия оценки была выбрана общая выживаемость (ОВ) больных, которая рассчитывалась от даты начала

лечения до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита в клинику. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту. Многофакторный анализ систем стадирования выполнялся с использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc.Chicago, IL).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективный анализ включено 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в РОНЦ с января 2006 года по декабрь 2015 года. На основании индивидуальных параметров болезни, клинических, лабораторных и рентгенологических данных проведено стадирование всех случаев заболевания на этапе установления диагноза ГЦР по классификациям TNM/AJCC, BCLC, CLIP и CUPI. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана наблюдения равнялась 16,5 мес. Из 380 больных 222 (58,4%) умерли к моменту окончательного анализа (20 января 2016 г.). Общая характеристика больных, включенных в анализ, представлена в таблице 1.

Распространенность опухолевого процесса на момент установления диагноза ГЦР – классификация TNM (7 издание) – приведена в таблице 2.

Медиана ОВ для I стадии составила 48,4 мес. Для стадий IIIB (n=6) и IIIC (n=8) медиана выживаемости не достигнута. Достоверность различия ОВ относительно IVB стадии есть только с I стадией (p<0,001; ОР 0,45: 95% ДИ 0,306–0,661). Есть тенденция к достоверности различия ОВ со II стадией (медиана 26,7 мес; p=0,085; ОР 0,707: 95% ДИ 0,476–1,049). Различия ОВ с другими стадиями по TNM недостоверно. Анализ не выявил значимого различия в выживаемости в рамках не только III, но и IV стадии: кривые выживаемости для IVA и IVB стадий практически совпадают (медианы ОВ 11,767 и 10,40 мес соответственно) (рис. 1). TNM/AJCC сохраняет прогностическую достоверность (p<0,001) без разделения на стадии (ОР 1,294; 95% ДИ 1,207–1,388).

Кривые Каплан-Мейера по стадиям Барселонской классификации (BCLC) представлены на рис. 2. В группе не было пациентов с очень ранней стадией по BCLC. Медианы ОВ по стадиям A, B, C и D были равны 43,6 мес, 26,0 мес, 12,8 мес и 3,6 мес соответственно. Прогностическая значимость этой системы очевидна (p<0,001; ОР 1,782: 95% ДИ 1,518–2,093), 95% ДИ для стадий

Таблица 1.  
Демографическая и клиническая характеристика пациентов

| параметр                                            | вариант                 | Значение   |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|------------|
| Пол (n/%)                                           | Женщины                 | 117/30,8   |
|                                                     | Мужчины                 | 263/69,2   |
| Возраст (лет)                                       | 56,97 (13–86)           |            |
| ECOG (n/%)                                          | 0                       | 111/29,2   |
|                                                     | 1                       | 240/63,2   |
|                                                     | 2                       | 26/6,8     |
|                                                     | 3                       | 3/0,8      |
| Цирроз (n/%)                                        |                         | 203/53,4   |
| Этиологические факторы (n/%)                        |                         |            |
| Вирусные гепатиты                                   |                         | 222/58,4   |
| Алкоголь                                            | как единственный фактор | 33/8,7     |
|                                                     | регулярное употребление | 98/25,8    |
| Без фоновой патологии печени                        |                         | 59/15,5    |
| из них:                                             | фиброламеллярный        | 28/7,4     |
|                                                     | не выявлено             | 31/8,1     |
| Только метаболические факторы                       |                         | 66/17,4    |
| Функциональное состояние печени по Child-Pugh (n/%) | Класс А                 | 340        |
|                                                     | Класс В                 | 34         |
|                                                     | Класс С                 | 6          |
| Характеристика опухолевого процесса                 |                         |            |
| Число опухолевых очагов (n/%)                       | один                    | 191/50,1   |
|                                                     | более одного            | 189/49,9   |
| Диаметр наибольшей опухоли (среднее), мм            |                         | 85,92      |
| Поражены две доли (n/%)                             |                         | 43/11,3    |
| Объем поражения > 50% паренхимы (n/%)               |                         | 35/9,21    |
| Распространение опухоли на соседние органы (n/%)    |                         | 18/4,74    |
| Инвазия в сосуды/тромбоз (n/%)                      |                         | 87/22,9    |
| АФП                                                 | < 5 МЕ/мл (n/%)         | 105 (27,6) |
|                                                     | среднее значение, МЕ/мл | 11206,10   |
|                                                     | медиана, МЕ/мл          | 32,25      |

Таблица 2.  
Стадия опухолевого процесса (TNM/AJCC2010)

| Стадия | Символ Т            | Символ N | Символ М | Абс.число (n) | %    |
|--------|---------------------|----------|----------|---------------|------|
| I      | 1                   | 0        | 0        | 76            | 20,0 |
| II     | 2                   | 0        | 0        | 54            | 14,2 |
| IIIa   | 3                   | 0        | 0        | 106           | 27,9 |
| IIIb   | 3 + инвазия/тромбоз | 0        | 0        | 6             | 1,6  |
| IIIc   | 4                   | 0        | 0        | 8             | 2,1  |
| IVa    | любой               | 1        | 0        | 29            | 7,6  |
| IVb    | любой               | любой    | 1        | 101           | 26,6 |
| всего  |                     |          |          | 380           | 100  |

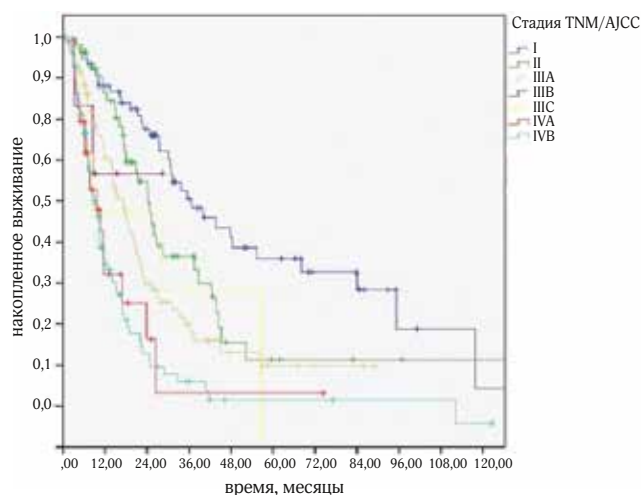


Рис. 1. Классификация TNM/AJCC: общая выживаемость

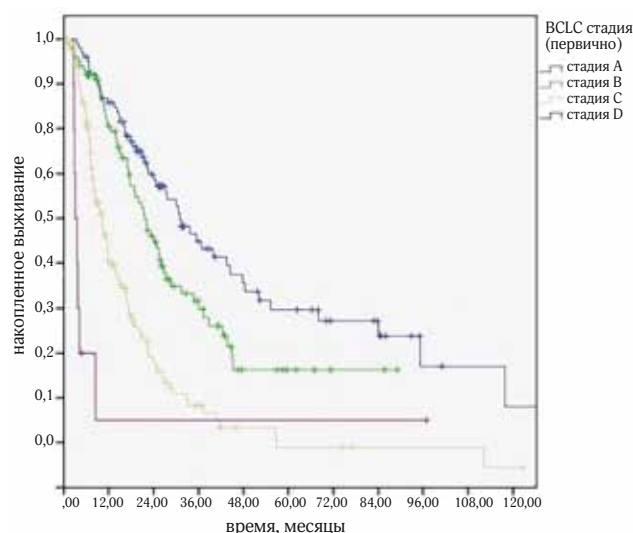


Рис. 2. Классификация BCLC и общая выживаемость

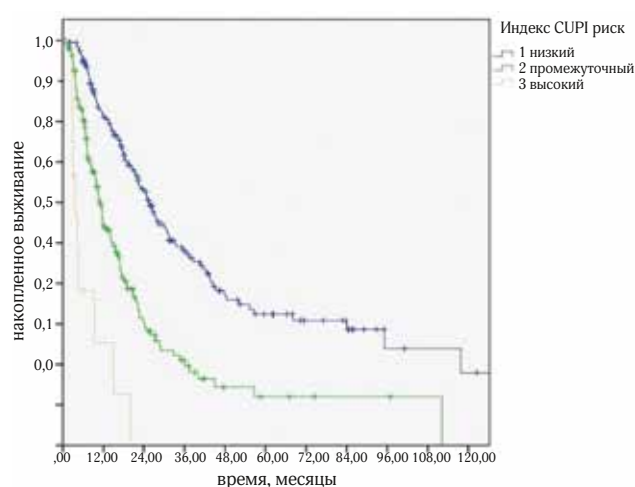


Рис. 3. Классификация CUPI: общая выживаемость

BCLC практически не перекрываются. BCLC работает лучше, чем TNM: различие кривых ОБ для стадии А ( $p < 0,001$ ; ОР 0,167; 95% ДИ 0,079–0,356), стадии В ( $p < 0,001$ ; ОР 0,237; 95% ДИ 0,112–0,505) в сравнении с BCLC D. Для стадии С vs D есть тенденция к достоверному отличию в ОБ ( $p = 0,059$ ; ОР 0,494; 95% ДИ 0,238–1,028).

Индекс CUPI эффективно ( $p < 0,001$ ) прогнозирует выживаемость по группам риска (ОР 2,537; 95% ДИ 1,985–3,242) в российской популяции больных ГЦР (рис. 3). Медианы ОБ для индекса CUPI: низкий риск – 33,1 мес, промежуточный риск – 15,1 мес и высокий риск – 4,3 месяца. Различие достоверно при сравнении ОБ группы высокого риска (CUPI индекс 3) как с группой низкого риска (CUPI индекс 1,  $p < 0,001$ ; ОР 0,114; 95% ДИ 0,059–0,223), так и с группой промежуточного риска (CUPI индекс 2,  $p < 0,001$ ; ОР 0,269; 95% ДИ 0,139–0,518).

Классификация CLIP также позволяет достоверно ( $p < 0,001$ ) прогнозировать ОБ в российской популяции больных ГЦР (ОР 1,777; 95% ДИ 1,565–2,017). Медианы ОБ для суммарных значений баллов CLIP 0, 1, 2, 3, 4 и 5 составили 47,8 мес, 24,7 мес, 14,1 мес, 11,8 мес, 4,7 мес и 3,4 мес соответственно. Различие достоверно ( $p < 0,001$ ) при сравнении ОБ группы плохого прогноза (CLIP, сумма 5–6) со всеми другими группами: CLIP суммы 0, 1, 2, 3 и 4 (рис. 4).

Результаты сравнительного многофакторного анализа CLIP, CUPI и BCLC представлены в таблице 5.

Все анализируемые классификации ГЦР обладают независимой прогностической значимостью.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведены результаты первого российского анализа практической ценности распространенных систем стадирования ГЦР на большой группе больных, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ.

Большинство классификаций ГЦР учитывают либо собственно класс цирроза по Child-Pugh, либо ключевые параметры функциональной состоятельности печени. Как уже отмечалось, наличие цирроза не коррелировало со стадией опухолевого процесса в классификациях BCLC и CLIP, но было значимым для TNM/AJCC ( $p < 0,001$ ) и CUPI ( $p = 0,017$ ). Это особенно важно для выбора классификации ГЦР: значимое влияние цирроза на возможность прогнозирования ОБ на определенной стадии болезни существенно снижает практическую ценность этой классификации. Если в случае анатомической TNM это вполне ожидаемо, то неожиданно для CUPI. Возможно, система CUPI, акцентируясь на объеме и характере опухолевого поражения, неполно учитывает значимые



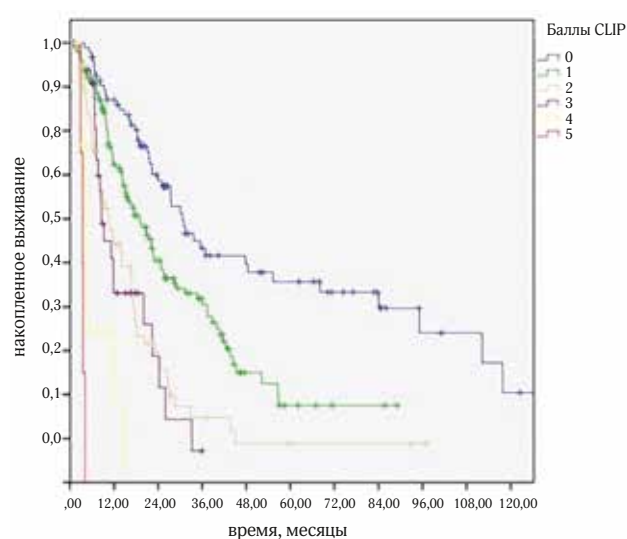


Рис. 4. Классификация CLIP и общая выживаемость

| Таблица 5.<br>Многофакторный анализ систем стадирования ГЦР |       |             |            |
|-------------------------------------------------------------|-------|-------------|------------|
| Классификация                                               | ОР    | 95% ДИ      | Значение р |
| Индекс CUPI                                                 | 1,512 | 1,144–1,997 | 0,004      |
| Сумма CLIP                                                  | 1,392 | 1,194–1,624 | <0,0001    |
| Стадия BCLC                                                 | 1,337 | 1,121–1,595 | 0,001      |

функциональные параметры: например, белково-синтетическая функция печени оценивается в ней косвенно, по наличию асцита.

Классификация TNM/AJCC в нашей группе больных хорошо предсказывала ОВ только при ранних (I и II) стадиях опухолевого процесса. Как отмечали и другие исследователи [10], анатомическая классификация TNM/AJCC является не идеальным прогностическим инструментом. В руководстве NCCN отмечается, что эта система стадирования полезна для прогнозирования болезни после резекции печени [16]. Поскольку подробная и достоверная информация о морфологических особенностях опухоли и печени, как правило, доступна только после операции, TNM/AJCC лучше применима в группе оперированных пациентов, т.е. при ранних стадиях ГЦР.

Удельный вес ранних стадий ГЦР, согласно этой классификации, в нашей выборке был достаточно велик ( $n=130$ , 34,2%) в сравнении с общей популяцией ГЦР в РФ, что, несомненно, объясняется тщательным отбором кандидатов на противоопухолевое лечение. Хотя при однофакторном анализе классификация TNM/AJCC имеет значимую достоверность ( $p<0,0001$ , ОР 1,294), в прогнозировании ОВ она не включалась в сравнительный многофакторный

анализ по причине недостоверного различия ОВ между большинством стадий внутри системы. Следует обратить внимание на отсутствие различий в ОВ между подклассами IV стадии, что подтверждает нецелесообразность разделения вариантов внепеченочного прогрессирования: и регионарное, и отдаленное метастазирование ГЦР характеризуются одинаково плохим прогнозом ОВ. Этот фактор учтен в классификациях CUPI и BCLC, но не рассматривается CLIP.

Классификация CLIP, разработанная на анализе популяции больных с преобладанием ХВГ С еще до появления эффективной системной терапии гепатита С, хорошо прогнозировала ОВ как в общей группе наших пациентов, так и отдельно в подгруппах HCV- и HBV-ассоциированного ГЦР. Известно, что в отличие от систем CUPI, BCLC и TNM/AJCC сумма баллов CLIP не учитывает внепеченочных проявлений. Тем не менее даже без учета этого фактора распространенности болезни CLIP сохраняла значимость и в многофакторном регрессионном анализе Кокса.

Индекс CUPI, созданный на основе анализа азиатской популяции больных ГЦР, где преобладают HBV-ассоциированные опухоли, но мало циррозов печени, в целом, хорошо сработал и в нашей популяции больных. Расчет индекса трудоемкий: учитывает стадию из классификации TNM, отдельно некоторые составляющие класса цирроза Child-Pugh, уровень альфа-фетопротеина, щелочной фосфатазы и объективное состояние пациента. Возможно, влияние уровня АФП и большое весовое значение (+4 балла) симптомного процесса определяет прогностическую значимость индекса в нашей популяции.

При многофакторном анализе классификации CUPI, CLIP и BCLC подтвердили свою прогностическую значимость. Прямое сравнение CUPI, CLIP и BCLC не позволяет выделить однозначно лучшую классификацию для российской популяции больных ГЦР. Наиболее простой в использовании является классификация BCLC. Учитывая, что в нее вложена стратификация по вариантам лечебной тактики в зависимости от стадии процесса, Барселонская система стадирования ГЦР может рассматриваться как наиболее подходящая для российских больных.

Совершенствование печеночной хирургии, выявление ГЦР на ранней стадии при более сохранной функции печени позволяют шире использовать эффективное оперативное лечение, что подтверждает недавно предложенная Гонконгская классификация рака печени (Hong Kong Liver Cancer staging system, HKLC) [17]. Подобно BCLC, стадии HKLC коррелируют как с прогнозом, так и с выбором лечебной стратегии. Ретроспективный анализ классификации HKLC показал, что выделение из подгрупп промежуточной и поздней стадий (соответственно BCLC)

# БЕВАЦИЗУМАБ

БЕВАЦИЗУМАБ

Расширяя горизонты  
современной терапии

≡ Первый зарегистрированный российский  
биоаналог бевацизумаба \*\*

≡ Доказанная терапевтическая  
эквивалентность\*

\* Орлов С.В. сообщает «Исследования и практика в медицине», №4,  
2015, т.2, с.132-135

\*\* ТМРС

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А  
Телефон: +7 (812) 380 49 33

📍 [biocad@biocad.ru](mailto:biocad@biocad.ru) ✉  
🌐 [www.biocad.ru](http://www.biocad.ru) 🌐

**BIOCAD**  
Biotechnology Company

Биотехнологическая компания



кандидатов на операцию позволяет улучшить выживаемость всей группы.

Это первый отечественный ретроспективный анализ эффективности прогнозирования исходов ГЦР на большой популяции больных, наблюдавшихся в одном академическом центре РФ. Подтверждена возможность и целесообразность практического применения, в дополнение к TNM/AJCC, наиболее распространенных систем стадирования болезни, валидированных в различных географических регионах мира, значительно отличающихся от российской популяции больных по спектру этиологических

факторов риска гепатоканцерогенеза. Удобство, простота использования и прогностическая достоверность системы стадирования BCLC в гетерогенной российской популяции больных ГЦР делает ее незаменимым дополнением к официально рекомендуемой классификации TNM/AJCC. Подтверждена необходимость стадирования функции печени; определение класса Child-Pugh нужно не только в случаях подтвержденного цирроза печени, но и как базовая оценка функциональной состоятельности печени во всех случаях определения показаний и объема противоопухолевого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Mittal S., El-Serag H. B. Epidemiology of HCC: Consider the Population // *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Т. 47, № 0. С. 1–10.
- Au J. S., Frenette C. T. Management of Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Directions // *Gut Liver.* 2015. Т. 9, № 4. С. 437–448.
- Chapiro J., Geschwind J.-F. Hepatocellular carcinoma: Have we finally found the ultimate staging system for HCC? // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* Nature Publishing Group, 2014. Т. 11, № 6. С. 334–336.
- Greene F. L., Sobin L. H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. // *CA. Cancer J. Clin.* Т. 58, № 3. С. 180–190.
- AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Электронный ресурс]. URL: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400> (дата обращения: 22.03.2016).
- Okuda K. и др. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients // *Cancer.* 1985. Т. 56, № 4. С. 918–928.
- Grieco A. и др. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. // *Gut.* 2005. Т. 54, № 3. С. 411–418.
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. // *Hepatology.* 1998. Т. 28, № 3. С. 751–755.
- Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). // *J. Gastroenterol.* 2003. Т. 38, № 3. С. 207–215.
- Leung T. W. T. и др. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. // *Cancer.* 2002. Т. 94, № 6. С. 1760–1769.
- Llovet J. M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. // *Semin. Liver Dis.* 1999. Т. 19, № 3. С. 329–338.
- Bruix J. и др. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. // *J. Hepatol.* 2001. Т. 35, № 3. С. 421–430.
- Forner A. и др. Hepatocellular carcinoma. // *Lancet.* Elsevier, 2012. Т. 379, № 9822. С. 1245–1255.
- Pugh R. N. и др. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. // *Br. J. Surg.* 1973. Т. 60, № 8. С. 646–649.
- Tormey и др. ECOG performance status // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Т. 5. С. 649–655.
- Comprehensive N., Network C. Hepatobiliary Cancers // *NCCN Clin. Pract. Guidel. Oncol.* 2013. Т. 1. С. 1–94.
- Yau T. и др. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. // *Gastroenterology.* Elsevier, Inc, 2014. Т. 146, № 7. С. 1691–1700.e3.

ВОРОТНИКОВ И. К., ЧХИКВАДЗЕ Н. В., РЯБЧИКОВ Д. А., РОДИОНОВА М. В., ОШКИНА Е. В., ТИТОВ К. С.  
VOROTNIKOV I. K., CHKHIVADZE N. V., RYABCHIKOV D. A., RODIONOVA M. V., OSKINA E. V., TITOV K. S.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

# Лимфаденэктомия при раке молочной железы: за и против

## Lymphadenectomy in breast cancer: pros and cons

**Цитирование:** VOROTNIKOV I. K., CHKHIVADZE N. V., RYABCHIKOV D. A., RODIONOVA M. V., OSKINA E. V. et al. Lymphadenectomy in breast cancer: pros and cons. Malignant Tumours 2016; 2: 37–42.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–37–42

### Резюме

На сегодняшний день одним из обсуждаемых вопросов хирургического лечения первично-операбельного рака молочной железы является целесообразность выполнения лимфаденэктомии в различных объемах. Проведение маммографического скрининга способствует увеличению доли пациенток с минимальным раком молочной железы, у которых стандартная лимфаденэктомия в подавляющем большинстве случаев является избыточной и калечащей процедурой. Нами проанализированы результаты нескольких многоцентровых исследований, которые, на наш взгляд, изменили отношение клиницистов к целесообразности и объему лимфаденэктомии.

