

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

№ 3 – 2016 (19)

Русскоязычное издание

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

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

Выходит 4 раза в год
Формат 60x84/8 (10 п.л.)
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно

**ОНКО
ПРОГРЕСС**

ЖУРНАЛ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Л.В. Болотина, д.м.н.

О.А. Гладков, д.м.н.,
профессор

В.А. Горбунова, д.м.н.,
профессор

Н.В. Жуков, к.м.н.

Е.Н. Имянитов, д.м.н.,
профессор

М.В. Копп, д.м.н.,
профессор

В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор

Д.А. Носов, д.м.н.

Р.В. Орлова, д.м.н.,
профессор

И.В. Поддубная, д.м.н., профессор

В.В. Птушкин, д.м.н.,
профессор

А.Г. Румянцев, д.м.н.,
профессор

Д.Л. Строяковский, к.м.н.

И.В. Тимофеев, к.м.н.

И.Е. Хатьков, д.м.н., профессор

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.З. 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 3 – 2016 (19)

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)

CHIEF EDITOR

M.Yu.Byakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Clinical Scientific Center (MCSC) Of Moscow

SCIENCE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

The journal is published four times a year.

Format 60x84/8
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 МНОГОЛИКАЯ БИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОИСКИ АДЕКВАТНОГО ЛЕЧЕНИЯ
Семиглазов В. Ф.
-
- 11 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА
Кутин М. А., Ротин Д. Л., Шишкина Л.В., Астафьева Л. И., Кадашев Б. А., Калинин П. Л., Фомичёв Д. В., Шарипов О. И., Сидорук Е. В.
-
- 17 МЕСТО ИММУНООНКОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**
-
- 25 РОЛЬ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ
Титов К.С., Михеева О.Ю., Казаков А.М., Егорова А.В.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 32 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
Ищенко Р.В., Андреева М.А., Яковлева Е.В., Ищенко К.Б.
-
- 37 МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ ПРИ МЕЛАНОМЕ
Михеева О.Ю., Титов К.С., Серяков А.П., Ламоткин И.А., Драпун С.В.
-
- 44 ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ
Ищенко Р.В., Андреева М.А., Яковлева Е.В., Ищенко К.Б.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 54 РЕЦЕПТОР ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА КАК МИШЕНЬ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ
У НЕПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО
Сакаева Д.Д., Гордиев М.Г. **ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**
-
- 60 ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
Ищенко Р.В., Джансыз И.Н., Фесак И.В.
-
- 67 МЕТОДИКА НЕПРЯМОЙ ЛИМФОСЦИНТИГРАФИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА «ТЕХНЕФИТ 99mTc»
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПУТЕЙ ЛИМФООТТОКА И БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕЛАНОМОЙ КОЖИ
Ермаков А.В., Зикиряходжаев А.Д., Лазутина Т.Н., Леонтьев А.В., Волченко Н.Н., Беляков М.М., Каприн А.Д., Костин А.А. **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 DIVERSE BIOLOGY OF BREAST CANCER: SEARCH FOR ADEQUATE TREATMENT
Semiglazov V. F.
-
- 11 MORPHOLOGICAL FEATURE OF HAEMORRHAGES INTO PITUITARY ADENOMAS
Kutin M. A., Rotin D. L., Shishkina L. V., Astaf'eva L. I., Kadashev B. A., Kalinin P. L., Fomichov D. V., Sharipov O. I., Sidoruk E. V.
-
- 17 IMMUNOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT
Laktionov K. K., Sarantseva K. A., Breder V. V., Okruzhnova M. A., Peregudova M. V.
-
- 25 THE ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF DISTANT METASTASES OF SKIN MELANOMA
Titov K. S., Mikheeva O. Y., Kazakov A. M., Egorova A. V.
-

SUPPORTING CARE IN ONCOLOGY

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 32 DIFFERENTIAL DIAGNOSIS INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA LOCALIZATION
Ischenko R. V., Andreeva M. A., Yakovleva E. V., Ishchenko K. B.
-
- 37 MELANOMA SKIN METASTASIS
Mikheeva O. Y., Titov K. S., Seryakov A. P., Lamotkin I. A., Drapun S. V.
-
- 44 IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PRIMARY LIVER CANCER
Ischenko R. V., Andreeva M. A., Yakovleva E. V., Ishchenko K. B.
-