### Abstract

Today one of the discussed issues of surgical treatment of primary operable breast cancer is the appropriateness of performing lymphadenectomy in different volumes. Conducting mammographic screening increases the proportion of patients with minimal breast cancer in which a standard lymphadenectomy in the majority of cases is excessive and crippling procedure. We have analyzed the results of several multicenter studies, which in our opinion have changed the attitude of clinicians to the advisability and scope of lymphadenectomy.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, лимфаденэктомия, радикальная мастэктомия, сигнальный лимфоузел

### KEY WORDS

breast cancer, lymph node dissection, radical mastectomy, sentinel lymph node

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Воротников Игорь Константинович** – д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

**Чхиквадзе Нино Валерьяновна** – к.м.н., врач хирургического отделения № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: ninochkhi@mail.ru

**Рябчиков Денис Анатольевич** – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 РОНЦ им. Н. Н. Блохина, e-mail: dr.densr@mail.ru

### CONTACT INFORMATION

**Vorotnikov Igor Konstantinovich** – MD, PhD, DSc, Professor, head.surgical Department No. 5 of Federal state institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

**Chkhikvadze Nino Valerianovna** – MD, PhD, doctor of the surgical Department No. 5 of Federal state institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: ninochkhi@mail.ru

**Ryabchikov Denis Anatolevich** – MD, PhD, senior researcher of the surgical Department No. 5 of Federal state institution Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin, e-mail: dr.densr@mail.ru

**Родионова Мария Валерьевна** – врач-онколог хирургического отделения патологии молочных желез ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

**Ошкина Елена Викторовна** – врач-онколог хирургического отделения патологии молочных желез ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Титов Константин Сергеевич** – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Rodionova Maria Valer'evna** – oncologist surgical Department of breast pathology fsbi scientific center for obstetrics, Minekologii and Perinatology academician V. I. Kulakov Ministry of health Russian Federation, e-mail: miss.rodionova@gmail.com

**Oskina Elena Viktorovna** – surgical oncologist Department of breast pathology fsbi scientific center for obstetrics, Minekologii and Perinatology academician V. I. Kulakov Ministry of health of the Russian Federation

**Titov Konstantin Sergeevich** – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Center, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

В онкологической заболеваемости женщин в России рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место. Заболеваемость неуклонно растет и ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев рака молочной железы. Заболеваемость РМЖ в Европе составляет 50–105, а смертность 20,6 случаев на 100 тыс женщин в год. Так, в 2012 году в России диагностировано около 60000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс женщин [1, 2, 3]. К сожалению, этиология и патогенез данного заболевания до конца не известны, в связи с чем не существует и этиологически обоснованных средств профилактики. Поэтому одной из возможностей улучшить результаты лечения является ранняя диагностика. Благодаря маммографическому скринингу резко возрастает число больных с начальными и минимальными формами рака молочной железы (РМЖ), у которых риск метастатического поражения регионарных лимфоузлов минимален. У данной категории пациенток «классическое» удаление всех уровней лимфоузлов является ненужной, избыточной и калечащей процедурой [4, 5, 6]. История осознанной хирургии рака молочной железы достаточно длительна и охватывает последние 120 лет: еще в 1895 г. всемирно известный хирург Вильям Холстед опубликовал, исходя из предложенной им теории развития опухолевого процесса, новую методологию радикальной мастэктомии (РМЭ), смысл которой заключался в удалении не только молочной железы, но и большой и малой грудных мышц с регионарной клетчаткой. После широкого внедрения операции Холстеда были получе-

ны весьма обнадеживающие результаты: частота местных рецидивов сократилась более чем в 3 раза. Однако эйфория достаточно быстро прошла, когда выяснилось, что показатели 10-летней выживаемости существенно не изменились, оставались удручающе низкими и находились на уровне 10–12%. Вместе с тем, у большинства пациенток после выполнения РМЭ по Холстеду развивался «постмастэктомический синдром», который являлся причиной инвалидизации 38–42% больных [7]. Неудовлетворительные результаты лечения привели к тому, что в 50-е годы прошлого столетия в клиническую практику стали внедряться функционально щадящие мастэктомии (Мадден, Пейти), которые позволили при тех же показателях выживаемости улучшить качество жизни радикально пролеченных пациентов. Стало понятно, что объем оперативного вмешательства принципиально не влияет на отдаленные результаты лечения. В то же время началась «эра химиотерапии» и начали разрабатывать TNM стадирование эпителиальных опухолей с целью стандартизации лечебных подходов. В 60-е годы XX столетия на смену центробежной теории РМЖ Холстеда пришла системная теория Фишера. Американский ученый в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминация происходят одновременно. И на стадии клинической манифестации у более половины РМЖ является системным заболеванием. Поэтому основное усилие необходимо сосредоточить на системной лекарственной терапии при разумном уменьшении объема оперативного вмешательства. Таким образом, была подведена база под внедре-



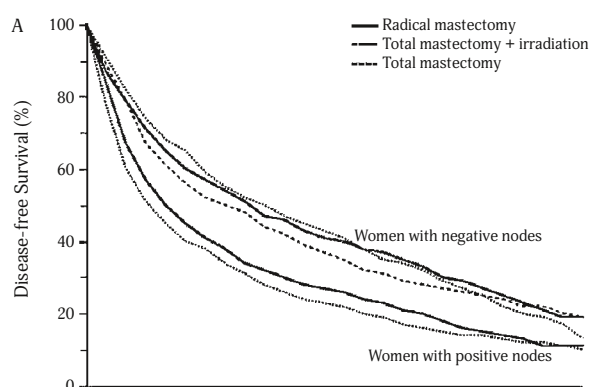


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования NSABP B-04

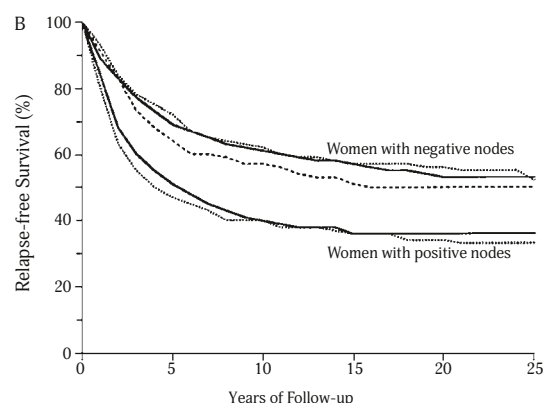


Рис. 2. Выживаемость без местного рецидива NSABP B-04

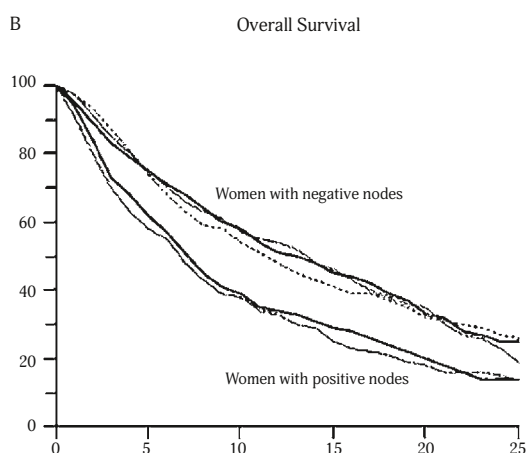


Рис. 3. Общая выживаемость NSABP B-04

ние в клиническую практику органосохранных операций и системной терапии [8].

Нами проанализированы результаты нескольких многоцентровых исследований, которые, на наш взгляд, изменили отношение клиницистов к целесообразности и объемам лимфаденэктомии. Одно из первых исследований – анализ результатов 25-летнего наблюдения (NSABP B-04), включающий 1765 пациенток, получивших лечение с июля 1971 по сентябрь 1974 гг.

Трети больных с негативными л/узлами проводилась только РМЭ по Холстеду, 1/3 – мастэктомия без ЛД (МЭ) с облучением регионарных л/узлов и 1/3 – ПМЭ (если в этой группе диагностировались метастазы в регионарные л/узлы – проводилась ЛД). Половине пациенток с позитивными л/узлами проводилась РМЭ по Холстеду, другой половине – ПМЭ с облучением регионарных

л/узлов. Следует отметить, что системная терапия пациенткам не проводилась. Около 70% пациенток в каждой группе были старше 50 лет. Конечно, выживаемость была разной в группе пациенток с клинически пораженными лимфоузлами и без их поражения. Но не было получено статистически достоверных различий в зависимости от метода лечения в каждой из групп.

В отношении местного рецидива отмечается аналогичная картина ( $p=0,46$ ,  $p=0,40$  соответственно рис. 2)

Частота местных и регионарных рецидивов была выше в группе МЭ. Эффективность ЛТ заключалась в существенном снижении вероятности возникновения местного рецидива. Однако на общей выживаемости частота местных рецидивов не отразилась. Главным открытием этого исследования является тот факт, что у 40% пациенток с клинически N0 после РМЭ были диагностированы метастазы в аксиллярные л/узлы. Т.к. все пациентки в исследовании были рандомизированы в несколько групп, авторы предполагают, что у 40% пациенток, которым не выполнялась ЛД на момент выполнения хирургического вмешательства, также имелись метастазы в регионарные л/узлы. Но только приблизительно у 1/2 этих пациенток регионарные метастазы себя реализовали в качестве первого рецидива заболевания. При 25-летнем сроке наблюдения не было получено улучшения показателей выживаемости при дополнении ПМЭ лучевой терапией у пациенток с N0 [8].

В 1999 году Orr публикует в *Ann Surg Onc* метаанализ, в котором сравнивалась выживаемость больных РМЖ в зависимости от выполнения лимфодиссекции. В анализ вошли 6 рандомизированных исследований и примерно 3000 пациенток в течение 4-х десятилетий. Все 6 исследований показали, что аксиллярная лимфодиссекция улучшает общую выживаемость на 4–16%. Объединяя данные исследований, выполнение аксиллярной лимфодиссекции дает улучшение выживаемости на 5,4%. Следует отметить,

что в исследованиях почти не было пациенток с T 1a, которые могли бы повлиять на результат. Также пациенты не получали адъювантного лечения и единственным на тот момент фактором, который мог бы оказать влияние на выживаемость, была лимфодиссекция [9].

В начале 2003 года было опубликовано американское рандомизированное мультицентровое исследование B32. В исследование вошли женщины T 1–2 и N0 по клиническим и инструментальным данным. Стратификация проводилась по таким показателям, как возраст пациентки на момент включения в исследование (больше или меньше 50), размер опухолевого узла ( $\leq 2.0$  см, 2.1–4.0 см,  $\geq 4.1$  см) и вид предполагаемого хирургического лечения (лампэктомия/мастэктомия). Пациентки получали стандартную адъювантную терапию, причем группы были хорошо сбалансированы как по системной терапии, так и по получаемой в дальнейшем лучевой терапии. Затем пациентки рандомизировались на группу БСЛУ+ЛД, причем лимфодиссекция выполнялась независимо от статуса сигнального лимфоузла. В анализ вошли только те пациентки этой группы, у которых отсутствовали метастазы в сигнальном лимфоузле. Вторая группа – группа биопсии сторожевого лимфоузла. В случае отсутствия метастаза в сигнальном лимфоузле, лимфодиссекция в этой группе не выполнялась. В анализ не вошли пациентки этой группы, у которых были метастазы в сигнальном лимфоузле (им выполнялась лимфодиссекция). В итоге в анализ вошли результаты лечения пациенток, которым проводилась БСЛУ или БСЛУ+лимфодиссекция при отсутствии метастатического поражения СЛУ. Следует отметить, что первоначально СЛУ исследовались только на наличие макromетастазов [10]. В 2010 году представлены результаты 8-летнего наблюдения и статистически достоверных результатов по всем показателям получено не было.

Годом позже, в 2011 году опубликованы результаты исследования по изучению влияния оккультных метастазов в сторожевом лимфоузле на выживаемость, проходившего также в рамках исследования B-32. Детальное исследование сторожевых л/у, в которых при стандартном исследовании (окраска G&E, толщина среза 2 мм) макromетастазы выявлены не были, позволило выявить оккультные метастазы в 15% случаев. Как мы знаем из дизайна исследования, дополнительную лимфодиссекцию эти пациентки не получали. Так как же влияют оккультные метастазы в сторожевом лимфоузле на выживаемость? Никак. Во всяком случае не ухудшают ни общую выживаемость, ни выживаемость без прогрессирования, ни выживаемость без отдаленных метастаз [11, 12].

Не менее революционным оказалось исследование Z0011. Исследование началось также в 1999 году, когда еще не было результатов исследования B-32 и не было еще твер-

дой уверенности (на примерах рандомизированных исследований) в том, что биопсия сторожевого лимфоузла вообще может быть равноценной альтернативой лимфодиссекции. Авторы смело захотели получить ответ на вопрос: «А может быть даже наличие ограниченного числа пораженных лимфоузлов не влияет на выживаемость?» [11]. До рандомизации всем женщинам была выполнена биопсия сторожевого лимфоузла и пациентки были стратифицированы по возрасту, ER, статусу, размерам опухоли. Затем пациентки были рандомизированы в группу ЛД и в группу БСЛ. Исключались из исследования – если более 3 метастатических л/узлов, выход за пределы капсулы л/узла, получали НТ. Всем больным выполнялась лампэктомия. ЛД выполнялась в пределах 1–2 уровня, удалялось как минимум 10 л/узлов. Всем пациенткам проводилась ЛТ на молочную железу. Вопрос об адъювантной терапии принимался лечащим врачом, а сам метод в протоколе не учитывался.

При среднем сроке наблюдения 6,3 года показатели общей выживаемости и специфической выживаемости оказались практически одинаковыми, также как и выживаемость без регионарного рецидива. Лимфодиссекция не оказывает существенного влияния на общую и специфическую выживаемость пациентов РМЖ с T 1–2 и позитивными сигнальными л/узлами, которым выполнялась лампэктомия, адъювантная системная терапия и ЛТ на молочную железу [11].

Результаты данного исследования легли в основу последних рекомендаций St. Gallen. Но следует подчеркнуть, что панель экспертов настоятельно не рекомендует ограничиваться только удалением сторожевых лимфоузлов в случае более чем 2-х пораженных СЛУ, если пациентке выполнена мастэктомия, не планируется проведение лучевой терапии, или пациентки получали неoadъювантную терапию вследствие отсутствия исследований, доказывающих обоснованность такого подхода [12]. Можно ли отказаться от лимфодиссекций, если да, то в каких случаях? Не менее трети больных РМЖ составляют пациентки старшей возрастной группы, страдающие сопутствующей патологией, для которых объем операции однозначно имеет значение. Вероятность развития РМЖ увеличивается с возрастом, достигая своего пика к 75–79 годам [13, 14]. Martelli G. и др. в 2011 году представили результаты 15-летнего наблюдения. Сравнивались две группы пациенток старше 70 лет с T 1–4 и отсутствием клинических данных метастатического поражения лимфоузлов. Всем пациенткам была выполнена органосохранная операция. Одной группе пациенток выполнялась аксиллярная лимфодиссекция, второй – не выполнялась ни БСЛУ, ни лимфодиссекция. Вне зависимости от экспрессии ЭР, пациентки получали гормонотерапию в течение 2-х лет (гормонозависимые опухоли были у 91% пациенток). Послеоперационную

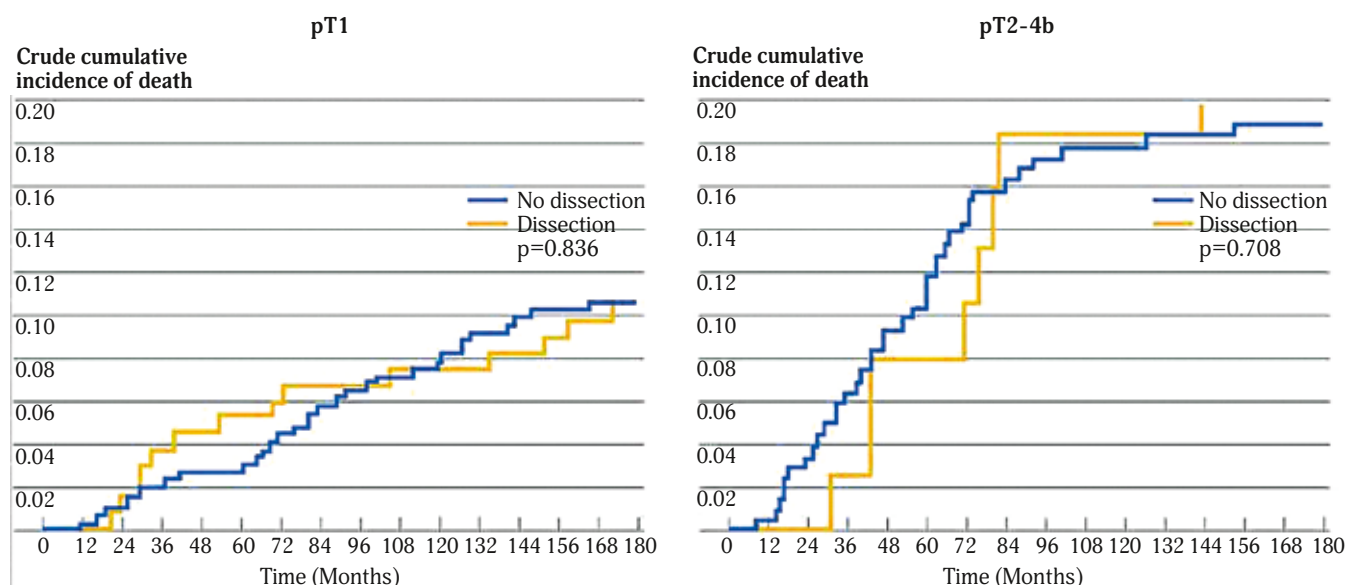


Рис. 4. Martelli G. et al. не получено статистически достоверных различий по показателю смертности

лучевую терапию получали треть пациенток (в зону облучения аксиллярные лимфоузлы не входили) [15]. Как показали результаты исследования, из 172 пациенток, которым была выполнена аксиллярная лимфодиссекция, у 58 (33,7%) были выявлены метастазы в аксиллярных лимфоузлах, в том числе при pT1(29%). Соответственно, в таком же проценте случаев можно предположить наличие метастатического поражения лимфоузлов в группе без лимфаденэктомии. Но лишь у 6% пациентов (4% в группе pT 1), которым аксиллярная лимфодиссекция не выполнялась, развился регионарный рецидив (средняя продолжительность безрецидивного периода составила 33 месяца). Соответственно, из 33% реализовали себя и потребовали обоснованной лимфодиссекции метастаз в л/узлах только в 6% случаев. Не получено статистически достоверных различий по показателю смертности от рака молочной железы в исследуемых группах рис. 4 [15].

Итак, можно ли отказаться от выполнения лимфодиссекции? Если да, то в каких случаях? В 2015 году на конференции в St.Gallen были даны следующие рекомендации: в случае отсутствия метастатического поражения сигнальных лимфоузлов от выполнения аксиллярной

лимфодиссекции можно отказаться. Пациентам с клинически «негативными» лимфоузлами, которым была выполнена лампэктомия, планируется облучение тангенциальными полями. В случае наличия метастазов в 1–2 сигнальных лимфоузлах, лимфодиссекцию также можно не выполнять, но обязательным условием является проведение лучевой терапии на подмышечную область. (По результатам исследования ACOSOG Z0011, медиана наблюдения 6,3 года). Однако эксперты уверены, что данная практика не должна распространяться на общую популяцию, в частности, на тех пациентов, которым планируется выполнение радикальной мастэктомии, которым не планируется проведение лучевой терапии. В случае пациенток с клинически определяемыми лимфатическими узлами, которым после проведения неoadъювантного лечения можно выполнить биопсию сигнальных лимфатических узлов. Но в этом случае считается обязательным выполнение подмышечной лимфаденэктомии при поражении даже 1 лимфатического узла (частота ложноположительных ответов остается высокой, если не исследованы 3 и более лимфатических узла) [12].

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аксель Е. М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология. 2006; (1): 9–15.  
Axel E. M. Malignant tumors of the breast: State of cancer care, morbidity and mortality. Mammalogy. 2006; (1): 9–15.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21(2): (прил. 1).  
Davydov M. I., Akse E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries. Bulletin of ronts. N. N. Blokhin of the RAMS. 2010; 21(2): (ADJ. 1).

3. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11(4):203–216.  
  
Kuligina, E. S. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. Practical Oncology. 2010; 11(4):203–216.
4. Семиглазов В. Ф. и др., Проблемы хирургического лечения рака молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11(4):217–220.  
  
Semiglazov V. F. and others, Problems of surgical treatment of breast cancer. Practical Oncology. 2010; 11(4):217–220.
5. Peitzsch C, Kurth I, Kunz-Schughart L, Baumann M, Dubrovskaya A. Discovery of the cancer stem cell related determinants of radioresistance. Radiother Oncol 2013;10(8):378–387.
6. Проллиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Новикова И. А., Шатова Ю. С., Златник Е. Ю., Пржедецкий Ю. В., Ульянова Е. П., Черникова Е. Н. Международный журнал прикладных и фундаментальных. 2014; 11:116–119.  
  
Novikova I. A., Shatov S., E. J. Zlatnik, Przelecki Y. V., ul'yanova, E. P., Chernikova E. N. Proliferative and immunological characteristics of molecular-biological subtypes of breast cancer international journal of applied and fundamental. 2014; 11:116–119.
7. Halsted W. S. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. Ann.Surg 1907; 46:1–5.
8. B. Fisher, et al. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. N. Engl. Med., 2002; 347(8): 567–575.
9. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol. 1999; 6109: 116–27.
10. Rag et al. Ann of Surg Oncol. 2003; 10 (10): 1–8.
11. A.E. Giuliano et al., Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. JAMA. 2011;305(6): 569–575.
12. Семиглазов В. Ф. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 3: 43–60.  
  
Semiglazov V. F., et al. General recommendations for treatment of early breast cancer St. Gallen-2015 adapted by experts of Russian society of oncomammology. Tumors of the female reproductive system. 2015; 3: 43–60.
13. Иванов В. М., Лetyagin В. П., Высоцкая И. В., Погодина Е. М., Абашин С. Ю., Перадзе Н. А. Лечение рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Монография. Москва 2001; 9–45.  
  
Ivanov V. M, Letyagin V. P., Vysotskaya I. V., Pogodin, E. M., Abashin S. Yu., Peradze N.. The treatment of breast cancer patients of elderly and senile age. Monograph. Moscow 2001; 9–45.
14. Cuna G., Treatment of breast cancer in elderly patients. J. Surg.Oncol. 1993; 103(4):379–85.
15. Martelli G. et al. Axillary Dissection Versus No Axillary Dissection in Elderly Patients with Breast Cancer and No Palpable Axillary Nodes: Results After 15 Years of Follow-Up. Ann Surg Oncol. 2011; 18(1): 125–133.



ХИСАМОВ А. А.  
KHISAMOV A. A.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

# Пероральная форма винорелбина в монотерапии распространенного рака молочной железы. Обзор литературы

## Oral vinorelbine as monotherapy in treatment of advanced breast cancer. Literature review

**Цитирование:** KHISAMOV A. A. Oral vinorelbine as monotherapy in treatment of advanced breast cancer. Literature review. Malignant Tumours 2016; 2: 43–48.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–43–48

### Резюме

Целью лечения распространенного рака молочной железы (РМЖ), помимо увеличения продолжительности жизни и увеличения длительности ремиссии, является улучшение качества жизни пациентов. На сегодняшний день определяющим в лечении пациентов с распространенным раком молочной железы является биологический подтип опухоли, а подход к выбору препаратов должен быть индивидуальным и учитывать множество факторов, включая длительность жизни без прогрессирования, уже проводившееся лечение, биологию опухоли, наличие висцеральных метастазов, характер сопутствующей патологии и пожелания пациента [1]. Все эти факторы необходимо учитывать при обсуждении вариантов последующей химиотерапии у больных с прогрессированием болезни после антрациклинов и/или таксанов.

### Abstract

The aim of the treatment of advanced breast cancer, in addition to increasing of overall survival and increasing of the duration of remission, is to improve the quality of life of such patients. To date, the determining factor in the treatment of patients with advanced breast cancer is a biological type of the tumor, and the approach to the choice of chemotherapy should be individualized taking into account many factors, including the duration of progression-free survival, already provided treatment, the biology of the tumor, presence of visceral metastases, the nature of comorbidity and the patient's wishes. All these factors need to be considered when discussing the options for subsequent chemotherapy in patients with disease progression after anthracyclines and/or taxanes.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

винорелбин, рак молочной железы, монотерапия

### KEY WORDS

advanced breast cancer; oral vinorelbine; monotherapy

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

### CONTACT INFORMATION

**Khislamov Arthur A.** – surgeon, Moscow Clinical Scientific  
Center, e-mail: a.khisamov@mknc.ru

В настоящее время схемы лечения, основанные на производных антрациклина, являются стандартом при проведении адъювантной терапии. Ввиду риска развития кумулятивной кардиотоксичности, существует необходимость

разработки и внедрения альтернативных препаратов при лечении больных распространенным РМЖ, которые уже получили максимально допустимую дозу антрациклинов в адъювантных режимах. Таксаны находят все большее

применение в лечении ранних стадий заболевания, но ввиду их токсичности применение также является дискуссионным при лечении пациентов с прогрессированием РМЖ. Таким образом, на данный момент имеется необходимость разработки и внедрения терапии, основанной на препаратах, не являющихся производными таксанов и антрациклина [2].

Препаратами, которые в настоящее время наиболее часто используются в режиме монотерапии, являются винорелбин и капецитабин. Эффективность их была показана во второй фазе исследования EORTC10001. Пациентам назначался капецитабин в дозировке 1250 мг/м<sup>2</sup> перорально на 1–14 дни, либо винорелбин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 1-й и 8-й дни, в обеих группах длительность цикла составляла 3 недели. Противоопухолевая активность этих препаратов была сравнима, но профиль токсичности их различался. Так, гематологическая токсичность была присуща винорелбину в большей степени, а диарея и ладонно-подошвенный синдром – капецитабину [3].

В лечении рака традиционно доминировали формы препаратов для внутривенного введения. Но на данный момент времени постоянно увеличивается количество пероральных форм препаратов, которые имеют значительные преимущества перед внутривенными формами относительно удобства и простоты использования, что обуславливает предпочтение пероральных форм пациентами [4]. Такие препараты уже широко применяются при различных опухолях (капецитабин, эрлотиниб, gefитиниб, иматиниб, лопатиниб, леналидомид, талидомид, сунитиниб, сорафениб). Новые подходы в доставке активного вещества, такие как разработка гидрофильных полимерных основ препаратов, способных доставлять действующее вещество в кишечник, позволят увеличить количество пероральных форм препаратов [8].