OWN INVESTIGATIONS

- 54 EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AS TARGET OF MOLECULAR-TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY NON-SMALL CELL LUNG CANCER
Sakaeva D. D., Gordiev M. G.
-
- 60 SURGICAL TECHNOLOGY CATHETERIZATION HEPATIC ARTERY UNDER SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY
Ishchenko R. V., Dzhasnyz I. N., Fesak I. V.
-
- 67 SENTINEL LYMPH NODES BIOPSY IN EARLY BREAST CANCER AND MELANOMA PATIENTS USING "TEHNEFIT 99mTc" RADIOACTIVE COLLOID TECHNETIUM ^{99m}Tc
Ermakov A. V., Zikiryahodzhaev A. D., Lazutina T. N., Leontyev A. V., Volchenko N. N., Belyakov M. M., Kaprin A. D., Kostin A. A.
-

SUPPORTING CARE IN ONCOLOGY

CLINICAL MAMMOLOGY

СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.
SEMIGLAZOV V. F.

Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения

Diverse biology of breast cancer:
search for adequate treatment

Цитирование: Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: ?????????????????–2016–3–XX–XX

Резюме

В статье представлены результаты последних исследований механизмов резистентности к эндокринотерапии ER+ люминальных опухолей и анти-HER2 терапии HER2 – позитивных опухолей, а также информация о существовании шести молекулярно-генетических подтипов среди трижды негативного рака молочной железы (РМЖ).

Делается вывод о том, что более точная молекулярно-генетическая характеристика клинических (ИГХ) подтипов РМЖ улучшит планирование адекватного лечения.

Abstract

The article describes the results of the latest studies focused on the mechanisms of resistance for endocrine therapy of ER+ luminal tumors and anti-HER2 therapy of HER2-positive tumors. Also the author gives an information about six molecular-genetic subtypes among triple-negative breast cancer (BC) concluding that more precise molecular-genetic tests of clinical subtypes (IHC) would improve planning of adequate treatment.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

патологические подтипы рака молочной железы,
системное лечение

KEY WORDS

pathological subtypes of breast cancer,
systematic treatment

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Семиглазов Владимир Федорович – заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, член-корр. РАН, профессор, e-mail: ssemiglazov@mail.ru; vsemiglazov@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Semiglazov Vladimir Federovich – professor, head of Reproductive system tumors research department FGBU N.N.Petrov Oncological Research Institution, e-mail: ssemiglazov@mail.ru; vsemiglazov@mail.ru

Рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) связан с отсутствием точных знаний о механизме возникновения этих опухолей и как следствие – с недостаточно эффективными мерами первичной профилактики с помощью применения антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы в группах риска (химиопрофилактика), профилактики ожирения и метаболических нарушений, регулярных физических упражнений и др.

В этих условиях широкое практическое внедрение вторичной профилактики (т.е. маммографического скрининга) обеспечивает заметное снижение (на 25–30%) смертности от РМЖ (опыт «старых» стран Европейского Союза и Сев. Америки) [1]. Еще более выраженное и нарастающее снижение смертности от РМЖ ассоциируется с системным адекватным лечением ранних (операбельных) стадий РМЖ.

В общем плане стандартного обследования пациентов с РМЖ, включая гистохимическое исследование опухоли, можно говорить о четырех основных подтипах РМЖ:

— люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 70% от всех случаев РМЖ и потенциально чувствительные (особенно люминальный А) к гормонотерапии.

— HER2-экспрессирующий, потенциально чувствительный к анти-HER2-терапии;

— трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2. В рекомендациях ST.Gallen-2015 и ESMO-2015 пациенты с ТНРМЖ подлежат химиотерапии таксанами и антрациклинами, а при наличии мутации BRCA – возможно также применение препаратов платины (54% поддержка экспертов ST.Gallen, 2015) [2].

Даже и такой стандарт, если бы он применялся во всех учреждениях, обеспечил бы пропорциональное снижение частоты рецидивов заболевания на одну треть при десятилетнем наблюдении за пациентами и сокращение показателя смертности от РМЖ также на 30% (мета-анализ Oxford-EBCTCG, [3]). Однако столь заметное снижение смертности от РМЖ наблюдается в немногих странах.

Проведенные в последние годы клинические испытания неоадъювантной эндокринотерапии при люминальных опухолях (ER+/PR+) и HER2-позитивных РМЖ показали, что одно иммуногистохимическое определение (ИГХ) этих мишеней не отражает полную чувствительность к гормонотерапии (при ER+ опухолях) или к анти-HER2 терапии при сверхэкспрессии (+++) или амплификации гена HER2. Рандомизированные клинические испытания неоадъювантной гормонотерапии, включавшие постменопаузальных женщин с ER+/PR+ РМЖ показали, что чувствительными к лечению ингибиторами ароматазы оказались 40–60% пациентов [4, 5, 6, 7, 8]. Еще ниже чувствительность к неоадъювантной эндокринотерапии (овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы) у пременопаузальных пациентов [9, 10].

При этом надо иметь в виду, что при назначении после операции адъювантной эндокринотерапии как минимум на 5 лет практический врач основывается только на информации о позитивных рецепторах стероидных гормонов (ER+ и/или PR+), не оценивая какие-то другие предиктивные маркеры чувствительности опухоли к гормональному лечению. Хотя предложенная еще в 2013 году St.Gallen-конференцией иммуногистохимическая классификация РМЖ, поддержанная ESMO и ASCO, представляет собой удобный инструмент для планирования лечения РМЖ, она все же не отражает многие биологические характеристики опухоли в пределах каждого ИГХ-подтипа. В таблице 1 представлено сравнение иммуногистохимической и молекулярно-генетической классификаций РМЖ [1].

Так, генно-экспрессионный анализ, выполненный с помощью 50-генного классификатора PAM50 выявил, что среди ER-позитивных (люминальных) опухолей могут быть идентифицированы другие (нелюминальные) опухоли в 18.7% [11].

Исследование механизмов резистентности и гормонотерапии проецируется или на факторы роста, или на патогенетические пути, вовлекающие регуляцию клеточного цикла. Известно, что циклин-зависимые киназы (CDK 4/5) контролируют рост ER+(позитивные) РМЖ. В таблице 2 представлены молекулярные «мишени» резистентности к гормонотерапии и проводимые или завершенные клинические испытания ингибиторов этих мишеней с целью преодоления механизма резистентности [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Рассмотрим другую важнейшую модель, определяющую высокую агрессивность заболевания, приводившего раньше (до разработки моноклональных антител к HER2) к гибели большинство пациентов с HER2+ РМЖ. Что показали клинические испытания неоадъювантной анти-HER2 терапии? Даже двойная блокада HER2, HER1, HER3 с помощью комбинаций «трастузумаб+пертузумаб» или «трастузумаб+лапатиниб» (без химиотерапии) приводит к полному патоморфологическому регрессу первичной опухоли у 16–27% пациентов [18, 19, 20]. Это означает, что значительное число пациентов с HER2-позитивной опухолью (по ИГХ) не чувствительны к одной таргетной терапии без сопровождающей цитотоксической химиотерапии таксанами, антрациклинами и/или платиной.

Гетерогенность ответа на HER2 – таргетную терапию связывается с биологическим подтипом, гормонально-рецепторным статусом, изменениями в сигнальных патогенетических путях, таких как фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), а также с противоопухолевыми иммунными ответами [24, 25].

Геномный анализ HER2 позитивных опухолей (по ИГХ) с оценкой профилей генной экспрессии выявил шесть подтипов РМЖ: базально-подобный, люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный [HER2E], низкоклаудинный и нормально-подобный [26].