Винорелбин – полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения с модифицированным катарантиновым кольцом. Принцип его действия на молекулярном уровне заключается в воздействии на динамическое равновесие тубулина в аппарате микротрубочек клетки. Он ингибирует полимеризацию тубулина и связывается преимущественно с митотическими микротрубочками. Винорелбин блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая смерть клетки в интерфазе или во время последующего митоза [9, 10, 11]. Первая пероральная форма винорелбина в капсулах из твердого геля не получила широкого применения из-за технологических особенностей. Вторая форма представляла капсулы из мягкого геля, заполненные раствором винорелбина, и также не была внедрена в клиническую практику из-за нестабильности действующего вещества. Третья форма представляет капсулы из мягкого геля, содержащие винорелбина тартрат, разведенный в растворе этанола, воды, глицерола и макрогола 400, она имеет

длительный срок годности, стабильна и коммерчески целесообразна.

Пероральная форма винорелбина быстро (1.5–3 часа) всасывается, а время полувыведения составляет около 40 часов. Винорелбин плохо связывается с белками плазмы (13%) и хорошо с тромбоцитами (78%), метаболизируется в печени, а абсолютная биодоступность составляет 40%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетический профиль пероральной формы винорелбина, а тошнота и рвота наблюдаются реже у тех пациентов, которые принимали препарат не натощак, поэтому пероральную форму винорелбина рекомендуется совмещать с легким приемом пищи. К настоящему времени идентифицированы все метаболиты винорелбина, но только один – диацетил-винорелбин – активен как у внутривенной, так и у пероральной формы препарата и метаболизируется примерно одинаково. Пероральная форма элиминируется в основном в неконъюгированной форме вместе с желчью. При этом пути метаболизма задействована CYP 3A4, изоформа цитохрома P450. Абсорбция препарата не замедлена у пациентов старшей возрастной группы. После приема внутрь, у пациентов старшего возраста концентрации винорелбина укладываются в разброс концентраций у молодых пациентов, а абсолютная биодоступность 38% статистически не отличается от таковой по сравнению с молодыми пациентами. В сравнении с внутривенной формой, пероральная демонстрирует линейную фармакокинетику с абсолютной биодоступностью в ~40%. Соответствие в дозировках между пероральной и внутривенной формой следующее: 80 мг/м<sup>2</sup> пероральной формы соответствует 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенной, а 60 мг/м<sup>2</sup> – 25 мг/м<sup>2</sup> [12].

Цитотоксический эффект является основным в химиотерапии пациентов с гормон-нечувствительным или гормон-резистентным распространенным РМЖ. Недавние достижения в этой области включают важные исследования о влиянии интенсивности дозирования, модифицировании имеющихся препаратов с целью уменьшения побочных эффектов и разработку и внедрение пероральных форм химиопрепаратов. Возможность использования такого лечения может увеличить эффективность паллиативной терапии и увеличить общую выживаемость пациентов с распространенными формами РМЖ. За последние два десятилетия внутривенная форма винорелбина продемонстрировала высокий уровень активности с частотой ответа на лечение в 35–50% и приемлемым уровнем токсичности [13]. Пероральная форма винорелбина продемонстрировала клиническую эффективность 55,7% и выживаемость без прогрессирования заболевания 8,2 месяца [95%ДИ] в клиническом исследовании II фазы [15].

Пероральная форма винорелбина в капсулах из мягкого геля была внедрена в практику в 1994 году, когда в работе,

оценивающей оптимальную дозу препарата, исследовалась эффективность 60, 80 и 100 мг/м<sup>2</sup> в неделю у 26 пациентов с распространенным РМЖ. Фармакокинетические характеристики оценивались при первом введении препарата. Все пациенты получили перед исследованием не более чем две схемы химиотерапии. Уровень максимально переносимой дозы составил 100 мг/м<sup>2</sup> в неделю, а основными побочными эффектами, ограничивающими увеличение дозировки препарата, были нейтропения, тошнота/рвота и запоры. Побочные эффекты при дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю были хорошо корригируемыми. Тошнота, рвота и диарея встречались часто, но редко носили тяжелый характер. Противоопухолевая активность была отмечена при всех дозах препарата, а рекомендуемая для дальнейших исследований доза составляла 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю с постоянным мониторингом количества нейтрофилов в крови. Объективный ответ опухоли на лечение был отмечен у 6 из 14 пациентов при дозировке >80 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Профиль безопасности пероральной формы винорелбина оказался сравним с таковым у внутривенной формы [16].

Результаты исследования II фазы, в которое вошли 70 пациентов с медианой возраста 60,6 лет (34% пациентов были в возрасте 65 лет и старше), показали, что пероральная форма винорелбина продемонстрировала клиническую эффективность в 55,7% с длительностью клинической эффективности – 11,1 месяцев и выживаемость без прогрессирования заболевания 8,2 месяца [15]. В другое мультицентровое исследование II фазы были включены 131 пациент, ранее получавшие полноценное химиотерапевтическое лечение, ответ на лечение пероральной формой винорелбина составил 11%. В обоих исследованиях винорелбин был хорошо переносим пациентами. Как и при лечении внутривенной формой препарата, часто отмечалась нейтропения, а нейропатия встречалась достаточно редко. В противоположность внутривенной форме введения, тошнота, рвота и диарея встречались часто лишь при отсутствии симптоматической (антиэметической и противодиарейной) терапии [16].

В первом крупном исследовании II фазы, оценивающим эффективность, переносимость и фармакокинетический профиль пероральной формы винорелбина, было включено 64 пациента с распространенным РМЖ, получивших препарат в качестве первой линии терапии. Препарат назначался в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> в неделю в течение первых 3 недель, с последующим повышением дозы до 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю при отсутствии нейтропии 4 степени, либо при не более чем одном эпизоде нейтропии 3 степени. Пациенты с объективным ответом на лечение или стабилизацией заболевания продолжали получать лечение в течение ≥12 недель. Из 58 доступных оценке пациентов у 4 (6,9%) был отмечен полный ответ на лечение и у 14 (24,1%) –

частичный, с общей частотой ответа 31% (95% ДИ: 19–43%). Необходимо отметить, что большинство включенных в исследование пациентов имели метастатическое поражение печени, легких или мультиорганное поражение, являющиеся плохими прогностическими факторами. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,4 недели. Не было отмечено летальных исходов вследствие лечения. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом была нейтропения – нейтропения 4 степени отмечена у 17,2% пациентов. Тошнота и/или рвота 3 и 4 степени отмечены у 3,1% и 4,6% соответственно. У одного пациента была отмечена нейротоксичность. Анализ качества жизни при помощи опросника C30 не выявил значимого влияния терапии винорелбином перорально до лечения, спустя 8 и 16 недель после начала лечения. Такой режим терапии винорелбином является эффективным и хорошо переносимым у пациентов с распространенным РМЖ и представляет альтернативу внутривенной форме. Серийные оценки качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-C30 демонстрируют отличную приемлемость лечения винорелбином перорально в качестве паллиативной терапии у пациентов с распространенным РМЖ. На преимущества такого лечения не влияли симптомы, вызванные побочными эффектами, а хорошее общее состояние пациентов удавалось поддерживать на протяжении всего лечения [18].

К похожим результатам пришли авторы исследования II фазы, в которое были включены 72 пациента с распространенным РМЖ, получавшие винорелбин перорально в качестве терапии первой линии. Увеличение дозы препарата с 60 мг/м<sup>2</sup> в неделю до 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю было успешно у 85% пациентов. Медиана числа введений препарата составила 10. Общая частота ответа на лечение составила 30%, медиана продолжительности жизни без прогрессии составила 4,6 месяцев, а медиана выживаемости – 21 месяц [19].

В исследовании, проведенном в Венском медицинском университете, представлен опыт лечения пероральной формой винорелбина у 100 пациентов. Большинство из них были позитивными по наличию рецепторов к гормонам, и все были резистентными к антрациклам. 42% пациентов получали винорелбин в качестве первой линии терапии, 36% – в качестве второй и 22% – в качестве третьей или более. HER2-позитивные опухоли были у 24% пациентов, вследствие чего этой категории пациентов назначался трастузумаб. Общая частота ответа на лечение составила 26%, включая 4% случаев полного ответа на лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7 месяцев, а медиана общей выживаемости – 17 месяцев. Авторами была отмечена большая эффективность пероральной формы винорелбина в качестве терапии первой линии. Из побочных эффектов 3 и 4 сте-

пени отмечена только нейтропения (18%) и тошнота/рвота (9%) [20].

В мультицентровом исследовании, проведенном в Испании, исследовали эффективность пероральной формы винорелбина. В работу было включено 45 пациентов, 53% из них были позитивными по наличию рецепторов к гормонам, и более 90% получали химиотерапию на ранних стадиях заболевания. Половина пациентов получила винорелбин в качестве первой линии терапии, вторая половина – в качестве второй линии. Медиана продолжительности лечения составила 13 недель (от 2 до 53 недель). Частота ответа на лечение (29.5%) оказалась близкой к результатам других исследований. Частота осложнений 3 и 4 степени оказалась достаточно низкой – у 7% пациентов отмечена нейтропения 3–4 степени [21].

В другом исследовании II фазы оценивалась эффективность пероральной формы винорелбина в качестве монотерапии первой линии у пациентов, получавших ранее в качестве адъювантного лечения химиотерапию антрациклинами или таксанами. В группе пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (у 77% диагностированы по крайней мере 3 локализации метастазов, у 81% – висцеральное поражение) отмечена достаточно высокая активность препарата – частота ответа на лечение составила 42%, а клинически положительный эффект отмечен у 69% пациентов. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 5 месяцев. Частота побочных эффектов была невысокой – у 12% отмечена лейкопения 3–4 степени [21].

Пероральная форма винорелбина в качестве монотерапии представляется оптимальным методом лечения в подгруппе пациентов, у которых основной целью лечения является контроль медленно прогрессирующего заболевания, например у пациентов с висцеральными метастазами (без жизнеугрожающих осложнений) или

у пациентов, резистентных к гормональной терапии. Согласно рекомендациям по терапии распространенного рака молочной железы ABC2, «У пациентов, предварительно принимавших антрациклины и таксаны (в условиях адъювантной терапии или метастазов) и не нуждающихся в комбинированной химиотерапии, предпочтительными вариантами являются капецитабин, винорелбин или эрибулин в качестве монотерапии» [1]. Пероральный прием винорелбина еженедельно является простым и легко достижимым методом лечения, одновременно сохраняя высокое качество жизни таких пациентов [2]. Несколько проведенных опросов показали, что при сравнимой эффективности и переносимости большинство пациентов внутривенным формам химиопрепаратов предпочитают принимать пероральные формы [5]. Пероральный прием может уменьшить тревожность у пациентов, опасаящихся внутривенных инъекций и может отсрочить необходимость использования центрального венозного катетера. Вне зависимости от того, принимается препарат дома или в лечебном учреждении, такое лечение уменьшает недостатки традиционного лечения за счет сокращения количества визитов к врачу и их продолжительности, мало влияя на повседневную активность пациентов [8].

Во многих работах прием винорелбина продолжался до установления факта прогрессии заболевания, без заранее запланированного количества циклов. Режимы химиотерапии, включающие пероральную форму винорелбина, позволяют увеличить длительность лечения вследствие их активности и отсутствия кумулятивной токсичности [2]. Приведенный обзор литературы позволяет заключить, что монотерапия пероральной формой винорелбина является эффективной и безопасной опцией в лечении пациентов с метастатическим РМЖ, облегчая проведение полноценного лечения, одновременно повышая качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, et al. Locally-recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5): v15–9.
- Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. *Cancer Treat Rev*. 2012 Apr;38(2):120–6. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.005. Epub 2011 Jul 13. Review.
- Pajk B, Cufer T, Canney P, et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC10001 randomized phase II trial. *Breast* 2008;17:180–5.
- Twelves C, Gollins S, Grieve R et al. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006 17: 239–245.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110–115.



# КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ<sup>1-5</sup> СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ<sup>1,6,7</sup>



**НАВЕЛЬБИН Капсулы**  
винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания<sup>1-5</sup>  
Низкая кумулятивная токсичность<sup>1-2</sup>  
Качество жизни<sup>1-7</sup>

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

1. Petrelli F et al. European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finck J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bannoun J et al. Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Compone M et al. Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR et al. Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9. 7. Jensen LH et al. Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011

За полной информацией о препарате обращаться к инструкции по медицинскому применению

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15

Тел.: +7 495 789 9533, факс: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



**Pierre Fabre**  
Médicament

6. Wojtacki J, Wiraszka R, Rolka-Stempniewicz G et al. Breast cancer patients' preferences for oral versus intravenous second-line anticancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 4 (Suppl 2): 159 (Abstr 381).
7. Fallowfield L, Atkins L, Catt S et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 205–210.
8. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):212–22. Epub 2007 Nov 15. Review.
9. Fellous A, Ohayon R, Vacassin T, et al. Biochemical effects of vinorelbine on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol* 1989;16(Suppl. 4).
10. Cros S, Wright M, Morimoto M, et al. Experimental antitumor activity of vinorelbine. *Semin Oncol* 1989;16(Suppl. 4).
11. Goa K, Faulds D. Vinorelbine: a review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy. *Drug Aging* 1994;5(3):200–34.
12. Gebbia V, Puozzo C. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Sep;4(5):915–28. Review.
13. Fumoleau P, Delgado DM, Delozier T et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in firstline advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* (1993) 11:1245–1252.
14. Garcia-Conde J, Lluch L, Martin M et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann. Oncol.* (1994) 5(9):854–857.
15. G.G. Steger, A. Dominguez, O. Switsers, N. Dobrovolskaya, F. Giotto, I. Glogowska, N. Tubiana-Mathieu, M. Pecherstorfer, A. Ardizzoia, P. Bounoux, M. Blasinska, C. Veyret, S. Garcia, J. Dorca, C. Marth, G. Manikhas, M. Benasso, S. Protsenko G. Villanova, E. Espinosa. Phase II study evaluating oral vinorelbine as a single-agent as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients with bone metastases (norbreast-228 trial): first efficacy results. *ESMO*, 2014.
16. Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, Mauriac L, Piccart M. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann. Oncol.* (2001) 12(12):1683–1691.
17. Winer E, Chu L, Spicer DV. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin. Oncol.* (1995) 22(2 Suppl. 5):72–78.
18. Freyer G, Delozier T, Lichinister M et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* (2003) 21(1):35–40.
19. Amadori D, Koralewski P, Tekiel A. Efficacy and safety of navelbine oral (NVBO) in first line metastatic breast cancer (MBC). *Eur. J. Cancer* (2001) 37:22 Abstract.
20. Pluschnig U, Bartsch R, Gampenrieder S, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 8) (abstract 160). Blancas I, Morales S, Diaz N, et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:15S (abstract 1090).
21. Mansour M, Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracyclines and/or taxanes. *Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment*, 2010 (abstract 627).

АТРОШЧЕНКО А.О., ДАНИЛОВ М.А., ПОЗДНЯКОВ С.В., ДОЛГОПЯТОВ И.А.  
ATROSHCHENKO A. O., DANILOV M. A., POZDNJAKOV S. V., DOLGOPYATOV I. A.

## ИННОВАЦИОННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

# Сочетание раннего рака толстой кишки и незавершенного поворота кишечника

## The combination of colon cancer in young man with embryological internal organs disorders

**Цитирование:** ATROSHCHENKO A. O., DANILOV M. A., POZDNJAKOV S. V., DOLGOPYATOV I. A. The combination of colon cancer in young man with embryological internal organs disorders. Malignant Tumours 2016; 1: 49–54.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1-49–54

### Введение

Колоректальный рак является одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии. Каждый год выявляется около 1,5 миллионов новых случаев КРР, порядка 600 тыс человек ежегодно умирает от данного заболевания. Результаты лечения до настоящего времени остаются неоднозначными. Риск развития колоректального рака у лиц молодого возраста достигает 5%. Сочетание эмбриональных нарушений закладки внутренних органов и раннего КРР остается по данным литературы малоизученной проблемой. Анализ случаев сочетания КРР у молодых пациентов с нарушением закладки внутренних органов является интересной проблемой современной онкологии.

### Summary

Today, the colorectal cancer is one of the most actual problem in contemporary oncology. Every Year determined nearly 1.5 million new cases of CRC and half of them have died. The treatment results nowadays still controversial. A young patients have 5% risk of colorectal cancer. The combination of embryological disorders of internal organs with early CRC is not well described in the literature. Case – match analysis of combination CRC in young people with embryological disorders of internal organs is very interesting oncological problem.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак ободочной кишки, аденокарцинома толстой кишки, синдром Ледда

### KEY WORDS

colorectal cancer, cancer in young patients, embryological disorders

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Атрощенко Андрей Олегович** – к.м.н., врач колопроктолог-онколог, заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: dr.atroshchenko@gmail.com

**Данилов Михаил Александрович** – к.м.н., врач колопроктолог, старший научный сотрудник колопроктологического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: m.danilov@mknc.ru

### CONTACT INFORMATION

**Atroshchenko Andrey Olegovich** – MD, PhD, head of Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: dr.atroshchenko@gmail.com

**Danilov Mikhail Aleksandrovich** – MD, PhD, surgeon coloproctologist, Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: m.danilov@mknc.ru

**Поздняков Степан Валерьевич** – врач колопроктолог-онколог отделения колопроктологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: dr.p.stepan@inbox.ru

**Долгопят Игорь Александрович** – врач-ординатор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: link114@yandex.ru

**Pozdnjakov Stepan Valerievich** – surgeon coloproctologist – oncologist, Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: dr.p.stepan@inbox.ru

**Dolgopyatov Igor Aleksandrovich** – resident of Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: link114@yandex.ru

Колоректальный рак считается исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития данного заболевания достигает 5–6%. Ежегодно в мире диагностируется около 1,5 миллиона новых случаев колоректального рака. Пятилетняя выживаемость при колоректальном раке составляет примерно 60–40% [1].

На сегодняшний день статистические данные свидетельствуют о том, что в России колоректальный рак занимает одну из ведущих позиций. За последние 20 лет рак толстой кишки переместился в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с 6-го на 3-е место. В России среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин колоректальный рак составляет 8,7%, прочно занимая 3-е место после рака легкого (26,5%) и желудка (14,2%). Среди заболевших женщин соответственно 11,1% вслед за раком молочной железы (18,3%) и кожи (13,7%). Более того, все чаще отмечается, что заболеваемость этой формой рака выходит на второе место после рака легких у мужчин и после рака молочной железы у женщин. Во многих странах по распространенности и смертности колоректальный рак опережает рак желудка.

Почти 70% больных раком толстой кишки старше 65 лет, и это заболевание встречается редко у лиц моложе 40 лет [2], однако данный показатель крайне вариателен в зависимости от факторов риска [3].

Пороки (аномалии) ротации и фиксации кишечника в специальной литературе рассматриваются как отдельные нозологические формы, имеющие разнообразные клинические проявления [4]. Данный вид аномалий встречается в 1 случае из 500 новорожденных и в 85% проявляется в первые месяцы жизни ребенка. Чаще всего данные проявления требуют экстренного хирургического вмешательства [5]. В зрелом возрасте обнаруживается от 0,2% до 0,5% случаев с клиническими проявлениями [6, 7], самым частым из которых является наличие хронической абдоминальной боли [5]. Во время внутриутробного поворота кишечника разделяют три периода (рис. 1):

**Нарушения I периода поворота.** На 8–10-й неделе петля кишки, находящаяся в пупочном канатике, поворачивается на 90° против хода часовой стрелки (рис. а). Сохране-

ние данного положения называют отсутствием поворота (несостоявшимся поворотом), при этом вся толстая кишка располагается в левой половине брюшной полости, дуоденоеюнальный изгиб и вся тонкая – в правой. Кишечник, как правило, укорочен.

**Нарушения II периода поворота.** На 10–12-й неделе внутриутробного развития происходит возвращение петель кишечника из грыжевого мешка с поворотом их против часовой стрелки еще на 180°. Общая брыжейка тонкой и толстой кишки фиксирована к задней брюшной стенке лишь в месте выхода верхней брыжеечной артерии (рис. б, в). Сохранение этого положения носит название незавершенного (неполного) поворота кишечника. Характеризуется тем, что слепая кишка, не достигнув своего обычного места, располагается в эпигастральной области или в правом верхнем квадранте живота. Незавершенный поворот часто сопровождается образованием тяжей между слепой кишкой и задней брюшной стенкой, которые могут сдавливать двенадцатиперстную кишку. Узкий корень брыжейки создает условия для возникновения заворота средней кишки с последующей гангреной кишечника. Сочетание сдавления двенадцатиперстной кишки слепой или идущими от нее тяжами с заворотом средней кишки носит название синдрома Ледда. Если после совершения в первом периоде поворота на 90° против часовой стрелки

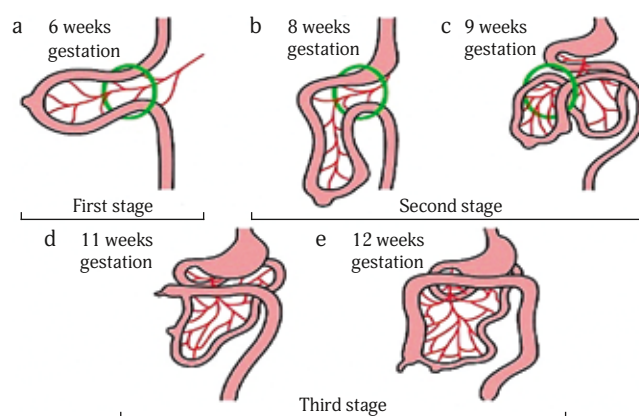


Рис. 1





Рис. 2. Компьютерная томография



Рис. 3. Ирригограмма

происходит вращение на 90–180° в обратном направлении, возникает неправильный поворот кишечника (поворот кишечника в обратном направлении). В таком случае толстая кишка ложится позади брыжеечных сосудов. Не следует смешивать это состояние с инверсией кишечника, разновидностью или составной частью *situs viscerum inversus*, возникающего гораздо раньше – в фазу гаструляции. К нарушениям II периода поворота относят также внутренние грыжи (грыжи мезоколон), возникающие при окутывании всей тонкой кишки или отдельных ее петель брыжейкой толстой кишки.

**Нарушения III периода поворота.** После завершения II периода поворота слепая кишка постепенно занимает свое место, происходит фиксация кишечника и образование корня брыжейки тонкой и толстой кишки (3–4-й месяц внутриутробного развития) (рис. d, e). При нарушении I периода поворота возникают подвижная (имеющая собственную брыжейку) слепая кишка, ретроцекальное расположение червеобразного отростка, сохраняется общая брыжейка тонкой и толстой кишки. При фиксации кишечника могут возникнуть аномальные сращения и тяжи.

Основными видами нарушений ротации кишечника являются:

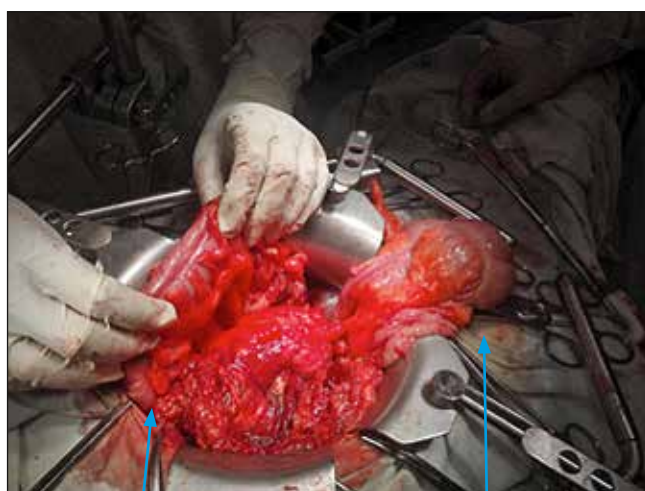
- 1) гиперфиксация 12-перстной кишки эмбриональными тяжами, высокое расположение слепой кишки;
- 2) изолированный заворот тонкой кишки;
- 3) синдром Ледда;
- 4) подпеченочное расположение слепой кишки;
- 5) мобильная слепая кишка (*coecum mobile*);
- 6) неправильная фиксация слепой кишки [4].

Учитывая вышеизложенные статистические данные, а именно относительно нечасто встречающейся ранний рак толстой кишки и крайне редко встречающийся незавершенный поворот кишечника у взрослых, сочетание этих двух патологий и клинического наблюдения, изложенного ниже, является крайне редким и интересным с клинической точки зрения, начиная с этапа диагностики, особенностей анатомии и ее влияния на хирургическое вмешательство, а также послеоперационного ведения пациента. Больной Ш. 28 лет поступил в МКНЦ с диагнозом: рак поперечной ободочной кишки. Из анамнеза известно, что на протяжении всей жизни беспокоят периодические боли в животе, с преобладанием в мезогастральной и эпигастральной областях. Находится под наблюдением у гастроэнтеролога, проводилась лекарственная терапия по коррекции микрофлоры кишечника без выраженного эффекта.

С октября 2015 года отметил повышение интенсивности и частоты болевого синдрома. В связи с очередным болевым приступом, не купировавшимся анальгетиками, был госпитализирован в инфекционную больницу, где инфекционный генез заболевания был исключен, переведен в хирургическое отделение. В связи с невозможностью исключить острую хирургическую патологию была выполнена диагностическая лапароскопия, при которой данных указывающих на острую хирургическую патологию выявлено не было. Аллергоанамнез и вредные привычки отрицает. Хронических заболеваний нет. Оперативных вмешательств ранее не было. Онкоанамнез не отягощен.

Пациент дообследован, выполнена ирригоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, при которой в печени и легких очаговых образований не выявлено, в проекции левого изгиба ободочной кишки определяется объемное солидное образование, стенозирующее просвет кишки протяженностью до 11 см, регионарные лимфатические узлы – до 7 мм в диаметре; на серии томограмм отмечается расположение купола слепой кишки в левой подвздошной области (рис. 2, 3).

Пациенту с целью верификации новообразования выполнена колоноскопия, при которой в проекции нисходящей ободочной кишки на расстоянии 70 см от переходной анальной складки визуализирован дистальный край опухоли, циркулярно, в виде удавки, стенозирующей просвет



Нисходящая ободочная кишка  
Купол слепой кишки  
Тонкая кишка

Рис. 4

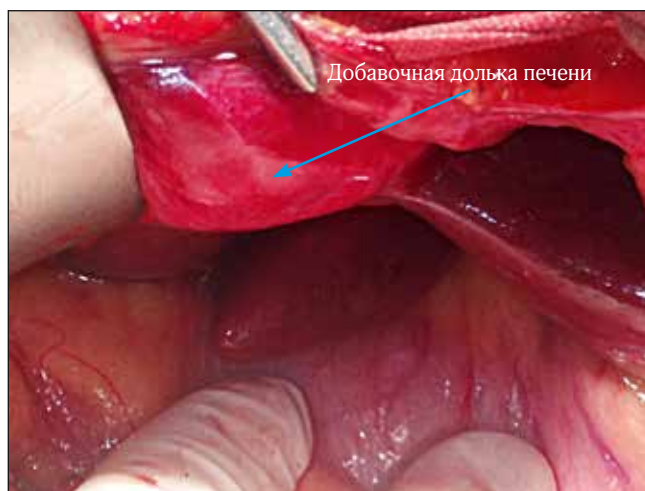
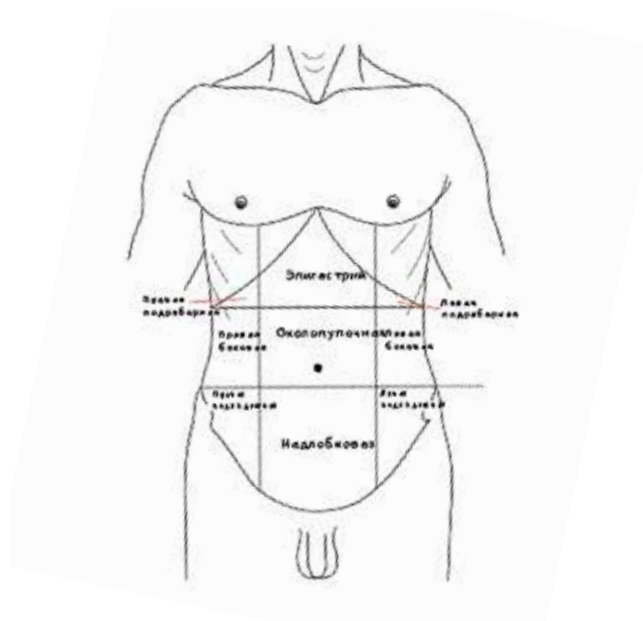


Рис. 5



Рис. 6. Рассечение спаек, мобилизация ободочной кишки



кишки; выполнена биопсия из опухоли. Гистологическое исследование биопсийного материала: умеренно дифференцированная аденокарцинома.

После предоперационной подготовки пациент в плановом порядке оперирован. Учитывая данные обследования, распространенность опухолевого поражения и возможной вариации в анатомии, было принято решение о выполнении вмешательства открытым, лапаротомным доступом.

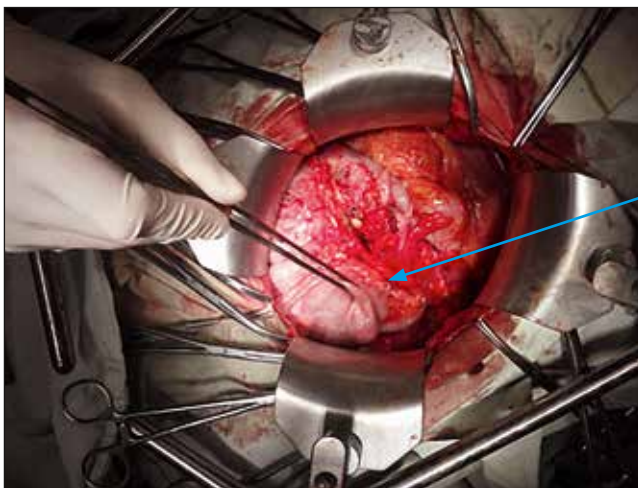
#### Операция:

Выполнена срединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости выявлено, что восходящий отдел ободочной кишки интимно спаян с нисходящим отделом, купол слепой кишки находится в левой подвздошной области. Правый отдел брюшной полости представлен тонкой кишкой. В брюшной полости тотальный спаечный процесс. Двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа находятся в брюшной полости. Связка Трейца отсутствует, вместо нее множественные плоскостные спайки. Брыжейка тонкой кишки выше брыжейки толстой кишки, брыжейка толстой кишки удлинена (рис. 4).

В области левого изгиба ободочной кишки визуализируется опухолевый конгломерат размерами 10x10 см. Опухоль прорастает в стенку поперечной ободочной кишки и врастает в нисходящую ободочную кишку, образуя «подкову». Прорастания в окружающие ткани не отмечено. Очаговых образований печени не выявлено, обращает на себя внимание наличие добавочной доли печени (рис. 5).

С техническими сложностями выполнены разделение спаек, мобилизация левых отделов толстой кишки с опухолью. Визуализированы левые ветви a.colica media, a.colica sinistra. Выполнена левосторонняя гемиколэктомия с лим-





Правые отделы  
ободочной кишки  
в правом латеральном  
канале

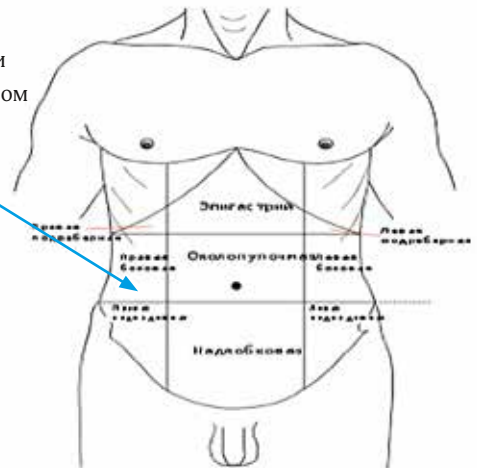
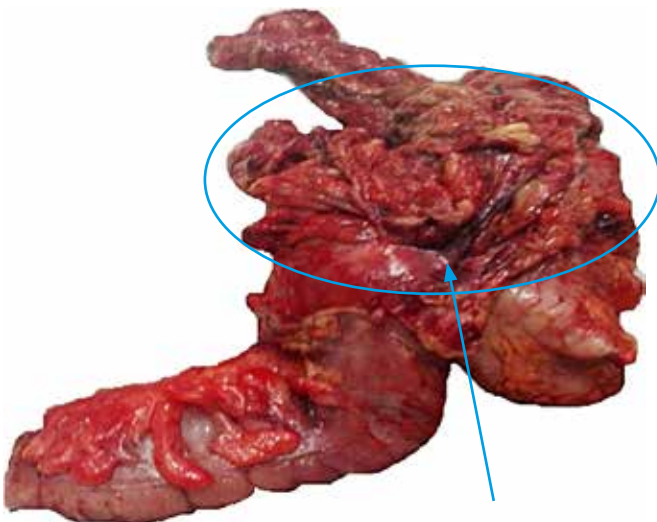
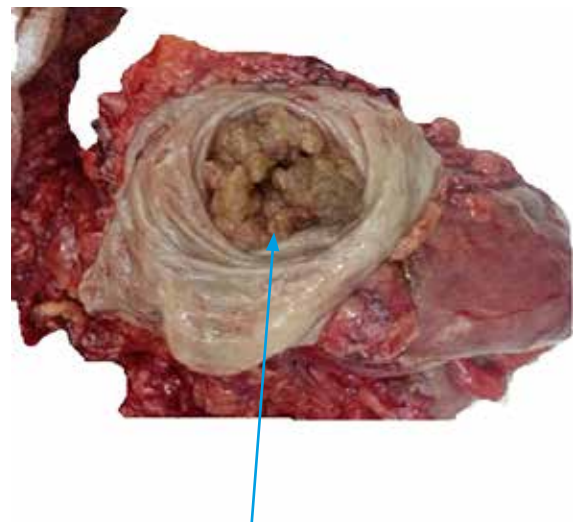


Рис. 7



Прорастание опухоли между поперечной  
ободочной и нисходящей ободочной кишкой



Вид опухоли на разрезе

Рис. 8. Удаленная левая половина ободочной кишки с опухолью и лимфатическими узлами

фодиссекцией D3, сформирован ручной трансверзоасцен-  
деанастомоз, правые отделы толстой кишки фиксированы  
в правый латеральный канал (рис. 6, 7).

Послеоперационный период протекал гладко, пациент  
выписан на 7-е сутки после операции. Гистологическое  
исследование операционного материала: опухоль кишки  
имеет строение умереннодифференцированной адено-  
карциномы с прорастанием в мышечную оболочку тол-  
стой кишки. В 12-ти исследованных лимфатических узлах  
опухолевых клеток не выявлено.

Окончательный клинический диагноз: рак левого изгиба  
ободочной кишки pT 4bN0M0. Незавершенный поворот  
кишечника.

Результаты тестов на мутации генов Kras – дикий тип,  
MSI – не выявлено, генетические тесты на синдром Лин-  
ча – отрицательный. Пациенту через 14 дней после опера-  
ции начат курс полихимиотерапии в режиме Folfox 6.

Данное клиническое наблюдение можно расценить как  
нарушение конца второго-начала третьего периода вну-  
триутробного поворота кишки, т.к. была обнаружена  
неправильная фиксация слепой кишки, с удлинённой  
брыжейкой, и наличие спаечного процесса в брюшной  
полости в виде тяжей. Исходя из анамнеза пациента  
можно сделать вывод, что именно нарушение фиксации  
кишечника стало причиной не купируемой абдоминаль-  
ной боли.

Рак толстой кишки в молодом возрасте (20–40 лет) чаще всего ассоциирован с наличием хронического воспалительного заболевания кишечника или же с генетическими аномалиями и мутациями генов.

Чаще всего наличие злокачественных новообразований толстой кишки у данного контингента больных связывают с наличием синдрома Линча. В молодом возрасте опухоли чаще всего локализируются в левых отделах ободочной кишки. При гистологическом исследовании операционного материала у молодых больных выявляется поражение большего количества лимфатических узлов, чем в более старшем возрасте [8]. В прогностическом плане имеет большое значение срок постановки диагноза от начала заболевания и стадия опухоли. Сложность диагностики заключается в значительно меньших клинических проявлениях в молодом возрасте ввиду компенсаторной возможности организма и отсутствия фоновых заболеваний. В качестве заключения стоит отметить, что данный клинический случай является крайне редким наблюдением.

Незавершенный поворот кишечника и нарушения его фиксации могут встретиться в практике врачей многих специальностей и создать большие трудности при постановке правильного диагноза и определения тактики ведения больного. В данном клиническом примере в связи с наличием данной аномалии были большие технические трудности при выполнении радикальной операции у молодого пациента с ранним раком толстой кишки, связанные со спаечным процессом и отсутствием нормальной анатомии. Настороженность по поводу раннего рака, учитывая тенденцию к снижению возраста пациентов в сторону более молодого [8], должна иметь место у всех больных с наличием абдоминальной боли неясного генеза. Эти больные должны подвергаться более тщательной диагностике. Детальное изучение инструментальных данных обследования, в данном примере – компьютерной томографии, позволяет заподозрить вариативность в анатомии и помогает в определении оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Е. Н. Имянитов «Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения». НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, 2005 г.  
  
Imyanitov E. N. «Clinical and molecular aspects of colorectal cancer: etiopathogenesis, prevention, individualization of treatment.» Oncology Institute. prof. NN Petrov, St. Petersburg, 2005.
2. R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta, S. Mosconi, M. Mandalà, A. Cervantes & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Working Group «Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up» Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi64–vi72, 2013.
3. Boyle P., Leon M. E. Epidemiology of colorectal cancer // Brit. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 125.
4. А. И. Ленюшкин, И. Н. Хворостов «Аномалии ротации и фиксации кишечника у детей». Научный центр здоровья детей РАМН, Москва 2007 г.  
  
Lenyushkin A. I., Khvorostov I. N. «Anomalies of intestinal rotation and fixation in children.» Scientific Center of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow 2007.
5. Perry J. Pickhardt and Sanjeev Bhalla «Intestinal Malrotation in Adolescents and Adults: Spectrum of Clinical and Imaging Features» AJR:179, December 2002.
6. Frantzides C. T., Cziperle D. J., Soergel K., Stewart E. «Laparoscopic Ladd procedure and cecopexy in the treatment of malrotation beyond the neonatal period». Laparosc Endosc Percutan Tech 1996;6:73–75.
7. Mazziotti M. V., Strasberg S. M., Langer J. C. «Intestinal rotation abnormalities without volvulus: the role of laparoscopy». J Am Coll Surg 1997;185:172–176.
8. H. M. Quah, R. Joseph, D. Schrag, J. Shia, J. G. Guillem, P. B. Paty, L. K. Temple, W. D. Wong and M. R. Weiser Young Age Influences Treatment but not Outcome of Colon Cancer Ann. Surg. Oncol. Vol. 14, No. 10, 2007.



ДЖУГАШВИЛИ М., ПОКРОВСКИЙ В. С., СНЕГОВОЙ А. В.  
DZHUGASHVILI M., POKROVSKY V. S., SNEGOVOY A. V.

## ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

# Новые возможности в коррекции микронутриентной недостаточности у больных со злокачественными новообразованиями

## Novel approaches for the correction of micronutrient deficiency in patients with malignant tumors

**Цитирование:** DZHUGASHVILI M., POKROVSKY V. S., SNEGOVOY A. V. Novel approaches for the correction of micronutrient deficiency in patients with malignant tumors. Malignant Tumours 2016; 2: 55–65.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–55–65

### Резюме

Метаболизм опухолевых клеток при онкологических заболеваниях является причиной дефицита микронутриентов, особенно при распространенном опухолевом процессе. На сегодняшний день доказано, что у пациентов со злокачественными новообразованиями имеется дефицит отдельных аминокислот (глицин, аргинин, цистеин, аспарагин, лизин, метионин), витаминов (С, Е, D, группы В) и ряда микроэлементов (цинк, марганец, селен). К сожалению, проблеме микронутриентного дефицита и необходимости ее коррекции при онкологических заболеваниях не уделяется должного внимания. В современных исследованиях, в частности, проведенных у больных гепатоцеллюлярной карциномой в терминальной стадии, показано, что использование препаратов, влияющих на микронутриентный метаболизм (например, Онкоксин), позволяет увеличить аппетит, улучшить качество жизни, общее самочувствие и 2-месячную выживаемость. Таким образом, рациональная коррекция определенных микронутриентов может положительно влиять на общее состояние больных, результаты лечения и открывает новые перспективы в коррекции нарушений метаболизма у онкологических больных.

### Abstract

The cancer cell metabolism leads to micronutrient deficiency of micronutrient deficiency, especially in patients with advanced disease. Various studies in patients with malignant tumors revealed the deficit of certain amino acids (glycine, arginine, cysteine, asparagine, lysine, methionine), vitamins (C, E, D, group B), and a number of trace elements (zinc, manganese, selenium). However, the problem of micronutrient deficiency, as well as the necessity of its correction in cancer patients are not widely recognized and poorly implemented by oncologists. The clinical studies in patients with terminal stage of hepatocellular carcinoma have shown that the use of food supplements affecting the micronutrient metabolism (e.g. Oncoxin) can improve appetite, quality of life and well-being. Furthermore, the ability to improve the 2 months overall survival in this group of patients by using of Oncoxin was demonstrated. Thus, the rational correction of micronutrient deficiency can have a positive effect on the general condition of patients and treatment results.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

злокачественные новообразования, микронутриентная недостаточность, Онкоксин

### KEY WORDS

malignant tumors, micronutrient deficiency, Oncoxin

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Майя Джугашвили** – к.м.н., радиационный онколог, Мадридский институт онкологии (Grupolmo), Мурсия, Испания, e-mail: maia@imoncology.com

### CONTACT INFORMATION

**Maia Dzhugashvili** – MD, PhD, Instituto multidisciplinar oncológico (Imoncology), Murcia, Spain, e-mail: maia@imoncology.com

**Покровский Вадим Сергеевич** – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории комбинированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: vadimpokrovsky@gmail.com

**Снеговой Антон Владимирович** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: anvs2012@gmail.com

**Pokrovsky Vadim Sergeevich** – MD, PhD, DSc, senior researcher, Lab. of combined chemotherapy, N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: vadimpokrovsky@gmail.com

**Snegovoy Anton Vladimirovich** – MD, PhD, senior researcher, Dep. of outpatient chemotherapy, N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: anvs2012@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Нутритивная недостаточность является распространенной проблемой при онкологических заболеваниях и рассматривается как независимый неблагоприятный фактор, влияющий на выживание онкологических больных [1]. Установлено, что на момент постановки диагноза 60% пациентов с новообразованиями верхних отделов ЖКТ и 45% больных раком легких имеют значительную потерю массы тела [2]. Нутритивная недостаточность развивается в силу множества причин, среди которых анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор, мукозиты, дисфагия, нарушение вкуса, системное воспаление и другие [1]. Энергетический и пластический дефицит в сочетании с микронутриентной недостаточностью приводят к снижению функции иммунной системы, инфекционным послеоперационным осложнениям, потере мышечной массы, слабости, а также способствуют увеличению токсичности и снижению эффективности противоопухолевого лечения. Кроме того, развитие синдрома анорексии-кахексии является непосредственной причиной смерти примерно 20% онкологических больных [1].

Нутритивная недостаточность является фактором повышенного риска в период лечения онкологических больных и приводит к раннему формированию синдрома полиорганной недостаточности, росту медикаментозной нагрузки, увеличению длительности пребывания больных в стационаре и, как следствие, прямых и косвенных затрат на лечение [3].

Коррекция статуса питания способствует улучшению прогноза выживаемости, снижению риска послеоперационных осложнений и повышению качества жизни. Она позволяет обеспечить положительный азотистый баланс, снизить частоту инфекционных осложнений, увеличить

массу тела, уровень альбумина, число лимфоцитов. По данным Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (2003 г.), применение нутритивной поддержки в домашних условиях приводит к увеличению выживаемости до 2 лет у 12–13% онкологических больных с III–IV стадией заболевания [1, 4, 5].

Очевидно, что для пациента необходимо поступление всех питательных веществ, однако в ряде случаев может потребоваться дополнительное количество микронутриентов, выбор которых должен быть обоснован с учетом имеющихся у больного метаболических нарушений, типа опухоли, ее локализации и плана предстоящего лечения.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Общие цели нутритивной поддержки у онкологических больных включают: коррекцию белково-энергетической недостаточности, поддержание висцерального пула белка, снижение частоты нежелательных явлений на фоне лучевой и/или химиотерапии, профилактику и лечение иммуносупрессии, повышение качества жизни [6].

На сегодняшний день для коррекции недостаточности нутритивного статуса применяют: парентеральное, энтеральное питание (включая модульное) и фармакологическое питание [3]. Однако большинство препаратов не учитывают биохимические особенности метаболизма у онкологических пациентов с точки зрения содержания микроэлементов и витаминов. Злокачественные новообразования зачастую сопровождаются микронутриентной недостаточностью, которая отличается от дефицита,

вызванного алиментарными причинами, поскольку имеет свои особенности, определяющиеся типом/локализацией процесса, проводимым лечением. Это позволяет считать актуальной задачу поиска новых комплексов витаминов и микроэлементов для нутритивной поддержки.

## **ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

По данным целого ряда исследований витамины необходимы не только в качестве коферментов в составе активных центров различных ферментов или экзогенных прогормонов, но также могут обладать некоторой антипролиферативной активностью [7]. Экспериментально доказаны безопасность использования комплексов витаминов, включая витамины группы В, С, Е, D при раковой кахексии у крыс, отсутствие при этом активации метастазирования, улучшение общего состояния [8].

Опухолевые клетки синтезируют коллагеназы и стромелизин, а также активатор плазминогена, что способствует разрыхлению межклеточного матрикса, нарушению цитоархитектоники клеток и облегчению процессов метастазирования [9]. Витамин С принимает участие в синтезе коллагена и в образовании коллагеновых «мостиков» в соединительной ткани, что позволяет использовать его в период реабилитации после оперативных вмешательств [10]. Также отмечена целесообразность приема витаминов С и Е больными раком почки [11].

Особое значение имеют витамины, участвующие в метаболизме метильных групп (В12, В6, фолиевая кислота), регулирующие процессы репарации и стабилизации структуры нуклеиновых кислот. Их дефицит сопровождается одно- или двучпочечными разрывами молекулы ДНК и повреждением хромосом, схожими с таковыми при действии ионизирующего облучения [12]. В ряде исследований установлено, что недостаток данных витаминов наблюдается при раке толстой кишки (с гиперэкспрессией p53) [13], поджелудочной железы [14] и предстательной железы [15]. В других работах было показано, что низкие уровни фолиевой кислоты и витамина В12 усугубляют течение инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), и могут способствовать развитию рака шейки матки из-за влияния на синтез капсидных белков вируса и изменения продукции одного из рибонуклеопротеинов [16]. Дефицит фолиевой кислоты и В12 сопровождается инфекцию *H. pylori*, пернициозную анемию и атрофический гастрит – состояния, предрасполагающие к развитию рака желудка [17]. При сочетанном дефиците витамина В12 и фолиевой кислоты, вследствие нарушения метаболизма фолатов, существенно возрастает вероятность развития атеросклероза, венозного тромбоза и злокачествен-

ных новообразований [18]. Установлено, что пониженное содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови может повышать риск развития рака желудка и вероятность его метастазирования в лимфатические узлы и печень [19]. Назначение витамина В12 больным раком простаты при установленном его дефиците улучшает соматическое состояние пациентов и не влияет на рост и метастазирование опухоли [20]. Оптимальное потребление фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12 снижает риск развития рака молочной железы [21]. Дополнительный прием никотинамида способствует накоплению 5-фторурацила в метастазах колоректального рака [22].