Другие сигнатуры генной экспрессии, имеющие отношение к HER2 сигнальному пути и ответу на терапию были также протестированы и включали гены пролиферации, PI3K – путь и 5 сигнатур инфильтрации иммунными клетками (иммуноглобулин G [IgG], В-клетки, Т-клетки, CD8+ и др. иммунные клетки [27, 28] и корреляцию их с HER2-Е центроидом [29].

В исследовании Carey и соавт. [26] молекулярный (intrinsic) подтип опухоли отличался между ER+ и ER-опухольями. Среди ER-негативных опухолей чаще всего встречался HER2-обогащенный [HER2-E] подтип [51%]. В то время как генетически люминальные подтипы преоблада-

Таблица 1. Сравнение иммуногистохимической (St.Gallen, 2013) и молекулярно-генетической классификации [1]

ИГХ классификация St. – Gallen	Молекулярно-генетическая классификация
Люминальный А Люминальный В (HER2-)	Люминальный РМЖ(8–20% из них трижды негативный или HER2+ позитивных РМЖ)
Люминальный В (HER2+)	Люминальный (HER2+)
HER2+ сверхэкспрессирующий (ER-)	HER2 – Е (HER2 – обогащенный) – 31% Люминальный А, В (ER+) 30%, 30% Базальноподобный, низко-клаудиновый (1%), нормальноподобный (2%)
Трижды негативный	Базально подобный 1 и 2 [BL1 и BL2] Иммуномодулирующий (IM) Мезенхимальный (М) Мезенхимальный – стволоподобный (MSL) Люминальный с экспрессией рецепторов андрогенов (LAR)

Таблица 2. Мишени резистентности к гормонотерапии

Мишень	Ингибитор	Клинические испытания	Результаты
Коэкспрессия HER2+ и ER+	Анти-HER2 препараты (Трастузумаб, Пертузумаб, Лапатиниб)	TAnDeM (Трастузумаб + Анастрозол vs Анастрозол)	ОО 20,3% vs 6,6%
		EGF 30008 (Лапатиниб + Летрозол vs Летрозол)	ОО 37,9% vs 14,8%
Амплификация гена CCND1: гиперактивация циклин-зависимых киназ (CDK4/6)	Палбоциклиб	PALOMA 1 (TRIO-18) Палбоциклиб + Летрозол vs Летрозол	БПВ 20,2 vs 10,2 месяца
		PALOMA 3 (Палбоциклиб + Фулвестрант vs Фулвестрант 500мл)	БПВ 9,2 vs 3,8 месяца
Амплификация рецепторов фактора роста фибробластов FGFR1	Луцитаниб	Impact Фулвестрант + Луцитаниб	Редукция трансляционной активности ER
mTOR	Эверолимус	BOLERO 2–3 III фаза, (рандомизация 2:1 Эверолимус + Экземестан vs Экземестан)	БПВ 7,8 vs 7,2 месяцев
COX2 – увеличивает продукцию простогландинов [E 2], ингибирует апоптоз, иммунный статус, увеличивает инвазивность опухоли	Селективный ингибитор COX2 -	Испытание 3-й фазы Neo-EXCEL (Экземестан или Летрозол +/- Целекоксиб)	ОО 73% vs 55% (контроль)
Мутация рап PIK3/PIK3CA	Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб	Исследование FERGI (Пиктилисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант)	Мутационный статус PIK3CA не предсказал пользу от добавления Пиктилисиба
Мутация рап PIK3/PIK3CA	Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб	Исследование FERGI (Пиктилисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант)	Мутационный статус PIK3CA не предсказал пользу от добавления Пиктилисиба
	Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб	Исследование Belle-2 (Бупарлисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант)	БПВ 6,9 vs 5,0 месяцев (p<0.005)
	Пиктилисиб Бупарлисиб Алпелисиб	Испытание Алпелисиб + Фулвестрант vs Фулвестрант	Наиболее высокая эффективность при мутации PIK3CA

ли среди ER+ (позитивных) опухолей у 129 из 156 [83%]. Ответ на анти-HER2 терапию варьировал в зависимости от молекулярного (intrinsic) подтипа ($p < 0.001$) и почти удваивался (70%) при HER2-E в сравнении с люминальным А и В (34% и 36%, соответственно).