## **ЗНАЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

Одним из важнейших требований к аминокислотным препаратам является наличие в составе незаменимых аминокислот. В современных препаратах процент незаменимых аминокислот к их общему числу составляет примерно 45–46%. В последнее время важным аспектом является также обязательное включение в состав аминокислотных препаратов заменимых аминокислот, так как это способствует более эффективному синтезу белка [3].

Цистеин оказывает влияние на ферментативные антиоксидантные системы, поскольку его концентрация является скоростью-лимитирующей при синтезе восстановленного глутатиона. Уровень цистеина связан с витаминами В12 и В6, а также метионином, который при деметилировании преобразуется в гомоцистеин – предшественник цистеина. При участии В12 и фолиевой кислоты происходит реметилирование гомоцистеина до метионина, что позволяет сохранять резерв использования метильных групп в организме (поддержание стабильности ДНК). С другой стороны, превращение гомоцистеина в цистеин (В6 – ко-фактор) способствует поддержанию антиоксидантной активности. На первый взгляд представляется логичным использовать дополнительные дозы незаменимой аминокислоты метионина (как резерв метильных групп и источник цистеина), однако было показано, что это может приводить к развитию гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции [23]. Вместе с тем, дефицит метионина сопровождается снижением порога проявлений химической токсичности и играет определенную роль в канцерогенезе [23]. Поэтому очевидным источником поддержания нужной интенсивности метилирования и антиоксидантной активности является цистеин. Его введение в дополнение к витамину В12 и фолиевой кислоте повышает доступность гомоцистеина для реметилирования в метионин и способствует эффективной работе антиоксидантных систем, использующих восстановленный глутатион.

Аргинин является субстратом для трех изоферментов NO-синтаз: эндотелиальной, индуцибельной и нейрональной. Оксид азота выступает в качестве нейротрансмиттера, межклеточного мессенджера, а при образовании пероксинитрит-аниона инициирует нитрозативный стресс [24]. Необходимо отметить, что в регистре клинических исследований, который ведется Национальным институтом здоровья США, зарегистрировано множество испытаний аргинина как лекарственного средства при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, серповидно-клеточная анемия, метаболический синдром, преэклампсия, туберкулез, малярия, гипертензия беременных. Также аргинин активно изучается как иммуноактивный нутриент при сепсисе и у критически больных [25]. Исследуется возможность применения иммунонутрицевтиков, обогащенных аргинином, при раке желудка (NCT01704664), печени (NCT02041871), объемных абдоминальных хирургических вмешательствах (NCT00512213, NCT01256034), ряде других состояний. Кроме иммуномодулирующей функции L-аргинин может быть важен для профилактики потери мышечной массы при онкологических заболеваниях [26]. Возможность предотвращения потери мышечной массы при раке молочной железы с использованием аргинина в настоящее время изучается в одном из крупнейших университетов США (NCT00497380). Исследуется также способность аргинина улучшать качество жизни и сексуальную функцию у мужчин и женщин, перенесших онкологическое заболевание (NCT00459134, NCT01105130). Другим известным иммунонутрицевтиком является глицин. Кроме иммуномодулирующего действия данная аминокислота обладает противовоспалительным и цитопротективным эффектами [27]. Глицин способен снижать выраженность тканевого повреждения печени, почек, сердца и кишечника при синдроме ишемии-реперфузии, при восстановлении кровообращения после охлаждения [27]. Помимо этих эффектов глицин может уменьшать выраженность системного воспаления, важного фактора развития злокачественных новообразований и раковой кахексии [28, 29]. На модели сепсиса, а также при введении эндотоксина показано, что глицин снижает продукцию ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 – ключевых провоспалительных цитокинов, тесно вовлеченных в патофизиологию опухолевого роста и потерю мышечной массы [30, 31]. В экспериментальных работах установлено, что эта аминокислота угнетает активацию ряда транскрипционных факторов, включая ядерный фактор  $\kappa$ B, регулирующий экспрессию генов многих провоспалительных цитокинов и ферментов, участвующих в воспалительных реакциях, таких как ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ЦОГ2 [31]. Влияние на синтез липидных медиаторов воспаления опосредуется также снижением активности фосфолипазы A2 [31]. Важно, что глицин способен снижать нефро- и гепатотоксичность лекарств и ряда токсических

соединений [32]. Например, глицин уменьшает нефротоксичность циклоспорина А. Предполагается, что благодаря угнетению высвобождения из клеток Купфера простагландина E<sub>2</sub>, глицин блокирует повреждение печени, вызванное этим препаратом [33].

В основе противовоспалительных эффектов глицина лежит его способность снижать выработку активных форм кислорода (АФК) и уменьшать выраженность оксидативного стресса [34]. Установлено, что при добавлении в пищу глицина минимизируется угнетение активности Mg- и Cu-Zn-супероксиддисмутазы, глутатион-пероксидазы и каталазы [34].

Благодаря антиоксидантному действию и снижению продукции ФНО $\alpha$  глицин является антагонистом пролиферативных эффектов таких стимуляторов опухолевого роста, как пероксисомные пролифераторы и некоторые жирные кислоты (например, кукурузное масло) [35]. Кроме того, глицин угнетает рост меланомы B16 на 65%, что может свидетельствовать об универсальных противоопухолевых свойствах этой аминокислоты [36].

В клинических исследованиях было показано, что назначение диеты, обогащенной глицином, у пациентов, получивших оперативное лечение по поводу рака органов ЖКТ, уменьшается интенсивность воспалительной реакции и частота послеоперационных осложнений, включая инфекционные [28]. У лиц с метаболическим синдромом такая диета способствует снижению оксидативного стресса и систолического артериального давления [37]. Недостаточность глицина и цистеина у пожилых ВИЧ-инфицированных сопровождается дефицитом восстановленного глутатиона и, как следствие, нарушением окисления жирных кислот. Дополнительное введение в рацион таким пациентам этих аминокислот приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению массы тела и жировой ткани, увеличению силы скелетной мускулатуры [38].

## ЗНАЧЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Среди микроэлементов наибольшее значение в онкологии имеют селен, цинк, марганец, хром, медь, которые поступают в организм только извне, с пищей. Цинк является незаменимым микроэлементом, проявлениями его дефицита могут быть тяжелые иммунодефициты, уменьшение уровня тестостерона, олигоспермия, потеря мышечной массы [39]. Именно из-за развивающихся тяжелых инфекций при его недостаточности была установлена незаменимость цинка [39]. Позже дефицит цинка был признан причиной многих патологических состояний, включая задержку роста, нейросенсорные нарушения, когнитивные



расстройства, плохое заживление ран [39]. В настоящее время известно более 300 ферментов, для которых цинк является кофактором, и более 1000 транскрипционных факторов, которым этот элемент необходим для функционирования [39].

Цинк обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов. Его внутриклеточный уровень является критическим фактором активации CD4+ Т-лимфоцитов при их взаимодействии с ЛПС-активированными дендритными клетками [40]. Кроме того, внутриклеточный цинк регулирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса [40, 41]. Таким образом, цинк принципиально важен для ключевого этапа специфического иммунного ответа – антигенной презентации.

Помимо этого, цинк определяет нормальное созревание и функционирование нейтрофилов и NK-клеток [42]. Влияние этого микроэлемента на макрофаги разнонаправленное. Дефицит цинка приводит к нарушению фагоцитоза, внутриклеточного киллинга, за счет дисрегуляции ядерного фактора  $\kappa B$  активируется синтез ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и некоторых других провоспалительных цитокинов [41, 43].

Недавно было установлено, что цинк обладает антиоксидантным действием. Во-первых, этот микроэлемент ингибирует NADPH-оксидазу – значимый источник активных форм кислорода [44]. Во-вторых, Zn является ко-фактором супероксиддисмутазы – важнейшего фермента антиоксидантных систем и индуктором синтеза металлотронеинов – низкомолекулярных белков с большим количеством цистеина, обладающих способностью связывать тяжелые металлы и гидроксильные радикалы [44]. Дефицит цинка – это весьма распространенное состояние. До 35% пожилых людей в развитых странах имеют недостаточность этого микроэлемента [39]. Есть данные, что около 80% женщин не потребляют с пищей необходимое количество цинка [45]. Его дефицит сопровождает многие онкологические заболевания, такие как рак простаты, легких, яичников [46]. Он развивается у больных, получающих длительную терапию опиоидами по поводу хронической боли [47] или химиотерапию цисплатином [48].

В животной модели было установлено, что маргинальный дефицит цинка связан с гистопатологическими изменениями молочной железы, характерными для раковой трансформации [45]. Кроме того, предполагается, что в основе увеличения уровня Hh лиганда и активации Hh (Hedgehog) сигнального пути, одного из стимуляторов опухолевого роста при некоторых типах рака, лежит дефицит цинка [46]. Также установлено, что в физиологических условиях цинк действует как негативный регулятор Hh сигнального пути [46].

Интересные результаты получены при изучении влияния дополнительного приема цинка с пищей (45 мг/сут) у по-

жилых людей в возрасте 55–87 лет. Оказалось, что подобная интервенция приводит к снижению продукции ФНО, маркеров оксидативного стресса. Но самое главное, прием цинка сопровождается на 66% меньшей частотой инфекционных заболеваний в течение года наблюдения [49]. Важным свойством цинка является его способность корректировать нарушения вкуса, возникающие, в том числе, при онкологических заболеваниях, а также стимулировать потребление пищи, что чрезвычайно актуально при развитии синдрома анорексии-кахексии [50].

Марганец – компонент нескольких ферментов, необходимых для формирования нормальной структуры кости. При изучении экспериментального дефицита марганца у людей было установлено, что он сопровождается дерматитом по типу потницы и нарушениями липидного обмена [51]. Внимание исследователей марганец привлекает в первую очередь как ко-фактор одного из важнейших антиоксидантных ферментов – Mn-изофермента супероксиддисмутазы (Mn-СОД или СОД2), которая экспрессируется в митохондриях млекопитающих [52]. В течение длительного времени роль СОД2 в канцерогенезе только предполагалась, и лишь в 2015 году было опубликовано исследование, в котором получены прямые доказательства вовлеченности этого фермента в канцерогенез [52, 53]. У мышей с дефицитными по СОД2 гепатоцитами изменялась гистологическая картина печени, повышалась экспрессия опухолевых маркеров и увеличивалась чувствительность к канцерогенам [53]. Отсутствие продукции этого фермента клетками гепатомы сопровождалось их конверсией в более злокачественный фенотип и проявлением всех клеточных свойств, ассоциированных с опухолевой трансформацией [53]. При дефиците СОД2 в обеих моделях как *in vivo*, так и *in vitro*, наблюдались проканцерогенные изменения активности двух важнейших сигнальных путей, вовлеченных в опухолевую трансформацию: Wnt/ $\beta$ -катенинового и связанного с гипоксией [53].

## ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ В НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Помимо витаминов и микроэлементов, определенный положительный эффект на течение онкологических заболеваний и качество жизни пациентов могут оказывать различные макромолекулы, входящие в состав биологически активных добавок или лекарственных препаратов: глюкозамин, глицирризин, эпигаллокатехинагаллат и др.

В течение длительного времени глюкозамин использовался для лечения остеоартроза. Его эффективность при этом состоянии по-прежнему является предметом обсуждений, а результаты исследований часто противоречивы. Тем не менее, согласно кохрейновскому обзору, он может

снижать выраженность боли и улучшать функционирование суставов [54]. Благодаря тому, что глюкозамин в США находится в безрецептурном отпуске, а количество пациентов, страдающих остеоартрозом, очень велико, стало возможным оценить популяционные последствия его использования в рамках масштабного эпидемиологического исследования. В результате было установлено, что прием глюкозамина сопровождается снижением риска смерти: в первую очередь, от болезней легких (отношение рисков 0,59) и рака (отношение рисков 0,87) [55]. Это исследование вернуло интерес к глюкозамину. Предполагается, что в основе подобных эффектов глюкозамина лежит его способность уменьшать активность системного воспаления. В клинических исследованиях было показано, что его использование сопровождается снижением уровня С-реактивного белка и простагландина Е 2 [56], а в модели экспериментального колита было установлено, что глюкозамин подавляет экспрессию ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  в слизистой оболочке толстой кишки, причем эти эффекты опосредованы угнетением активности ядерного фактора  $\kappa$ B [57].

Глицирризиновая кислота (глицирризин) является иммуномодулятором, гепатопротектором и может использоваться для лечения цирроза печени, а также для профилактики многих вирусных инфекций. В Японии глицирризин зарегистрирован как лекарственный препарат, который традиционно используется при аллергических заболеваниях [58].

Исследования противоопухолевых свойств глицирризина активно продолжаются. Только за последние несколько лет были опубликованы десятки статей, описывающие механизмы, благодаря которым этот гликозид блокирует метаболизм опухолевых клеток. В настоящее время считается, что основным из них является способность связываться с белком HMGB1 и, как следствие, ингибировать опухолевое микроокружение и ангиогенез [59]. Были установлены другие эффекты глицирризина. Так, в культуре клеток аденокарциномы легких A549 и NCI-H23 глицирризин угнетает экспрессию и активность тромбосан-синтетазы и вызывает связанный с этим апоптоз опухолевых клеток [60]. Кроме того, было показано, что глицирризин подавляет рост клеток глиобластомы человека линии U251 (влияние на пролиферацию и апоптоз исследователи объясняют снижением экспрессии ядерного фактора  $\kappa$ B) [61]; предотвращает развитие рака толстой кишки в модели с использованием диметилгидразина (при угнетении экспрессии ядерного фактора  $\kappa$ B, ЦОГ-2, сосудистого эндотелиального фактора роста, ФНО $\alpha$  и увеличении сигнальных молекул апоптоза) [62], вызывает гибель клеток лейкоза мышей линии WENI-3 (активируя сразу несколько сигнальных путей апоптоза и подавляя пролиферативные стимулы) [63, 64]. Очевидно, что глицирризин не может рассматриваться как полноценный противоопухолевый препарат, однако

его действие может быть использовано для модификации биологических реакций у пациентов с онкологическими заболеваниями [64]. Уже опубликованы данные клинических исследований, свидетельствующие о высокой профилактической эффективности этого вещества в отношении гепатоклеточной карциномы у больных хроническим гепатитом С, не отвечающих на терапию интерфероном [65, 66].

Глицирризину свойственно не только противоопухолевое и противовоспалительное действие. Он обладает широким спектром гепатопротективных эффектов, которые были продемонстрированы в клинических испытаниях. Установлено, что глицирризин приводит к значительному снижению активности АЛТ и улучшению гистологической картины печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на терапию интерферон + рибавирин [67], при раннем назначении предотвращает прогрессирование аутоиммунного гепатита [68]. При инфекционном мононуклеозе, осложненном нарушением функции печени, глицирризин не только способствует ее более быстрому восстановлению, но также проявляет иммуномодулирующее действие, положительно влияя на клеточный иммунитет [69]. Гепатопротективные свойства глицирризина могут быть важны при токсическом поражении печени, вызванном химиотерапией. Эта особенность была показана у больных раком желудка. Установлено, что применение глицирризина при режимах химиотерапии FOLFOX и XELOX сопровождается значительно меньшим количеством случаев нарушения функции печени (более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой) [70].

Эпигаллокатехинагаллат (ЭГКГ) – природный полифенол, один из основных компонентов экстракта зеленого чая. Полифенолы давно привлекали внимание исследователей благодаря своей высокой антиоксидантной активности. Поскольку в основе канцерогенеза и опухолевой прогрессии лежит активация продукции активных форм кислорода, ЭГКГ стал изучаться как потенциальное противораковое средство. В качестве его основного противоопухолевого эффекта в настоящее время рассматривается способность угнетать активность белка теплового шока Hsp90 [71]. Только за первые 9 месяцев 2015 года было опубликовано 57 статей, содержащих в качестве ключевых слов «epigallocatechingallate» и «cancer» (PubMed). В основном, это статьи о модельных исследованиях или экспериментах *in vitro* с положительными результатами. Обнадешивающие предварительные результаты в небольших группах пациентов были получены при хроническом лимфолейкозе [72, 73, 74], рецидивах после хирургического лечения рака толстой кишки [75].

Важнейшим свойством полифенолов зеленого чая может быть их радиопротекторное и хемотекторное действие. Благодаря антиоксидантному и противовоспалитель-

тельному эффектам, ЭГКГ оказался высокоэффективен в купировании острого эзофагита, индуцированного радиотерапией или химиорадиотерапией [76, 77].

Применение ЭГКГ может быть также оправдано при различных состояниях, связанных с воспалением, в том числе системным. При интерстициальном цистите, язвенном колите, акне и некоторых других патологиях, в основе которых лежит воспаление, ЭГКГ может быть эффективен [78, 79, 80]. Предполагают, что противовоспалительное действие реализуется как через прямое угнетение активности ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ , так и через опосредованное снижение продукции АФК [81].

Таким образом, важность и ценность макро- и микронутриентов для онкологических больных на сегодняшний день является предметом активного научного поиска. В результате уже полученных данных стало возможным думать о научно-обоснованном применении данного направления.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В современных условиях молекулярно-биологического подхода к противоопухолевому лечению стало очевидно, что кроме блокирования патологических путей, обеспечивающих пролиферацию и метастазирование злокачественных новообразований, возможно и необходимо воздействовать на макро- и микроуровни метаболического процесса у онкологических больных. Одну из таких возможностей предоставляет препарат Онкоксин, который сочетает в себе следующие компоненты:

- 1) витамины – фолиевая кислота, цианокобаламин, пиридоксин, аскорбиновая кислота;
- 2) аминокислоты – глицин, аргинин, цистеин;
- 3) микроэлементы – цинк и марганец;
- 4) биологически активные вещества – глюкозамин, глицирризиновая кислота, экстракт зеленого чая, содержащий ЭГКГ.

Помимо нормализации нутритивного статуса, в экспериментальных исследованиях Онкоксин показал возможность торможения метастазирования рака толстой

кишки в печень [82], активации апоптоза и потенцирование антипролиферативного эффекта сорафениба на культуре гепатоцеллюлярной карциномы [83]. Онкоксин снижает пролиферацию гиперэкспрессирующих HER-2 клеток опухоли молочной железы BT474 и SKBR3 [84]. По данным клинических исследований, у больных гепатоцеллюлярной карциномой в терминальной стадии прием Онкоксина улучшает качество жизни и, возможно, увеличивает ее продолжительность [85]. Так, в этой клинической группе продемонстрировано достоверное улучшение 2-месячной выживаемости после приема Онкоксина (9 из 19 пациентов; 47%) в сравнении с теми, кто Онкоксин не получал (0 из 10 пациентов;  $p < 0,0001$ ). В данном клиническом исследовании не отмечено побочных эффектов Онкоксина, у 32% пациентов отмечалось улучшение аппетита и самочувствия [85]. Таким образом, использование Онкоксина может рассматриваться как дополнительный метод коррекции нутритивной недостаточности, положительно влияющий на качество жизни пациентов и результаты противоопухолевого лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема микронутриентного дефицита, равно как и микронутриентной поддержки при онкологических заболеваниях, часто не находит должного внимания и понимания у специалистов-онкологов. Вместе с тем, правильная сбалансированная диета с дополнительным введением определенных микронутриентов улучшает состояние больных и повышает шансы на выживание. Индивидуально подобранная своевременная нутритивная поддержка не только улучшает белково-энергетический статус пациентов, но и способствует сокращению частоты осложнений и сопутствующих заболеваний, благодаря чему снижает стоимость терапии и ухода за больными. Примером продуманной комбинации витаминов, аминокислот, микроэлементов и биологически активных веществ является Онкоксин, применение которого может улучшить как соматический статус онкологических пациентов, так и отдаленные результаты лечения.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк Л. В., Сельчук В. Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных // Практическая онкология. 2009. Т 10. № 1. с. 49–57.  
Snegovoy A. V., Saltanov A. I., Manzuk L. V., Selchuck V. U. Nutritional deficiency and methods for its treatment in cancer patients / Practical oncology, 2009 T 10. No1. p. 49–57.
2. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M., de Montreuil C. B., Schneider S. M., Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer // J Parenter Enteral Nutr. 2014. 38(2). p. 196–204.

3. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк Л. В., Сельчук В. Ю. Нутритивная поддержка при проведении химиотерапии // РМЖ. 2008. Т 16. № 27. с. 1818–1824.  
  
Snegovoy A. V., Saltanov A. I., Manzuk L. V., Selchuck V. U. Nutritional supplementation for chemotherapy / RMJ, 2008. T 16. No 27. p. 1818–1824.
4. Rolandelli R. H., Bankhead R., Boullata J. I., Compher C. W. Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding // Philadelphia. 2004. 672 p.
5. Гребёнкина Е. В., Гречканев Г. О. Применение нутритивной поддержки в комплексном лечении онкогинекологических больных // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 7. с. 72–76.  
  
Grebinkina E. V., Grechkanov G. O. Nutritional supplementation in complex treatment of patients with gynecologic cancers / Nizhny Novgorod Medical Journal 2006. N7. p. 72–76.
6. Хадышьян, Г. Г. Нутритивная поддержка онкологических больных пептидными смесями // Лечащий врач. 2005. № 2. с. 14–15.  
  
Khadyshyan G. G. Nutritional supplementation for cancer patients using peptide cocktails / Lechashiy Vrach 2005. N2. p. 14–15.
7. Громова О. А., Ребров В. Г. Витамины и канцерогенез // РМЖ. 2007. № 9. с. 34–39.  
  
Gromova O. A., Rebrov V. G. Vitamins and cancerogenesis / RMJ. 2007. N9. p. 34–39.
8. Perumal S. S., Shanthi P., Sachdanandam P. Energy-modulating vitamins – a new combinatorial therapy prevents cancer cachexia in rat mammary carcinoma // Br J Nutr. 2005. 93(6). p. 901–909.
9. Woo M., Park K., Nam J., Kim J. C. Clinical implications of matrix metalloproteinase-1, -3, -7, -9, -12, and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in colorectal cancer // J Gastroenterol Hepatol. 2007. 22(7). p. 1064–1070.
10. Finaud J., Lac G., Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training // Sports Med. 2006. 36(4). p. 327–358.
11. Bosetti C., Scotti L., Maso L. D., Talamini R., Montella M., Negri E., Ramazzotti V., Franceschi S., Vecchia C. L. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: A case-control study from Italy // Int J Cancer. 2007. 15. 120(4). p. 892–896.
12. Ames B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer // Mutat Res. 2001. 18. 475(1–2). p. 7–20.
13. Schernhammer E. S., Ogino S., Fuchs C. S. Folate and vitamin B6 intake and risk of colon cancer in relation to p53 expression // Gastroenterology. 2008. 135(3). p. 770–780.
14. Schernhammer E., Wolpin B., Rifai N., Cochrane B., Manson J. A., Ma J., Giovannucci E., Thomson C., Stampfer M. J., Fuchs C. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts // Cancer Res. 2007. 67(11). p. 5553–5560.
15. Pelucchi C., Galeone C., Talamini R., Negri E., Parpinel M., Franceschi S., Montella M., La Vecchia C. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 14(4). p. 944–948.
16. Pathak S., Bajpai D., Banerjee A., Bhatla N., Jain S. K., Jayaram H. N., Singh N. Serum one-carbon metabolites and risk of cervical cancer // Nutr Cancer. 2014. 66(5). p. 818–824.
17. Alkan A., Mizrak D., Utkan G. I. Lower folate levels in gastric cancer: is it a cause or a result? // World J Gastroenterol. 2015. 21(13). p. 4101–4102.
18. Whitehead V. M. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children // Br J Haematol. 2006. 134(2). p. 125–136.
19. Lee T. Y., Chiang E. P., Shih Y. T., Lane H. Y., Lin J. T., Wu C. Y. Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer // World J Gastroenterol. 2014. 20(32). p. 11313–11320.
20. Weinstein S. J., Stolzenberg-Solomon R. et al. Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk // Am J Clin Nutr. 2006. 84(4). p. 929–935.
21. Lajous M., Lazcano-Ponce E., Hernandez-Avila M. et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006. 15(3). p. 443–448.
22. Gupta N., Saleem A., Kotz B., Osman S. et al. Carbogen and nicotinamide increase blood flow and 5-fluorouracil delivery but not 5-fluorouracil retention in colorectal cancer metastases in patients // Clin Cancer Res. 2006. 15; 12(10). p. 3115–3123.
23. Fukagawa N. K., Galbraith R. A. Advancing age and other factors influencing the balance between amino acid



- requirements and toxicity // *J Nutr*. 2004. 134(6 Suppl). p. 1569–1574.
24. Vannini F., Kashfi K., Nath N. The dual role of iNOS in cancer // *Redox Biol*. 2015. 24;6. p. 334–343.
25. Cohen J., Chin W. D. Nutrition and sepsis // *World Rev Nutr Diet*. 2013. 105. p. 116–125.
26. Buijs N., Luttikhoud J., Houdijk A. P., van Leeuwen P. A. The role of a disturbed arginine/NO metabolism in the onset of cancer cachexia: a working hypothesis // *Curr Med Chem*. 2012. 19(31). p. 5278–5286.
27. Zhong Z., Wheeler M. D., Li X., Froh M., Schemmer P., Yin M., Bunzendahl H., Bradford B., Lemasters J. J. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003. 6(2). p. 229–240.
28. Giger U., Büchler M., Farhadi J., Berger D., Hüsler J., Schneider H., Krähenbühl S., Krähenbühl L. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study // *Ann Surg Oncol*. 2007. 14(10). p. 2798–2806.
29. Ham D. J., Murphy K. T., Chee A., Lynch G. S. 1, Koopman R. Glycine administration attenuates skeletal muscle wasting in a mouse model of cancer cachexia // *Clin Nutr*. 2014. 33(3). p. 448–458.
30. Grotz M. R., Pape H. C., van Griensven M., Stalp M., Rohde F., Bock D., Krettek C. Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two-hit sepsis model in rats // *Shock*. 2001. 16(2). p. 116–121.
31. McCarty M. F. Preclinical Studies Suggest Complex Nutraceutical Strategies May Have Potential for Preventing and Managing Sepsis // *Altern Ther Health Med*. 2015. 21 Suppl 2. p. 56–67.
32. Miller G. W., Lock E. A., Schnellmann R. G. Strychnine and glycine protect renal proximal tubules from various nephrotoxics and act in the late phase of necrotic cell injury // *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994. 125(2). p. 192–197.
33. Zhong Z., Li X., Yamashina S., von Frankenberg M., Enomoto N., Ikejima K., Kolinsky M., Raleigh J. A., Thurman R. G. Cyclosporin A causes a hypermetabolic state and hypoxia in the liver: prevention by dietary glycine // *J Pharmacol Exp Ther*. 2001. 299(3). p. 858–865.
34. Mauriz J. L., Matilla B., Culebras J. M., González P., González-Gallego J. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat // *Free Radic Biol Med*. 2001. 15.31(10). p. 1236–1244.
35. Rusyn I., Bradham C. A., Cohn L., Schoonhoven R., Swenberg J. A., Brenner D. A., Thurman R. G. Corn oil rapidly activates nuclear factor-kappaB in hepatic Kupffer cells by oxidant-dependent mechanisms // *Carcinogenesis*. 1999. 20(11). p. 2095–2100.
36. Rose M. L., Madren J., Bunzendahl H., Thurman R. G. Dietary glycine inhibits the growth of B16 melanoma tumors in mice // *Carcinogenesis*. 1999. 20(5). p. 793–798.
37. Díaz-Flores M., Cruz M., Duran-Reyes G., Munguia-Miranda C., Loza-Rodríguez H., Pulido-Casas E., Torres-Ramírez N., Gaja-Rodríguez O., Kumate J., Baiza-Gutman L. A., Hernández-Saavedra D. Oral supplementation with glycine reduces oxidative stress in patients with metabolic syndrome, improving their systolic blood pressure // *Can J Physiol Pharmacol*. 2013. 91(10). p. 855–860.
38. Nguyen D., Hsu J. W., Jahoor F., Sekhar R. V. Effect of increasing glutathione with cysteine and glycine supplementation on mitochondrial fuel oxidation, insulin sensitivity, and body composition in older HIV-infected patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(1). p. 169–177.
39. Prasad A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health // *J Trace Elem Med Biol*. 2014. 28(4). p. 357–363.
40. Kitamura H., Morikawa H., Kamon H., Iguchi M., Hojyo S., Fukada T., Yamashita S., Kaisho T., Akira S., Murakami M., Hirano T. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function // *Nat Immunol*. 2006. 7(9). p. 971–977.
41. Murakami M., Hirano T. Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling // *Cancer Sci*. 2008. 99(8). p. 1515–1522.
42. Shankar A. H., Prasad A. S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection // *Am J Clin Nutr*. 1998. 68. p. 447–463.
43. Haase H., Rink L. Signal transduction in monocytes: the role of zinc ions // *Biometals*. 2007. 20(3–4). p. 579–585.
44. Prasad A. S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells // *Mol Med*. 2008. 14(5–6). p. 353–357.
45. Bostanci Z., Mack R. P., Lee S., Soybel D. I., Kelleher S. L. Paradoxical zinc toxicity and oxidative stress in the mammary gland during marginal dietary zinc deficiency // *Reprod Toxicol*. 2015. 54. p. 84–92.

46. Xie J., Owen T., Xia K., Singh A. V., Tou E., Li L., Arduini B., Li H., Wan L. Q., Callahan B., Wang C. Zinc inhibits Hedgehog autoprocessing: linking zinc deficiency with Hedgehog activation // *J Biol Chem*. 2015. 1;290(18). p. 11591–11600.
47. Ciubotariu D., Ghiciuc C. M., Lupușoru C. E. Zinc involvement in opioid addiction and analgesia – should zinc supplementation be recommended for opioid-treated persons? // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2015. 4;10:29. Sweeney J. D., Ziegler P., Pruet C., Spaulding M. B. Hyperzincuria and hypozincemia in patients treated with cisplatin // *Cancer*. 1989. 63(11). p. 2093–2095.
48. Prasad A. S. Zinc: mechanisms of host defense // *J Nutr*. 2007. 137(5):1345–9.
49. Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Ikeda S., Miyawaki S., Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders // *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013. 5(1). p. 44–51.
50. Friedman B. J., Freeland-Graves J. H., Bales C. W., Behmardi F., Shorey-Kutschke R. L., Willis R. A., Crosby J. B., Trickett P. C., Houston S. D. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet // *J Nutr*. 1987. 117(1). p. 133–143.
51. Robbins D., Zhao Y. Manganese superoxide dismutase in cancer prevention // *Antioxid Redox Signal*. 2014. 20(10). p. 1628–1645.
52. Konzack A., Jakupovic M., Kubaichuk K., Görlach A., Dombrowski F., Miinalainen I., Sormunen R., Kietzmann T. Mitochondrial dysfunction due to lack of manganese superoxide dismutase promotes hepatocarcinogenesis // *Antioxid Redox Signal*. 2015. [Epub ahead of print].
53. Towheed T. E., Maxwell L., Anastassiades T. P., Shea B., Houpt J., Robinson V., Hochberg M. C., Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. (2). CD002946.
54. Bell G. A., Kantor E. D., Lampe J. W., Shen D. D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality // *Eur J Epidemiol*. 2012. 27(8). p. 593–603.
55. Kantor E. D., Lampe J. W., Navarro S. L., Song X., Milne G. L., White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation // *J Altern Complement Med*. 2014. 20(6). p. 479–485.
56. Bak Y. K., Lampe J. W., Sung M. K. Effects of dietary supplementation of glucosamine sulfate on intestinal inflammation in a mouse model of experimental colitis // *J Gastroenterol Hepatol*. 2014. 29(5). p. 957–963.
57. Koga K., Kawashima S., Shibata N., Takada K. Novel formulations of a liver protection drug glycyrrhizin // *Yakugaku Zasshi*. 2007. 127(7). p. 1103–1114.
58. Cichoń T., Smolarczyk R., Matuszczak S., Barczyk M., Jarosz M., Szala S. D-K6L 9 peptide combination with IL-12 inhibits the recurrence of tumors in mice // *Arch Immunol TherExp (Warsz)*. 2014. 62(4). p. 341–351.
59. Huang R. Y., Chu Y. L., Jiang Z. B., Chen X. M., Zhang X., Zeng X. Glycyrrhizin suppresses lung adenocarcinoma cell growth through inhibition of thromboxane synthase // *Cell Physiol Biochem*. 2014. 33(2). p. 375–388.
60. Li S., Zhu J. H., Cao L. P., Sun Q., Liu H. D., Li W. D., Li J. S., Hang C. H. Growth inhibitory in vitro effects of glycyrrhizic acid in U251 glioblastoma cell line // *Neurol Sci*. 2014. 35(7). p. 1115–1120.
61. Khan R., Khan A. Q., Lateef A., Rehman M. U., Tahir M., Ali F., Hamiza O. O., Sultana S. Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions via regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats // *PLoS One*. 2013. 8(2). p. 56020.
62. Chueh F. S., Hsiao Y. T., Chang S. J., Wu P. P., Yang J. S., Lin J. J., Chung J. G., Lai T. Y. Glycyrrhizic acid induces apoptosis in WEHI-3 mouse leukemia cells through the caspase- and mitochondria-dependent pathways // *Oncol Rep*. 2012. 28(6). p. 2069–2076.
63. He S. Q., Gao M., Fu Y. F., Zhang Y. N. Glycyrrhizic acid inhibits leukemia cell growth and migration via blocking AKT/mTOR/STAT3 signaling // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015. 8(5). p. 5175–5181.
64. Veldt B. J., Hansen B. E., Ikeda K., Verhey E., Suzuki H., Schalm S. W. Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon // *Scand J Gastroenterol*. 2006. 41(9). p. 1087–1094.
65. Ikeda K., Kawamura Y., Kobayashi M., Fukushima T., Sezaki H., Hosaka T., Akuta N., Saitoh S., Suzuki F., Suzuki Y., Arase Y., Kumada H. Prevention of disease progression with anti-inflammatory therapy in patients with HCV-related cirrhosis: a Markov model // *Oncology*. 2014. 86(5–6). p. 295–302.
66. Manns M. P., Wedemeyer H., Singer A., Khomutjanskaja N., Dienes H. P., Roskams T., Goldin R., Hehnke U., Inoue H.; European SNMC Study Group. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // *J Viral Hepat*. 2012. 19(8). p. 537–546.

67. Yasui S., Fujiwara K., Tawada A., Fukuda Y., Nakano M., Yokosuka O. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis // *Dig Dis Sci*. 2011. 56(12). p. 3638–3647.
68. Cao Z. X., Zhao Z. F., Zhao X. F. Effect of compound glycyrrhizin injection on liver function and cellular immunity of children with infectious mononucleosis complicated liver impairment // *Chin J Integr Med*. 2006. 12(4). p. 268–272.
69. Yan Y., Mo Y., Zhang D. Magnesium isoglycyrrhizinate prevention of chemotherapy-induced liver damage during initial treatment of patients with gastrointestinal tumors // *ZhonghuaGanZang Bing ZaZhi*. 2015. 23(3). p. 204–208.
70. Moses M. A., Henry E. C., Ricke W. A., Gasiewicz T. A. The heat shock protein 90 inhibitor, (–)-epigallocatechin gallate, has anticancer activity in a novel human prostate cancer progression model // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015. 8(3). p. 249–257.
71. Shanafelt T. D., Call T. G., Zent C. S., LaPlant B., Bowen D. A., Roos M., Secreto C. R., Ghosh A. K., Kabat B. F., Lee M. J., Yang C. S., Jelinek D. F., Erlichman C., Kay N. E. Phase I trial of daily oral Polyphenon E in patients with asymptomatic Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia // *J Clin Oncol*. 2009. 27(23). p. 3808–3814.
72. D'Arena G., Simeon V., De Martino L., Statuto T., D'Auria F., Volpe S., Deaglio S., Maidecchi A., Mattoli L., Mercati V., Musto P., De Feo V. Regulatory T-cell modulation by green tea in chronic lymphocytic leukemia // *Int J ImmunopatholPharmacol*. 2013. 26(1). p. 117–125.
73. Shanafelt T. D., Call T. G., Zent C. S., Leis J. F., LaPlant B., Bowen D. A., Roos M., Laumann K., Ghosh A. K., Lesnick C., Lee M. J., Yang C. S., Jelinek D. F., Erlichman C., Kay N. E. Phase 2 trial of daily, oral Polyphenon E in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia // *Cancer*. 2013. 119(2). p. 363–370.
74. Hoensch H., Groh B., Edler L., Kirch W. Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence // *World J Gastroenterol*. 2008. 14(14). p. 2187–2193.
75. Zhao H., Zhu W., Xie P., Li H., Zhang X., Sun X., Yu J., Xing L. A phase I study of concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy with oral epigallocatechin-3-gallate protection in patients with locally advanced stage III non-small-cell lung cancer // *RadiotherOncol*. 2014. 110(1). p. 132–136.
76. Zhao H., Xie P., Li X., Zhu W., Sun X., Sun X., Chen X., Xing L., Yu J. A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer // *RadiotherOncol*. 2015. 114(3). p. 351–356.
77. Yoon J. Y., Kwon H. H., Min S. U., Thiboutot D. M., Suh D. H. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes* // *J Invest Dermatol*. 2013. 133(2). p. 429–440.
78. Dryden G. W., Lam A., Beatty K., Qazzaz H. H., McClain C. J. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of an oral dose of (–)-epigallocatechin-3-gallate-rich polyphenon E in patients with mild to moderate ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2013. 19(9) p. 1904–1912.
79. Liu M., Xu Y. F., Feng Y., Yang F. Q., Luo J., Zhai W., Che J. P., Wang G. C., Zheng J. H. Epigallocatechin gallate attenuates interstitial cystitis in human bladder urothelium cells by modulating purinergic receptors // *J Surg Res*. 2013. 183(1). p. 397–404.
80. Dominiak K., McKinney J., Heilbrun L. K., Sarkar F. H. Critical need for clinical trials: an example of a pilot human intervention trial of a mixture of natural agents protecting lymphocytes against TNF-alpha induced activation of NF-kappaB // *Pharm Res*. 2010. 27(6). p. 1061–1065.
81. Marquez J., Mena J., Hernandez I., Vilar E., Benedicto A., Arteta B., Sanz E., Olaso E. Ocoxin-Viusid Slows Down Tumor Progression Of Colorectal Cancer Metastasis Development To The Liver In A Murine Model // *ILCA Annual Conference 2015*. Book of abstracts. p. 58.
82. Arriazu E., de Galarreta M. R., de Obanos P., Iraburu M. Ocoxin+Viusid induces apoptosis of hepatoma cells and potentiates the effect of sorafenib on hepatoma cells // *Journal of Hepatology*. 2012. Vol. 56.Suppl 2. p. 135–136.
83. Hernández-García S., González V., Sanz E., Pandiella A. Effect of Oncoxin Oral Solution in HER2-Overexpressing Breast Cancer // *Nutr Cancer*. 2015. 67(7). p. 1159–1169.
84. Al-Mahtab M., Akbar S., Khan M., Rahman S. Increased survival of patients with end-stage hepatocellular carcinoma due to intake of ONCOXIN(®), a dietary supplement // *Indian J Cancer*. 2015. 52(3). p. 443–446.

## Эпидемиология, клиника и диагностика уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника: современное состояние проблемы

## Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem

**Цитирование:** ISHCHENKO K. B. Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem. Malignant Tumours 2016; 2: 66–71.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–66–71

### Резюме

В работе представлен обзор литературы, посвященный изучению уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника. По данным литературных источников установлены эпидемиологические особенности, факторы риска возникновения уротелиальных опухолей верхних мочевых путей, в частности влияние аристолохиевой кислоты в развитии Балканской и Тайванской нефропатии, представлена классификация уротелиального рака почечной лоханки и мочеточника по системе TNM, принципы диагностики и клинические особенности уротелиальных опухолей верхних мочевых путей.

### Abstract

The article presents the review of the literature on the study of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. According to the literature established epidemiological features, risk factors for urothelial tumors of the upper urinary tract, in particular the influence of aristolochic acid in the development of Taiwan and the Balkan nephropathy, a TNM classification of urothelial cancer of the renal pelvis and ureter, principles of diagnosis and clinical features of urothelial tumors of the upper urinary tract.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

уротелиальные опухоли, почечная лоханка, мочеточник, эпидемиология, клиника, диагностика

### KEY WORDS

urothelial tumors, renal pelvis, ureter, epidemiology, clinical features, diagnosis

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ищенко Ксения Борисовна** – врач патологоанатомического отделения, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

### CONTACT INFORMATION

**Ishhenko Ksenija Borisovna** – doctor, Moscow Regional Oncology Center, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Первичные опухоли верхних мочевых путей (ВМП) составляют около 3% всех онкоурологических заболеваний [7]. Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90–95% всех случаев уротелиального рака и является самой распростра-

ненной злокачественной опухолью мочевыводящих путей, занимая 2-е место среди всех злокачественных опухолей мочеполовых органов [4]. В структуре онкологической заболеваемости человека уротелиальный рак занимает



4-е место, уступая лишь раку простаты (или молочных желез), легких и колоректальному раку [7].

По данным клинических наблюдений уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается относительно редко: опухоли лоханки составляют 10% всех новообразований почки и 5% всех уротелиальных опухолей [12]. В практике патоморфологов опухоли верхних мочевыводящих путей относятся к редким аутопсийным находкам [2]. Частота возникновения первичного рака почечной лоханки составляет 1,4 на 100 000 мужского и 0,6 на 100 000 женского населения в год [10].

Уротелиальный рак почечной лоханки и мочеточника чаще всего встречается у лиц среднего и пожилого возраста и очень редко – у детей. Заболеваемость растет в меру увеличения возраста. Пик заболеваемости уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей приходится на 7–8 декаду жизни. Средний возраст больных составляет 65 лет. Чаще всего уротелиальные опухоли почечной лоханки и мочеточника поражают мужчин [10].

В очагах эндемической Балканской нефропатии рак верхних мочевыводящих путей чаще встречается среди лиц среднего возраста [1, 3].

Ряд исследователей допускает благоприятный прогноз у пациентов до 30 лет, а у лиц 65 лет и старше повышается риск развития опухолевой прогрессии, возникновения рецидива и смерти. На основании изучения 5-летней выживаемости, частоты и сроков рецидивирования 24000 больных раком почки, почечной лоханки, мочеточника и уретры, показано, что возраст является независимым фактором риска, и прогноз у пациентов младше 45 лет достоверно лучше, чем у больных старше 70-летнего возраста [6].

Следует отметить, что возраст пациента до сих пор считается независимым прогностическим фактором, поскольку более старший возраст на момент выполнения хирургического вмешательства – радикальной нефроуретерэктомии (РНУ) ассоциирует с уменьшением опухолево-специфической выживаемости (уровень доказательности 3). Старость, не будучи болезнью, усложняет ход рака почечной лоханки и мочеточника, так как для организма пожилых больных характерно прогрессирующее снижение адаптационных возможностей, притеснения обмена веществ и ограничения резервных возможностей внутренних органов.

Однако пожилой возраст сам по себе не может быть ограничением к агрессивному хирургическому лечению УРВМП. Большинству пациентов преклонных лет может быть выполнена РНУ. Это подтверждает тот факт, что возраст сам по себе является неадекватным критерием при оценке отдаленных результатов лечения у пожилых пациентов из УРВМП [6].

Влияние пола на смертность от УРВМП недавно обжалован и не рассматривается в качестве независимого

фактора прогноза, невзирая на то, что у мужчин новообразования почечной лоханки и мочеточника бывают приблизительно в три раза чаще, чем у женщин, а по некоторым данным – почти в пять раз чаще [10]. Эти отличия могут быть обусловлены генетическими особенностями, гормональной или анатомической склонности мужчин к застою мочи и, соответственно, к более длительной, чем у женщин, экспозиции канцерогенов, которые содержатся в ней. Мужчины чаще, чем женщины, работают на промышленных предприятиях, где используются бензидин, аминобифенил, нитробифенил, которые являются канцерогенами для уротелия.

Соотношение количества мужчин и женщин разное в зависимости от гистологической формы опухоли: так, согласно мета-анализу литературы за период с 1949 по 1973 год, проведенному HS Latham и S. Kay (1974) [1], переходно-клеточный рак почечной лоханки у мужчин встречался в 3–4 раза чаще, чем у женщин, плоскоклеточный – с одинаковой частотой у лиц обоих полов, аденокарцинома чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение 3:1).

Первичные опухоли мочеточника встречаются в 4 раза реже, чем новообразования почечной лоханки и составляют приблизительно 1–2% всех новообразований почек и верхних мочевых путей [1, 11]. Смешанный уротелиальный рак выявляется в 8–13% случаев.

Частота заболеваемости раком почечной лоханки и мочеточника неуклонно растет, в частности, за период с 1943 по 1982 гг. первичная заболеваемость опухоли почечной лоханки и мочеточника выросла больше чем в 10 раз. Причину такого увеличения связывают с двумя факторами: во-первых – это улучшение методов диагностики новообразований верхних мочевых путей, во-вторых – это ухудшение экологической ситуации и увеличение количества канцерогенов, вызывающих рак уротелия [13].

Новообразования уротелия у лиц европеоидной расы развиваются чаще, чем у негроидной (это соотношение равно 2:1) [5].

Злокачественные опухоли уротелия могут возникать как в нижних отделах мочевыводящих путей (в мочевом пузыре или уретре), так и в верхних (в лоханочной системе почки или мочеточнике). В ряде случаев рак почечной лоханки и мочеточника может оставаться локальным, в то время как у других пациентов морфологически идентичный тип опухоли продолжает прогрессировать и дает рецидивы и метастазы, что до настоящего времени усложняет метод выбора при лечении больных с новообразованиями почечной лоханки и мочеточника [15].

Сегодня предлагают рассматривать возникновение карциномы почечной лоханки и мочеточника с позиций концепции «опухолевого поля», согласно которой канцерогенез является проявлением нестабильности уротелия, что приводит к неопластической трансформации в различных

отделах мочевых путей от почечной лоханки до мочеиспускательного канала. Своеобразие клинического течения и трудности в определении прогноза у больных раком почечной лоханки и мочеточника диктуют необходимость выявления факторов риска, позволяющие отличить агрессивные, быстро прогрессирующие опухоли от тех, что медленно развиваются и имеют более благоприятное клиническое течение. Выбор адекватного метода лечебного воздействия должен быть основан на верификации сути патологического процесса, не менее сложной задачи, чем его формальная диагностика. Сообщения на эту тему носят неоднозначный, а порой и противоречивый характер [2].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Наследственные случаи уротелиального рака верхних мочевыводящих путей (УРВМП) сочетаются с наследственным неполипозным колоректальным раком. Если пациенту менее 60 лет и/или в анамнезе у него или у его родственников был неполипозный колоректальный рак, то в таких случаях исследователи рекомендуют выполнять анализ ДНК для определения наследственной природы заболевания [10, 15].

Многие экологические факторы способствуют развитию УРВМП, но их не следует рассматривать как специфические. Курение табака и профессиональная деятельность остаются прямыми факторами риска для развития этой группы опухолей. Риск возникновения карциномы уротелия находится в прямой зависимости от количества выкуренных за день сигарет и длительности курения. У курильщиков повышается концентрация в моче промежуточных продуктов метаболизма триптофана, которые являются сильными канцерогенами. Курение повышает риск развития переходного-клеточного рака верхних мочевыводящих путей в 3 раза – с 2,5 до 7%. Около 70% больных мужчин и 40% женщин – курильщики [5].

К факторам риска относится профессиональная деятельность, связанная с определенными ароматическими аминами. Уротелий весьма чувствителен к таким химическим канцерогенам, как бензидин, аминобифенил, нитробифенил и другие, которые находятся в моче. Для возникновения опухоли, кроме канцерогенов, также необходимы так называемые ко-канцерогены, или инициаторы онкогенеза. Именно они вызывают гиперплазию уротелия, что увеличивает его чувствительность к химическим канцерогенам. Важную роль в развитии переходного-клеточного рака отводят продолжительности контакта канцерогенов и клеток уротелия. У лиц, занятых в лакокрасочной, текстильной, химической, нефтяной и угольной промышленности, наблюдается эпителиотропный эффект на определенные ароматические амины, в частности, к таким химическим

веществам, как бензидин и р-нафталин. Средняя продолжительность воздействия этих веществ, необходимая для развития УРВМП, составляет примерно 7 лет, с латентным периодом до 20 лет. Риск развития УРВМП после контакта с ароматическими аминами составляет 8,3 лет [5]. Оба вещества, начиная с 60-х годов прошлого века, были запрещены в большинстве индустриальных стран.