Одна из главных областей интереса к HER2+ PMЖ – идентификация биомаркеров ответа или резистентности к анти-HER2 терапии. Казалось бы, много биомаркеров уже идентифицировано (p95 HER2, инактивация PTEN, амплификация циклина E1, инактивация инсулин-подобного фактора роста, мутация PIK3CA [22]), но ни один из них не пригоден для клинического применения. Замечательно, что один из главных биомаркеров полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) в ответ на неоадъювантную химиотерапию или анти-HER2 терапию все еще остается негативный гормонально-рецепторный статус. Данные клинических испытаний Neo ALTTO [30] и NeoSphere [31] показали, что пациенты с ER-негативными опухолями чаще достигают полный регресс (pCR), чем пациенты с гормон-рецептор позитивными опухолями после одной анти-HER2 терапии или ее комбинации с химиотерапией. Это, конечно, не исключает потенциальную пользу трастузумаба и при ER-позитивных опухолях. Одно разумное объяснение этим фактам – существование биологического многообразия и в пределах HER2+ позитивных опухолей.

На последней международной конференции ASCO-2016 также обсуждались механизмы резистентности к трастузумабу, включая активацию сигнального пути PIK3K/AKT/mTOR, изменения в иммунном контроле (инфильтрация опухоли Т, В и CD8+ иммунными клетками), повреждение механизма репарации ДНК и др. Ожидается значительный прогресс в иммунотерапии пациентов с HER2+ PMЖ с использованием check-point ингибиторов PD-1/PD-L1 и разработкой HER2 – специализированных вакцин [32].

К одной из наиболее неблагоприятной форме опухоли относятся трижды-негативный PMЖ с отсутствием экспрессии стероидных гормонов (ER/PR) и HER2. Трижды-негативный PMЖ (ТН PMЖ) рано метастазирует в различные органы (часто в головной мозг) с нередкими висцеральными метастазами. Согласно рекомендациям St. Gallen-2015 и ESMO пациенты с ТН PMЖ подлежат химиотерапии, включающей таксаны, антрациклины (94% поддержки экспертов ST. Gallen's), при наличии мутации BRCA 1/2 возможно назначение препаратов платины (51% голосовавших).

Как видно из таблицы 1 молекулярный транскрипционный анализ позволяет выделить шесть различных подгрупп ТН PMЖ. Молекулярная стратификация ТН PMЖ может отразиться на схемах лечения (таблица 3). От 10% до 20% всех ТН PMЖ обладают экспрессией рецепторов к андрогенам (AR). Блокада данных рецепторов антиандрогенами (бикалутамид и др.) обладает потенциальным лечебным эффектом. Тщательно исследуются и другие направле-

Таблица 3. Молекулярные подтипы трижды-негативного рака молочной железы (ТН PMЖ) и потенциальные варианты таргетной терапии

Подтип ТН PMЖ	Терапия
Люминальный AR + ТН PMЖ (12–15%)	Антиандрогены: 1) Бикалутамид 2) Энзалутамид 3) Ортеронел
Гиперактивация сигнального пути PI3K/AKT/MTOR	Ипатасертиб + Паклитаксел
PARP у пациентов с BRCA 1 – мутацией (10–20%)	Ингибиторы PARP 1) Олапариб 2) Велипариб в комбинации с химиотерапией (Таксаны, Карбоплатин) 3) Бупарлисиб 4) Динациклиб (ингибитор циклин-зависимой киназы)
Экспрессия белкового рецептора иммунного check-point PDL1 у носителей мутаций BRCA 1/2 (25%)	Check-point ингибиторы PD – 1/PDL – 1 1) Атезолизумаб 2) Пембролизумаб

ния патогенетической терапии (ипатасертиб, ингибиторы PARP). Учитывая высокую иммуногенность некоторых подтипов ТН PMЖ (в частности, IM – иммуномодулирующий подтип) инициирован ряд клинических испытаний эффективности check-point ингибиторов PD-1/PDL-1.