Факторами риска возникновения уротелиальных опухолей верхних мочевых путей является длительный прием препаратов, содержащих фенацетин [5]. Развитие опухолей верхних мочевыводящих путей в результате употребления фенацетина практически перестал встречаться после того, как данный продукт был запрещен в 1970 году [5].

Употребление более семи чашек кофе в сутки ассоциируется с увеличением вероятности развития заболевания. Анальгетики также повышают риск заболеваемости уротелиальным раком. Существует независимая синергическая взаимосвязь между опухолями верхних мочевыводящих путей и папиллярным некрозом. Длительное употребление анальгетиков индуцирует нефропатию, которая ассоциирована с высокой частотой уротелиального рака, достигает 70%. В свою очередь, патогномичным признаком применения анальгетиков – капилляросклероз – обнаруживают у 15% больных опухоли лоханки и мочеточника.

Высокая эндемичная заболеваемость УРВМП описана на территории Балканских стран и на Тайване [15]. Повышение заболеваемости раком лоханки и мочеточника почти в 200 раз отмечено у лиц, страдающих нефропатией с дистрофическим интерстициальным нефритом неясной этиологии. Поскольку этот тип нефропатии чаще оказывался на территории Балкан, такая нефропатия получила название Балканской болезни [1, 3].

Предполагается, что в индукции Балканской нефропатии играет роль аристоклиевая кислота (aristolochic acid), применяемая в китайской травяной медицине, и употребление трав из Китая (Chinese herbs) [8, 9]. Несколько исследований выявило канцерогенный потенциал кислоты, содержащейся в *Aristolochia fangchi* и *Aristolochia clematitis* (растениях, произрастающих на Балканах). Эта кислота обладает мощным мутагенным действием, благодаря способности связываться с токсичными производными нитрофенола и образовывать ковалентные связи с ДНК клетки, что приводит к специфической мутации гена p53 в 139-м кодоне. Эта мутация очень редкая среди общей популяции, но является преобладающей среди пациентов с Балканской нефропатией, в которых оказывается УРВМП. На территориях, где отмечается распространение Балканского эндемического нефрита, удельный вес уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника составляет от 40% до 70% опухолей почек. В 40–60% у больных плоскоклеточным раком лоханки обнаруживаются

мочевые камни. Такие опухоли, как правило, высокодифференцированные, множественные и двусторонние [1, 3]. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин.

Ассоциация уротелиального рака верхних мочевыводящих путей с редким заболеванием периферических сосудов ног с гангренеподобными симптомами встречается только в провинции Тайвань в Китае. Причина этой патологии данной популяции пациентов остается непонятной, ее связывают с соединениями мышьяка, которые попадают в питьевую воду. В населении юго-западной части острова Тайвань УРВМП составляет 20–25% от всего уротелиального рака в регионе [15].

Различия в способности взаимодействия канцерогенов могут объяснять особенности в восприимчивости и риск развития уротелиального рака. Поскольку определенный полиморфизм генов ассоциирован с увеличением риска развития и прогрессирования болезни, имеет значение вариабельность в индивидуальной восприимчивости к фактору риска [15]. На сегодняшний день описано только 1 полиморфизм, специфичный для УРВМП. Вариант аллели SULT1A1 \* 2, который уменьшает активность сульфаттрансферазы, увеличивает риск развития УРВМП.

Установлено, что длительное нахождение конкрементов в почечной лоханке вызывает метаплазию уротелия и приводит к увеличению риска развития плоскоклеточного рака почечной лоханки. С метаплазией уротелия, вызванной мочекаменной болезнью, связаны до 60% случаев плоскоклеточного рака верхних мочевых путей. Эпидермоидный рак ВМП ассоциирован с хроническим воспалением и инфекционными заболеваниями, вызванными камнями ВМП. Роль застоя мочи в возникновении рака верхних мочевых путей подтверждается чрезвычайно высокой (до 30%) частотой развития опухолей в дивертикулах мочеточников [12].

Нельзя не согласиться с мнением значительной части исследователей [13], которые рассматривают в качестве основных, или классических факторов риска, морфологические критерии опухоли, лежащие в основе классификации TNM: глубина инвазии новообразования и степень дифференцировки опухолевых клеток. Дополнительные прогностические факторы подразделяют на морфологические, морфометрические, иммунологические, гистохимические, иммуногистохимические, клинические, демографические факторы и другие.

Прогностическое значение степени дифференцировки опухолевых клеток настолько велико, что гистопатологическая градация была включена в классификацию Международного противоракового союза, которая включает в себя следующие категории: Т – степень инвазии первичной опухоли, N – состояние регионарных и юкста-регионарных лимфатических узлов, M – наличие отдаленных метастазов, G – гистопатологическая градация и

L – инвазия лимфатических сосудов. Кроме того, в нее входит и постхирургическая патогистологическая классификация pTNM.

Диагностика УРВМП может быть как случайной, так и основанной на выявлении определенных симптомов.

Уротелиальные опухоли бедны клиническими симптомами. Частым симптомом (75–80%) при УРВМП является макро- или микрогематурия, которая нередко сопровождается болевым синдромом (от 20% до 40% пациентов), возможно развитие гидронефроза. Боль в пояснице – это результат нарушения оттока мочи из чашечно-лоханочной системы в связи с обструкцией мочевыводящих путей опухолью или сгустками крови. Пальпируемое новообразование в поясничной области описано в 10–20% наблюдений. Жалобы на дизурию предъявляют 6% пациентов [6, 7].

Системные симптомы (измененное состояние здоровья, включая анорексию, потерю веса, недомогание, тошноту, лихорадку, ночную потливость или кашель) должны служить причиной для более детального обследования с целью поиска регионарных метастазов и оценки необходимости проведения предоперационной химиотерапии.

Сопоставление патологоанатомических и клинических диагнозов показало, что рак почечной лоханки может оказаться нераспознанным и прижизненно диагностированным только у 69% больных. В большинстве случаев причинами диагностических ошибок есть объективные трудности, обусловленные асимптомным течением заболевания или полиморфизмом симптомов у больных метастатическим или рецидивирующим раком почечной лоханки и мочеточника.

## ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика опухолей верхних мочевых путей сложная и должна основываться на комплексной оценке лабораторных и инструментальных данных.

Одним из ведущих симптомов уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника является наличие гематурии. Цитологическое исследование мочи позволяет достаточно часто выявить опухолевые клетки. С целью повышения информативности цитологического метода предлагается промывание верхних мочевых путей. Обязательной манипуляцией является осмотр слизистой оболочки мочевого пузыря, которая позволяет исключить ее метастатическое поражение. Цистоскопия и уретроскопия позволяют детально оценить состояние слизистой оболочки и получить материал для морфологического исследования.

Ведущим методом диагностики опухолей лоханки и мочеточника является экскреторная урография, что позволяет выявить характерный дефект наполнения. Ретроградная уретеропиелография дополняет полученные данные [12].

Ультразвуковая, компьютерная, магнитно-резонансная томография позволяет выявить прорастание опухоли в паренхиму почки и окружающие ткани, провести дифференциальный диагноз с мочекаменной болезнью.

Мультidetекторная компьютерная урография (МДКТ) заняла место экскреторной урографии и считается «золотым стандартом» для обследования ВМП. Данное исследование должно выполняться при оптимальных условиях, особенно с включением экскреторной фазы. Необходимо выполнять сканирование в спиральном режиме (с шагом в 1 мм) до и после введения контрастного вещества. Уровень выявления УРВМП считается достаточным для исследований такого типа: 96% чувствительности и 99% специфичности для полиповидных опухолей размером от 5 до 10 мм. Чувствительность снижается до 89% для полиповидных опухолей <5 мм и составляет 40% для опухолей <3 мм. С помощью МДКТ можно оценить толщину стенки почечной лоханки или мочеточника при подозрении на УРВМП. Основной сложностью остается идентификация плоских повреждений, которые не определяются до тех пор, пока не разовьется массивная инфильтрация. Было показано, что выявление гидронефроза на этапе дооперационного обследования ассоциировано с распространенным патологическим процессом и худшими онкологическими результатами [12].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана тем пациентам, которым не удастся выполнить МДКТ [12]. Уровень выявления УРВМП при МРТ составляет 75% после введения контрастного вещества для опухолей <2 см. Однако МРТ с контрастным усилением противопоказана некоторым пациентам с пониженной функцией почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) из-за риска развития нефрогенного системного фиброза. МРТ без контрастного усиления считается менее ценной для диагностики УРВМП по сравнению с МДКТ.

### ЦИСТОСКОПИЯ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Положительный результат цитологического исследования мочи позволяет заподозрить УРВМП при условии, что цистоскопия не выявила изменений и исключена CIS мочевого пузыря и простатической уретры.

При диагностике УРВМП цитологическое исследование обладает меньшей чувствительностью, чем при РМП, даже при опухолях высокой степени дифференцировки, и, в идеале, должно выполняться *in situ* (из полости почки). Положительный результат цитологического исследования может оказать помощь в стадировании, поскольку ассоциирован с мышечной инвазией и распространением опухолевого процесса за пределы органа [4].

Выявление молекулярных нарушений при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) становится все более и более популярным для скрининга уротелиального рака, однако эти выводы пока не окончательные. Чувствительность FISH для определения УРВМП сравнима с таковой при РМП; однако преобладание рецидивов опухоли высокой степени дифференцировки у пациентов, которым проводилась минимальная инвазивная терапия УРВМП или наблюдение, может снижать полезный эффект FISH. FISH имеет ограниченные возможности при наблюдении за пациентами с УРВМП.

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ УРЕТРОСКОПИЯ

Уретроскопия является лучшим методом для диагностики УРВМП. С помощью гибкого уретроскопа можно макроскопически осмотреть мочеточник и большие чашечки почки в 95% случаев, можно оценить вид опухоли, взять биопсию, определить степень злокачественности опухоли в 90% случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов. Также с помощью данного метода можно получить материал для цитологического исследования непосредственно из мочеточника и выполнить ретроградную пиелограмму. Уретроскопия особенно полезна, когда неясен диагноз, когда предполагается проведение консервативного лечения, или у пациента единственная почка. Возможность выполнения уретроскопии следует рассматривать для каждого пациента с УРВМП при дооперационном обследовании. Данные о степени злокачественности опухоли (при биопсии во время уретроскопии), ипсилатеральный гидронефроз и результат цитологического исследования мочи могут помочь принять решение в выборе радикальной нефроуретеректомии (РНУ) или эндоскопического лечения [13].

### ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А., Ягмуров О.Д. и др. Роль ангиогенеза опухоли в течение переходного-клеточного рака мочевого пузыря. Актуальные вопросы патологической анатомии. – 2010. – 2: 37–38.

Al'-Shukri S.H., Korneev I.A., Jagmurov O.D. i dr. Rol' angiogeneza opuholi v techenii perehodno-kletochного raka mochevogo puzyrja. Aktual'nye voprosy patologicheskoy anatomii. – 2010. – 2: 37–38.



2. Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э., Морозов А. А.  
Выявление ДНК вируса папилломы человека  
в поверхностной уротелиальной карцине мочевого  
пузыря. Онкоурология.– 2008.– 1: 34–35.  
  
Andreeva J.J., Zavalishina L.J., Morozov A.A. Vyjavlenie DNK  
virusa papillomy cheloveka v poverhnostnoj urotelial'noj  
karcinome mochevogo puzyrja. Onkourologija. – 2008. – 1:  
34–35.
3. Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э., Франк Г. А.  
Классификация эпителиальных опухолей мочевого пузыря.  
Арх. патол.,– 2006.– 68(5): 46–53.  
  
Andreeva J.J., Zavalishina L.J., Frank G.A. Klassifikacija  
jepitelial'nyh opuholej mochevogo puzyrja. Arh. patol., – 2006. –  
68(5): 46–53.
4. Бабаян А. Ю., Башкатов С. В., Карякин О. Б. и др.  
Молекулярно-генетические маркеры как факторы  
прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря.  
Онкоурология.– 2009.– 3: 19–24.  
  
Babajan A.J., Bashkatov S.V., Karjakin O.B i dr. Molekuljarno-  
geneticheskie markery kak faktory prognoza techenija  
poverhnostnogo raka mochevogo puzyrja. Onkourologija. –  
2009. – 3: 19–24.
5. Arlt V. M. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues  
to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated  
urothelial cancer / V. M. Arlt, M. Stiborova, J. vom Brocke et al.  
// Carcinogenesis – 2007.– Vol.28, N11.– P. 2253–61.
6. Babuk M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial  
carcinoma of the bladder / M. Babuk, V. Oosterlinck,  
R. Sylvester et al. // Eur Urol.– 2008.– Vol.54, N2.– P. 303–314.
7. Colin P. Environmental factors involved in carcinogenesis of  
urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract / P. Colin,  
P. Koenig, A. Ouzzane et al. // BJU Int – 2009.– Vol.104, N10.–  
P. 1436–40.
8. Jeldres C. A population-based assessment of perioperative  
mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial  
carcinoma / C. Jeldres, M. Sun, H. Isbarn et al. //Urology.–  
2010.– Vol.75, N2.– P. 315–20.
9. Jemal A. Cancer statistics. 2009. / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward  
et al. // CA Cancer J Clin – 2009.– Vol.59, N4.– P. 225–49.
10. Laing C. Chinese herbal uropathy and nephropathy / C. Laing,  
S. Hamour, M. Sheaff et al. // Lancet.– 2006.– Vol.368,  
N9532.– P. 338.
11. Lord G. M. Urothelial malignant disease and Chinese herbal  
nephropathy / G. M. Lord, T. Cook, V. M. Arlt et al. // Lancet.–  
2001.– Vol.358, N9292.– P. 1515–6.
12. Lughezzani G. Gender-related differences in patients with  
stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from  
the Surveillance, Epidemiology, and End Results database /  
G. Lughezzani, M. Sun, P. Perrotte et al. // Urology.– 2010.–  
Vol.75, N2.– P. 21–7.
13. Margulis V. Preoperative multivariable prognostic model  
for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma  
of the upper urinary tract / V. Margulis, R. F. Youssef,  
P. I. Karakiewicz et al. // J Urol.– 2010.– Vol.184, N2.–  
P. 453–8.
14. Ng C. K. Does the presence of hydronephrosis on  
preoperative axial CT imaging predict worse outcomes  
for patients undergoing nephroureterectomy for upper-  
tract urothelial carcinoma? / C. K. Ng, S. F. Shariat,  
S. M. Lucas et al. // Urol Oncol.– 2011.– Vol.29, N1.–  
P. 27–32.
15. Remzi M. Tumour architecture is an independent predictor  
of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional  
analysis of 1363 patients / M. Remzi, A. Haitel, V. Margulis  
et al. // BJU Int – 2009.– Vol.103, N3.– P. 307–11.
16. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. TNM Classification  
of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and  
Ureter. 7th revised edition, Wiley–Blackwell, 2009;  
pp. 258–261.
17. Tan L. B. Clinical and epidemiological features of patients with  
genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic  
area of Taiwan / L. B. Tan, K. T. Chen, H. R. Guo // BJU Int –  
2008.– Vol.102, N1.– P. 48–54.

# Регорафениб: новый препарат для лечения метастатического колоректального рака

## Regorafenib: a novel drug for metastatic colorectal cancer treatment

**Цитирование:** SEKACHEVA M. I. Regorafenib: a novel drug for metastatic colorectal cancer treatment. *Malignant Tumours* 2016; 2: 72–80.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–2–72–80

### Резюме

Метастатический колоректальный рак – огромная, социально значимая проблема здравоохранения. Разработка новых подходов к лечению, внедрение новейших препаратов, особенно таргетного действия позволяет увеличить продолжительность жизни таких пациентов. Недавно появившийся в арсенале онкологов препарат регорафениб достоверно улучшает результаты лечения в этой сложной группе больных, обладая приемлемым профилем токсичности. В статье представлены данные крупных исследований, проведенных для изучения свойств и эффектов регорафениба. Всесторонне рассмотрены полученные результаты по изменению показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, объективного ответа, спектр нежелательных явлений.

### Abstract

Metastatic colorectal cancer is a serious medical and social problem. Development of new treatment approaches, drugs, especially targeted drugs, leads to the instantly increasing of survival in this disease. Regorafenib is recently approved for use in advanced metastatic colorectal cancer. This drug significantly improves treatment results with acceptable safety profile. In this review results of large controlled studies of regorafenib in colorectal cancer are discussed. Data on overall survival, progression-free survival, objective response rate and safety profile are consecutively evaluated.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатический колоректальный рак, регорафениб, противоопухолевый препарат, таргетная терапия

### KEY WORDS

metastatic colorectal cancer, regorafenib, anticancer agent, targeted therapy

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Секачева Марина Игоревна** – д.м.н., онколог, ученый секретарь Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского, e-mail: sekach\_rab@mail.ru

### CONTACT INFORMATION

**Sekacheva Marina Igorevna** – MD, PhD, DSc, oncologist, academic secretary, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: sekach\_rab@mail.ru

### ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одна из важнейших проблем здравоохранения сегодняшнего дня. По данным регистра GLOBOCAN за 2012 год в Российской Федерации коло-

ректальный рак занял первое место по заболеваемости и второе место по смертности среди онкологических заболеваний [1]. Приблизительно у 50% пациентов либо в момент диагностики заболевания, либо в ходе наблюдения после удаления первичной опухоли возникают метастазы.

У ограниченной части пациентов с метастазами удается выполнить резекционное вмешательство на пораженном органе, что дает таким пациентам надежду на полное выздоровление. Однако у подавляющей доли больных при метастатическом поражении ситуация расценивается как нерезектабельная, и их дальнейшая жизнь становится целиком и полностью зависимой от проведения лекарственной терапии. Основу лечения метастатической фазы колоректального рака составляют цитотоксические препараты (5-фторурацил и его производные, оксалиплатин и иринотекан). В последние десятилетия возможности расширились за счет внедрения таргетных биологических препаратов, таких как бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт. Тем не менее результаты терапии все еще оставляют желать лучшего, что способствует дальнейшему увеличению числа исследований, направленных на поиск новых препаратов для лечения КРР. Одним из последних открытий в этой области стал новый препарат регорафениб (производитель Байер, Германия).

### СТРОЕНИЕ И БИОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЕГОРАФЕНИБА

Регорафениб представляет собой противоопухолевый препарат, относящийся к классу ингибиторов протеинкиназ. По своему строению он очень похож на другой противоопухолевый препарат сорафениб, успешно используемый для лечения рака почки, гепатоцеллюлярного рака и рака щитовидной железы. В отличие от сорафениба регорафениб имеет в центре фенилового кольца атом фтора, что, как предполагается, увеличивает его потенциал (Рис. 1). Сказать определенно, как это небольшое изменение в строении молекулы вызывает значимое изменение в биохимических свойствах молекулы, пока сложно. При изучении *in vitro* регорафениб продемонстрировал мощное ингибирующее действие в отношении ангиогенных

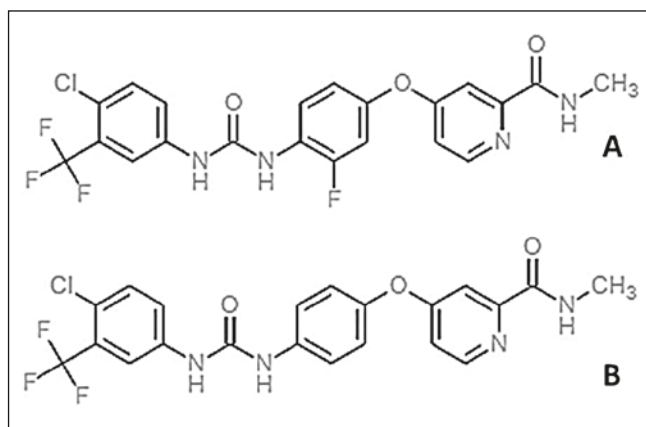


Рис. 1. Строение молекулы регорафениба (А) и сорафениба (В)

и стромальных тирозинкиназ 1–3 типов, рецепторов фибробластного фактора роста 1 типа, рецептора тромбоцитарного фактора роста – бета, онкогенных тирозинкиназ RET и KIT, а также внутриклеточных сигнальных киназ c-RAF/RAF1 и BRAF. Некоторые из этих молекул играют ключевую роль в создании и стабилизации новых сосудов в опухоли, а также в формировании лимфатических сосудов, регуляции опухолевого микроокружения, что крайне важно для роста и метастазирования опухоли [2]. В моделях КРР регорафениб подавлял рост имеющихся метастаз и предотвращал возникновение новых очагов в других органах [3], что создало предпосылки для его изучения в клинических условиях.

### ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА РЕГОРАФЕНИБА

В соответствии со своей биохимической структурой регорафениб в дозозависимой манере приводит к снижению концентрации в плазме свободного рецептора фактора роста эндотелия сосудов-2 [4]. Подобное изменение концентрации плазменного маркера находит свое отражение в снижении опухолевой перфузии по данным динамической МРТ с контрастированием на 40% через 21 день при применении в дозе 120 мг и выше [5].

В таблетированной форме биодоступность регорафениба составляет 69%, при использовании раствора биодоступность повышается до 83%. Концентрация регорафениба и его метаболитов в плазме достигает своего первого максимума через 1–6 часов после приема, второго максимума – через 6–8 часов и третьего – через 24 часа. Метаболизм препарата происходит в печени системами ферментов CYP3A4 и UGT1A9 с формированием двух метаболитов, показавших в доклинических условиях сходную с регорафенибом фармакологическую активность. В связи с этим механизмом метаболизма следует избегать сочетанного приема регорафениба с препаратами, индуцирующими или ингибирующими CYP3A4. Время полувыведения составляет около 28 часов. Выведение осуществляется преимущественно с калом, приблизительно 50% экскретируется в виде неизменной молекулы, 19% выделяется почками [6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГОРАФЕНИБА В КЛИНИКЕ

В исследовании I фазы с повышением дозы, проведенном для оценки безопасности, переносимости и изучения фармакокинетики регорафениба в монотерапии у пациентов с солидными опухолями, был продемонстрирован

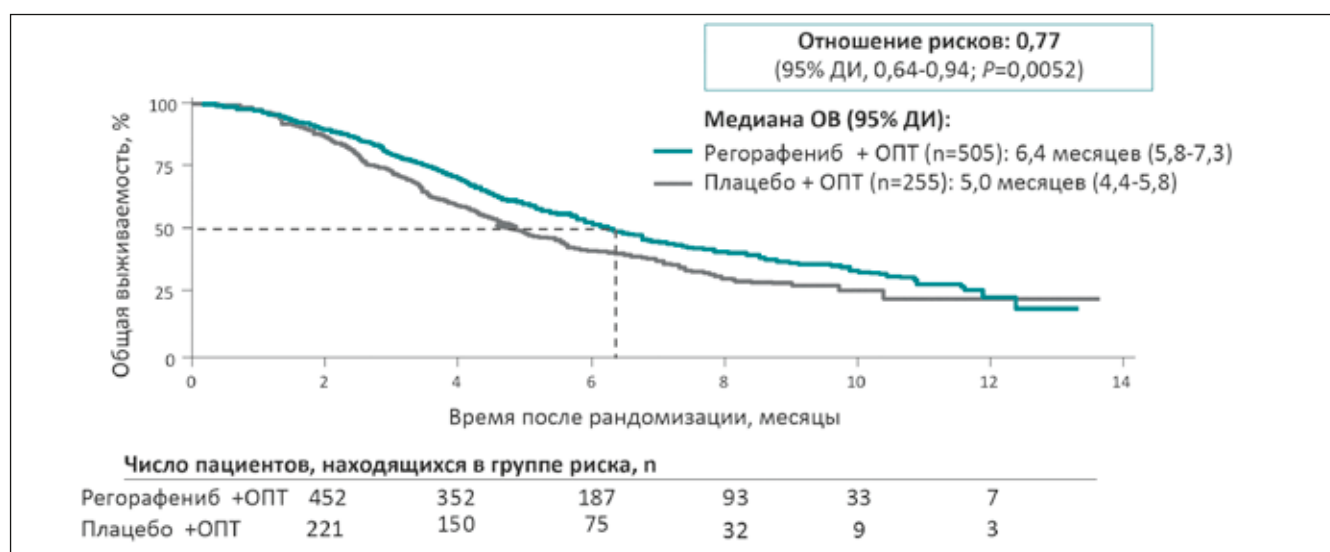


Рис. 2. Результаты исследования CORRECT: общая выживаемость

приемлемый уровень токсичности препарата, сходный с другими препаратами этого класса [4]. На основании результатов этого исследования была отобрана доза регорафениба 160 мг в течение 21 дня с последующим перерывом в 7 дней (цикл 28 дней). Кроме того, это исследование дало предварительные результаты по противоопухолевой активности регорафениба, что позволило выделить больных с метастатическим КРР. Например, в этом исследовании у 70% пациентов с метастатическим КРР была достигнута стабилизация заболевания на фоне приема регорафениба, а у 4% получен частичный ответ в соответствии с RECIST1.1 (частичный ответ – уменьшение минимум на 30% суммы диаметров таргетных очагов).