Идентификация генетической «уязвимости» ТН PMЖ приводит к многообещающим терапевтическим подходам, включая применение ДНК-повреждающих агентов (к примеру, солей платины или ингибиторов PARP), а также иммунотерапии. Соли платины уже сейчас рутинно включаются в режимы лечения метастатического ТН PMЖ, однако наилучшие результаты наблюдаются только среди пациентов с нарушением BRCA-патогенетического пути (мутации BRCA-генов). Хотя включение платины в схемы неоадъювантной терапии ТН PMЖ увеличивает частоту полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR), остается не ясным влияние этого признака на отдаленные исходы заболевания. Наличие иммунного инфильтрата при ТН PMЖ играет предиктивную и прогностическую роль. Ингибиторы чек-поинт (check-point inhibitors), включая PD-1 и PDL-1, исследуемые при метастатическом ТН PMЖ, показывают ответы на лечение в первоначальных клинических испытаниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на недостаточную эффективность первичной профилактики PMЖ снижение смертности от заболевания может быть достигнуто качественным проведением маммографического скрининга и с помощью адекватного лечения. Планирование системной терапии, основанное

на иммуногистохимическом определении четырех подтипов РМЖ (люминальный А и В, HER2 – экспрессирующий трижды негативный) внедрено в практику.

Молекулярно-генетические исследования механизмов резистентности системной терапии выявили существование нелюминальных подтипов среди 20% ER+ РМЖ, наличие,

наоборот, люминальных ER+ почти в половине HER2 – позитивных (по ИГХ) опухолей и шести подтипов среди трижды негативного РМЖ.

В перспективе более точная молекулярно-генетическая характеристика клинических (ИГХ) подтипов РМЖ облегчит выбор адекватного лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, Р.М. Палтуев, Г.А. Дашян, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Бессонов, К.С. Николаев. Руководство по лечению раннего рака молочной железы – СПб.: Книга по Требованию, 2016.– 154 с.
2. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение.– Москва: СИМК, 2014.– 352 с.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparison between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012. Vol. 379, pp. 432–444.
4. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol*, 2001. Vol. 12, pp. 1527–1532/.
5. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs postmenopausal women with ER-positive breast cancer// *J. Clin. Oncol.*– 2004.– Vol. 22.– P. 519.
6. Semiglazov V. F., Kletsel A., Semiglazov V. V. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0): Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the ASCO (abstr. 530). // *J clin Oncol* / – 2005.– Vol. 23.
7. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. // *Cancer*, 2007. Vol. 110 (2), pp. 244–254
8. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. Charter I. In book. Neoadjuvant chemotherapy – current applications in clinical practice. Ed. Oliver F. Bathe. In Tech. Croatia.– 2012. www.intechopen. com. P. 1–22.
9. Colleoni M, Gelber S et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93. *J Clin Oncol*, 2006. Vol. 24, pp. 1332–1341.
10. Colleoni M., Anders C., Debate: The biology of breast cancer in young women is unique. *The Oncologist* 2013 – vol. 18–pp. 344–345.
11. Sun Z., Prat A., Chang M., Gelber., Perou C. Chemotherapy benefit for «ER-positive» breast cancer and contamination of non-luminal subtypes – waiting for TAILORx and RxPONDER. *Ann. Oncol.* 2015- vol. 26. P. 70–74.
12. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant evrolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer.// *J. Clin Oncol.*– 2009.– Vol. 27 (6).– P. 2630–2637.
13. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *The BREAST.*– 2015.– vol. 20. Suppl.1. abstr. PG 11.03.
14. Burstein H. Endocrine therapy for postmenopausal patient: type and duration. *The BREAST.*– 2015.– vol.20. suppl.1.– abstr. PG 11.02.
15. Cristofanilli M., Tuner N., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.
16. Turnbull A., Aithur L., Renshaw L., Larionov A., Dowsett M., Dixon M. Accurate prediction and validation of response to endocrine therapy in breast cancer. *J. Clin Oncol.*, 2015-vol. 33.– n20.– pp.2270–2278.
17. Ellis M. J., Suman V. J., Hoog J. et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole and exemestane for postmenopausal women with estrogen-receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAMSO-based

- intrinsic subtype-ACOSOG Z1013.// J Clin Oncol.– 2011.– Vol. 29.– P. 2342–2349.
18. Gianni L., Pienkowski T., Roman L. et al. Addition of pertuzumab (P) to trastuzumab(H) – based neoadjuvant chemotherapy significantly improves pathological complete response in women with HER2-positive early breast cancer: result of a randomized phase II study (NEOSPHERE).// The Breast.–2011.– Vol. 20 (suppl 1.) – P. 573.
19. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HERpositive, locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.// The Lancet. – 2010.– vol 375.– P. 377–384, ISSN0140–6736.
20. Piccart-Gebhart M.J., Holmes A.P., Baselga J. et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2–06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (TàL), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). J Clin Oncol, 2014. Vol. 32 (Suppl. 5s); abstr. LBA4.
21. Loi S., Savas P., Looking deep Into the Heterogeneity of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Can We Understand It Better? J Clin Oncol. 2016.– vol. 34.– N6.– pp. 521–523.
22. Loibl S., von Minckwitz G., Schneeweiss A., et al. PIK3C3 Mutations Are Associated With Lower Rates of Pathologic Complete Response to Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2) Therapy in Primary HER2-Overexpressing breast Cancer. J. Clin Oncol.; 2014.– vol. 32.– pp. 3212–3220.
23. Henry L., Schott A., Hayes D. Assessment of PIK3CA Mutations in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Clinical Validity but Not Utility. J Clin Oncol., 2014.– vol.32.– pp.3207–3209.
24. Loi S. Michiels S. Salgado R. et al: Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial Ann Oncol.– 2014.– 15: e58-e68.
25. Bianchini G. Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. Lancet Oncol.–2014.– 15: e58-e68.
26. Carey L., Perou C., Winer E., Huds G., Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant HER2 targeting (paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib). J Clin Oncol. 2016.– vol 34.– № 6 pp 542–549.
27. Iglesia M.D. Vincent B.G. Parker J.S. et al: Prognostic B-cell signatures using mRNA-seq in patients with subtype-specific breast and ovarian cancer. Clin Cancer Res.– 2014.– 20:3818–3829.
28. Fan C. Prat A. Parker JS. et al: Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. BMC Med Genomics.– 2011.– 4:3.
29. Parker J.S. Mullins M. Cheang M.C. et al: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol.– 2009.– 27:1160–1167.
30. Baselga J. Bradbury I. Eidtmann H. et al: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomized, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet. – 2012.– 379:633–640.
31. Gianni L. Pienkowski T. Im Y.H. et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced inflammatory or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre open-label; phase 2 trial. Lancet Oncol.– 2012.– 13:25–32.
32. Blackwell K. Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2+ Breast Cancer. ASCO Annual Meeting 16. ASCO Educational Book.– 2016.– pp. 16–28.
33. Anders C., Abramson V., Tan T., Dent R. The evolution of triple-negative breast cancer from biology to novel therapeutics. ASCO Educational Book., 2016.– p 34–42.

КУТИН М. А., РОТИН Д. Л., ШИШКИНА Л. В., АСТАФЬЕВА Л. И., КАДАШЕВ Б. А., КАЛИНИН П. Л.,
ФОМИЧЁВ Д. В., ШАРИПОВ О. И., СИДОРУК Е. В.
KUTIN M. A., ROTIN D. L., SHISHKINA L. V., ASTAF'eva L. I., KADASHEV B. A., KALININ P. L.,
FOMICHOV D. V., SHARIPOV O. I., SIDORUK E. V.

Морфологические аспекты кровоизлияний в опухоли гипофиза

Morphological feature of haemorrhages into pituitary adenomas

Цитирование: KUTIN M. A., ROTIN D. L., SHISHKINA L. V., ASTAF'eva L. I., KADASHEV B. A. et al. Morphological feature of haemorrhages into pituitary adenomas. *Malignant Tumours* 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Авторами статьи установлены морфологические особенности аденом гипофиза, в строму которых происходят кровоизлияния. Исследованы тинкториальные свойства, макро- и микроскопические характеристики. С помощью иммуногистохимического исследования определён уровень экспрессии VEGF, EGFR, циклина D1, белка p53, что позволило предположить непосредственную причину и патогенез питуитарных кровоизлияний.