Исследование CORRECT [7] стало рандомизированным, двойным-слепым, плацебо-контролируемым исследованием регорафениба III фазы, в котором оценивались его эффективность и безопасность у пациентов с метастатическим КРР, резистентным ко всем вариантам стандартного лечения (то есть после прогрессирования на фоне использования фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба и цетуксимаба или панитумумаба при диком типе KRAS). Первичной конечной точкой был показатель общей выживаемости. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, частота объективного ответа (оценка через каждые 8 недель), частота контроля над заболеванием, безопасность и анализ качества жизни. Важно подчеркнуть, что пациенты, принимавшие участие в исследовании CORRECT, получили все варианты лечения, почти половина получили более 3 линий терапии.

В исследовании участвовали 760 пациентов, которые были разделены на две группы в соотношении 2 (регорафениб)

к 1. Пациенты принимали препарат по схеме 160 мг в начальной дозе 3 недели, затем 1 неделя перерыв. Прием продолжался до регистрации прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты были стратифицированы по предшествующему приему бевацизумаба, времени от момента постановки диагноза ( $\geq$  или  $< 18$  месяцев) и географическому региону. Переход из группы в группу не допускался. Исследование имело 90% мощность для определения 33,3% повышения медианы общей выживаемости (первичная конечная точка), исходя из медианы общей выживаемости 4,5 месяца в группе плацебо. Исходно запланированные критерии прекращения исследования были достигнуты при проведении второго запланированного промежуточного анализа общей выживаемости (432 события). Применение регорафениба повысило медиану общей выживаемости до 6,4 месяцев по сравнению с 5 месяцами в группе плацебо (рис. 2). Эффективность регорафениба была подтверждена и при окончательном анализе данных по общей выживаемости. По результатам окончательного анализа регорафениб снижал риск смерти на 21% по сравнению с плацебо (95% ДИ: 0,66–0,94; P=0,0038). В группе регорафениба через 6 месяцев были живы 52,5% пациентов по сравнению с 43,5 в группе плацебо. При подгрупповом анализе общей выживаемости эффективность регорафениба была подтверждена во всех подгруппах, за исключением подгруппы с первичным поражением и ободочной, и прямой кишки (рис. 3). Однако необходимо отметить, что эта подгруппа была очень мала для определения статистической значимости. Кроме того, риск смерти больше снижался на фоне регорафениба в группе с первичной локализацией опухоли в ободочной кишке (HR=0,70) по сравнению





Рис. 3. Результаты исследования CORRECT: анализ подгрупп по общей выживаемости

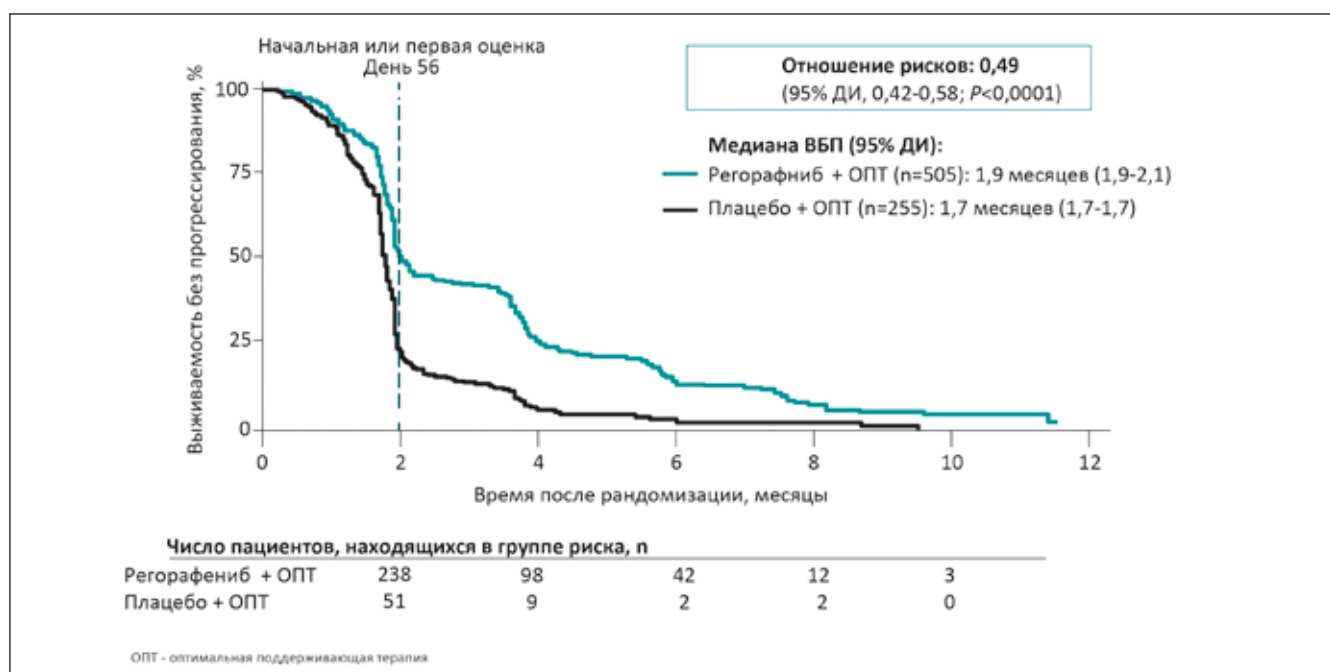


Рис. 4. Результаты исследования CORRECT: выживаемость без прогрессирования заболевания

с подгруппой прямой кишки (HR=0,95). Но нужно заметить, что пациенты с первичным раком прямой кишки, получившие плацебо, после прогрессирования чаще получали какой-либо другой вариант лечения по сравнению с общей популяцией; а пациенты с этой же первичной локализацией, но попавшие в группу регорафениба, реже после прогрессирования получали какое-либо лечение. В целом регорафениб продемонстрировал преимущество

по сравнению с плацебо вне зависимости от времени с момента диагностики первичной опухоли, предшествующего противоопухолевого лечения и количества линий терапии. Также не было существенного различия в зависимости от генетического статуса KRAS. Регорафениб статистически значимо увеличивал и выживаемость без прогрессирования, эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (рис. 4).

Табл. 1. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата и зарегистрированные у  $\geq 10\%$  пациентов в исследовании CORRECT

| Нежелательное явление (НЯ)       | Регорафениб (160 мг) + ОПТ<br>(n=500) |           |           | Плацебо + ОПТ<br>(n=253) |           |           |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------|-----------|-----------|
|                                  | Все степени тяжести                   | 3 степень | 4 степень | Все степени тяжести      | 3 степень | 4 степень |
| Слабость                         | 47%                                   | 9%        | <1%       | 28%                      | 5%        | <1%       |
| Ладонно-подошвенный синдром      | 47%                                   | 17%       | 0         | 8%                       | <1%       | 0         |
| Диарея                           | 34%                                   | 7%        | <1%       | 8%                       | 1%        | 0         |
| Анорексия                        | 30%                                   | 3%        | 0         | 15%                      | 3%        | 0         |
| Изменения голоса                 | 29%                                   | <1%       | 0         | 6%                       | 0         | 0         |
| Повышение артериального давления | 28%                                   | 7%        | 0         | 6%                       | 1%        | 0         |
| Воспаление слизистых полости рта | 27%                                   | 3%        | 0         | 4%                       | 0         | 0         |
| Сыпь или шелушение               | 26%                                   | 6%        | 0         | 4%                       | 0         | 0         |
| Тошнота                          | 14%                                   | <1%       | 0         | 11%                      | 0%        | 0         |
| Снижение веса                    | 14%                                   | 0         | 0         | 2%                       | 0         | 0         |
| Лихорадка                        | 10%                                   | 1%        | 0         | 3%                       | 0         | 0         |

## ОБЪЕКТИВНЫЙ ОТВЕТ

В исследовании CORRECT производилась оценка ответа опухоли в соответствии с критериями RECIST. Не было зафиксировано ни одного случая полного ответа, однако частичный ответ наблюдался у 1% больных в группе регорафениба и 0,4% в группе плацебо. Самым важным достижением в группе регорафениба явилось повышение частоты контроля над заболеванием (частичный ответ+стабилизация через минимум 6 недель после рандомизации) до 41% по сравнению с 15% в группе плацебо ( $p<0,0001$ ). Эти результаты сходны с полученными при использовании бевацизумаба и еще раз подчеркивают тот факт, что стандартные ориентированные на изменение размера критерии оценки эффективности по данным визуализационных методик (RECIST) недостаточны для оценки ответа на биологические препараты. Критерии RECIST, разработанные для оценки уменьшения размеров опухоли на фоне цитотоксической химиотерапии, не вполне отвечают на запросы при применении новых препаратов, как правило, демонстрирующих цитостатический механизм действия.

При ретроспективном анализе группы пациентов, включенных в исследование в одном из центров, отмечалось снижение рентгенологической плотности опухоли и образование полостей в метастазах в легких на фоне приема регорафениба [8]. И хотя в данный анализ были включены только 22 пациента, исследователи обнаружили значимую связь между уменьшением размера опухоли, образованием полостей в метастазах и изначально низкой плотностью опухоли и лучшими результатами лечения (повышение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования).

## БЕЗОПАСНОСТЬ

В целом регорафениб имеет предсказуемый и благоприятный профиль безопасности. К наиболее частым побочным эффектам любой степени выраженности относятся утомляемость, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, диарея, мукозит, потеря веса, артериальная гипертензия, инфекционные процессы (табл. 1). Кроме того, у некоторых больных фиксировалось повышение АЛТ, АСТ и билирубина (табл. 2). В большинстве случаев подъем АСТ, АЛТ и билирубина были 1 и 2 степени и клинически незначимыми. Крайне важно, что частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений, связанных с препаратом, была достаточно низкой при использовании регорафениба (8,2% по сравнению с 1,2% на фоне плацебо), что говорит об управляемости побочных эффектов в ходе терапии [7].

Обращает на себя внимание, что большинство нежелательных явлений развивалось на ранних этапах лечения, преимущественно в течение первых двух месяцев, и их частота снижалась при продолжении терапии (рис. 5). Средняя доза регорафениба оставалась относительно постоянной в течение первых трех циклов и отсутствовала кумулятивная токсичность. Данные этого исследования показали, что частота вызванных регорафенибом нежелательных явлений снижается с течением времени, и раннее их выявление позволяет уменьшить их степень выраженности.

Результаты исследования CORRECT позднее были подтверждены в сходном по дизайну, но меньшим по числу участников исследовании CONCUR, выполненном в Азии

Табл. 2. Частота повышения трансаминаз и билирубина в исследовании CORRECT

| Нежелательное явление (НЯ)                      | Регорафениб (160 мг) + ОПТ<br>(n=500) |               |               | Плацебо + ОПТ<br>(n=253) |               |               |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------|
|                                                 | Все степени тяжести (%)               | 3 степень (%) | 4 степень (%) | Все степени тяжести (%)  | 3 степень (%) | 4 степень (%) |
| Повышение уровня билирубина                     | 45                                    | 10            | 3             | 17                       | 5             | 3             |
| Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) | 65                                    | 5             | 1             | 46                       | 4             | 3             |
| Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)   | 45                                    | 5             | 1             | 30                       | 3             | <1            |

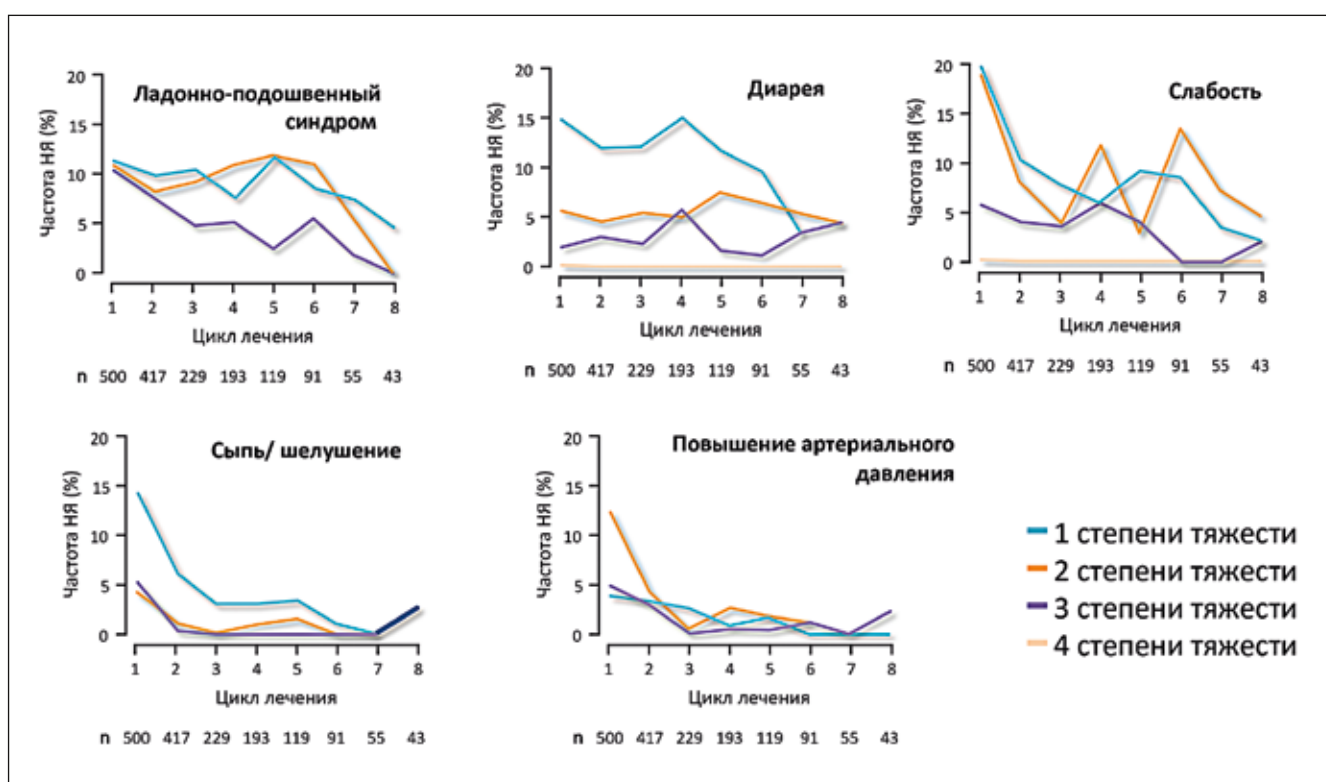


Рис. 5. Результаты исследования CORRECT: зависимость нежелательных явлений от времени с момента начала терапии

[9]. В исследовании участвовало 204 пациента с метастатическим КРР, у которых прогрессирование было зарегистрировано минимум на двух линиях терапии. Важным отличием была возможность включения пациентов, которые не получали в анамнезе антиангиогенную терапию. Медиана общей выживаемости в группе регорафениба составила 8,8 месяцев по сравнению с 6,3 месяцами в группе плацебо (HR0,55; 95% ДИ 0,40–0,77;  $p = 0,00016$ ), также было отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования и частоты контроля над заболеванием. При подгрупповом анализе у пациентов, не получавших ранее таргетную терапию, риск

смерти, благодаря применению регорафениба, уменьшался более чем в два раза по сравнению с подгруппой, получавшей ранее биологические препараты. Причина этого феномена не совсем понятна. Предполагается, что предшествующее воздействие таргетных препаратов, ингибирующих аналогичные пути, может способствовать отбору резистентных клеток, делая менее эффективным последующее лечение регорафенибом. Эффективность и безопасность регорафениба были подтверждены и в открытых крупномасштабных исследованиях, охватывавших больных с метастатическим колоректальным раком в условиях реальной клиниче-

Табл. 3. Обзор данных по эффективности регорафениба

|                                         | Исследование CORRECT (N=760) |                 | Исследование CONCUR (N=204) |                | Исследование REBECCA (N=500) | Исследование CONSIGN (N=2872) |
|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------|
|                                         | Регорафениб (n=505)          | Плацебо (n=255) | Регорафениб (n=136)         | Плацебо (n=68) | Регорафениб                  | Регорафениб                   |
| Показатель объективного ответа [n (%)]  | 5 (1)                        | 1 (0,4)         | 6 (4)                       | 0 (0)          | -                            | -                             |
| p                                       | 0,19                         |                 | 0,045                       |                |                              |                               |
| Показатель контроля заболевания [n (%)] | 207 (41)                     | 38 (15)         | 70 (51)                     | 5 (7)          | -                            | -                             |
| p                                       | < 0.0001                     |                 | < 0.0001                    |                |                              |                               |
| ВБП (мес)                               | 1,9                          | 1,7             | 3,2                         | 1,7            | 2,7                          | 2,7                           |
| ОР (95% ДИ)                             | 0,48 (0,42-0,58)             |                 | 0,31 (0,22-0,44)            |                |                              |                               |
| ОВ (мес)                                | 6,4                          | 5,0             | 8,8                         | 6,3            | 5,5                          | -                             |
| ОР (95% ДИ)                             | 0,77 (0,64-0,94)             |                 | 0,55 (0,40-0,77)            |                |                              |                               |

ской практики. Исследование REBECCA [10] стало самым крупным когортным исследованием регорафениба, в которое вошло 654 пациента из 108 центров. Несмотря на то, что в данное исследование можно было включать больше пациентов с оценкой общего состояния >1 и начинать терапию с дозы меньше 160 мг, результаты не отличались существенно от рандомизированных исследований: медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,7 месяца, а медиана общей выживаемости – 5,5 месяцев.

Последние данные на большой группе пациентов были получены в ходе открытого исследования IIIb фазы CONSIGN [11], целью которого было изучение профиля безопасности регорафениба. В исследовании приняли участие почти 3000 пациентов, в том числе 45 пациентов из России. При средней продолжительности терапии 2,5 месяца у 80% пациентов были зарегистрированы нежелательные явления 3 и более степени токсичности по CTCAE4.0, из них 57% рассматривались исследователями как требующие лечения и связанные с регорафенибом. Самыми частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%) и утомляемость (13%). Только в 9% случаев нежелательные явления привели к прекращению терапии. Самыми частыми отклонениями в лабораторных показателях были повышение печеночных ферментов и реже цитопении. В целом профиль безопасности не отличался существенно от результатов предшествующих исследований. Показатель медианы выживаемости без

прогрессирования составил 2,7 месяцев, что также совпадало с предыдущими данными (табл. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение регорафениба в клинических условиях перевернуло подход к планированию исследований для такого рода препаратов. Предшествующие исследования ингибиторов киназ были построены на оценке данных препаратов в сочетании с цитотоксической терапией, преимущественно в первых линиях терапии. Исследование CORRECT включало пациентов с резистентным ко всем вариантам химиотерапии метастатическим колоректальным раком, и препарат назначался в качестве монотерапии. Подобный дизайн вызывал много вопросов, однако очень быстрый набор в исследование продемонстрировал потребность в новых препаратах для поздних этапов терапии.

Крупные исследования регорафениба, выполненные в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, расширили возможности лекарственного лечения при метастатическом колоректальном раке. Эффективность и приемлемый профиль токсичности регорафениба позволяет использовать его у длительно получавших терапию пациентов с метастатическим колоректальным раком, давая шанс на продолжение активной жизни.





ПОЧКИ



ПЕЧЕНЬ



ЩИТОВИДНАЯ  
ЖЕЛЕЗА

## Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях<sup>1-4</sup>

- Нексавар одобрен для лечения трех видов  
солидных опухолей<sup>1</sup>:

- местно-распространенный или  
метастатический дифференцированный  
рак щитовидной железы, резистентный  
к радиоактивному йоду
- метастатический почечно-  
клеточный рак
- печеночно-клеточный рак

- Нексавар применяется  
в клинической практике  
в России более 8 лет<sup>1</sup>



Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). Показания: метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, заливая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Побочное действие: очень часто ( $\geq 1/10$ ): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритема, зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекция, повышение температуры тела. Часто (от  $\geq 1/10$  до  $< 1/10$ ): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератокантона/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой ротовой полости и глоссит), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протенинурия, эректильная дисфункция, гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гипокальциемия, гипонатриемия, астения, триппоподобный синдром, воспаление слизистых. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 01.06.2015. 2. Escudier B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356:125–134. 3. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct; 57(4): 821–9. 4. Brose M. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 384(9940): 319–28.

Для специалистов здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. [http://globocan.iarc.fr/old/bar\\_pop.asp?selection=163643&title=Russian+Federation&sex=0&statistic=0&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&orientation=1&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/bar_pop.asp?selection=163643&title=Russian+Federation&sex=0&statistic=0&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&orientation=1&submit=%C2%A0Execute)
2. Wilhelm S. M., Dumas J., Adnane L., et al. Regorafenib (BAY73–4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129:245–255.
3. Schmieder R., Hoffmann J., Becker M., et al. Regorafenib (BAY73–4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135:1487–1496.
4. Strumberg D., Scheulen M. E., Schultheis B., et al. Regorafenib (BAY73–4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer*. 2012;106:1722–1727.
5. Solimando Jr. D. A., Waddell J. A. Drug monographs: bosutinib and regorafenib. *Hosp Pharm*. 2013;48:190–194.
6. Zopf D., Heinig R., Thierauch K.-H., et al. Abstract 1666: Regorafenib (BAY73–4506): preclinical pharmacology and clinical identification and quantification of its major metabolites. *Cancer Res*. 2010;70 (8 Supplement):1666.
7. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;38:303–312.
8. Ricotta R., Sartore-Bianchi A., Verrioli A., Vanzulli A., Siena S. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 2013;381(9877):1537.
9. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:619–629.
10. Tougeron D., Desseigne F., Etienne P. L., Dourthe L. M., Mineur L., Paule B. et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2014;25(4): iv167–209.
11. Van Cutsem E., Ciardiello F., Seitz J.-F. et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(4 Supplement): iv118.

Международный ежеквартальный  
научно-практический журнал  
по онкологии. Журнал  
включен в перечень изданий,  
рекомендованных Высшей  
аттестационной комиссией (2015 г.).  
Основан в августе 2010 г.

№ 2 – 2016 (18)  
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 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](mailto: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](http://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"  
Бланк заказа периодических изданий

Ф СП - 1

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

|     |       |       |
|-----|-------|-------|
|     |       |       |
| П В | место | литер |

ДОСТАВОЧНАЯ

КАРТОЧКА

7 1 1 5 9  
(индекс издания)

На газету  
журнал

**«Злокачественные опухоли»**  
(наименование издания)

|           |               |      |      |                          |
|-----------|---------------|------|------|--------------------------|
| стоимость | подписки      | руб. | коп. | Количество<br>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 |        |          |  |  |  |
| код улицы       |        |          |  |  |  |
| дом             | корпус | квартира |  |  |  |

Город

село

область

Район

улица

Фамилия И.О.