Abstract

Morphological features of pituitary adenomas, into which stroma haemorrhages take place, have been established by authors of the article. Tinctorial, macro- and microscopic characteristics have been researched. By an immunohistochemical research a level of expression of VEGF, EGFR, cyclin D1, protein p53 had been determine, that allowed to suppose an immediate reason and pathogenesis of haemorrhages into pituitary adenomas.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гипофиз, аденома, кровоизлияние, питуитарная апоплексия, морфология

KEY WORDS

hypothesis, adenoma, haemorrhage, pituitary apoplexy, morphology

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кутин Максим Александрович, к.м.н.,
нейрохирург, врач нейроонкологического отделения НИИ
нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва,
e-mail: Kutin@nsi.ru

Ротин Даниил Леонидович, д.м.н., заведующий
отделением патологической анатомии МКНЦ ДЗМ, Москва
e-mail: d.rotin@mknc.ru

Шishкина Людмила Валентиновна, д.м.н., ведущий
научный сотрудник отделения нейроморфологии НИИ
нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва,
e-mail: LSHISHKINA@nsi.ru

CONTACT INFORMATION

Kutin Maxim Aleksandrovich – MD, PhD, neurosurgeon,
Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia,
e-mail: Kutin@nsi.ru

Rotin Daniil Leonidovich – MD, PhD, DSc, morphologist,
Moscow scientific clinical center, Russia, e-mail: d.rotin@mknc.ru

Shishkina Lyudmila Valentinovna – MD, PhD, DSc,
morphologist, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia,
e-mail: LSHISHKINA@nsi.ru

Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н., эндокринолог, врач нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: last@nsi.ru

Кадашев Борис Александрович, д.м.н., профессор, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: kadashev@nsi.ru

Калинин Павел Львович, д.м.н., нейрохирург, заведующий 8-го нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: pkalinin@nsi.ru

Фомичёв Дмитрий Владиславович, к.м.н., нейрохирург, врач нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: dfomicev@nsi.ru

Шарипов Олег Ильдарович, к.м.н., нейрохирург, врач нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: osharipov@nsi.ru

Сидорук Екатерина Владимировна, студентка, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, e-mail: ekaterina.sidoruk@gmail.com

Astafieva Lydmila Igorevna – MD, PhD, DSc, endocrinologist, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: last@nsi.ru

Kadashev Boris Aleksandrovich – MD, PhD, DSc, professor neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: kadashev@nsi.ru

Kalinin Pavel L'vovich – MD, PhD, DSc, neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: pkalinin@nsi.ru

Fomichev Dmitrii Vladislavovich – MD, PhD, neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: dfomicev@nsi.ru

Sharipov Oleg Il'darovich – MD, PhD, neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: osharipov@nsi.ru

Sidoruk Ekaterina Vladimirovna – medical student, Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, e-mail: ekaterina.sidoruk@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Впервые кровоизлияние в опухоль гипофиза описал Bailly в 1898 году [1].

По данным аутопсий, частота встречаемости микроаденом гипофиза у людей, не имевших характерного анамнеза, – 3–27%, по данным разных авторов. Макроаденомы встречаются у 0,3–0,5% «здоровых» людей [2–6].

Риск увеличения объема опухоли (не кровоизлияния) достигает 14% для микроаденом и 30% для макроаденом за 1,8–6,7 лет [7–9].

Размер половины макроаденом увеличивается в среднем на 10% за 32 месяца [10].

Риск кровоизлияния в опухоль гипофиза составляет от 0,4 до 7% за период от 2 до 6 лет [7, 11, 12] и может достигать 9,5% за 5 лет [10].

В 80% случаев кровоизлияние в аденому гипофиза – первое проявление заболевания [13, 14].

Риск кровоизлияния в опухоль гипофиза в 5,4 раза выше риска кровоизлияния в другую внутричерепную опухоль [15].

Существуют собственные «внутренние» опухолевые факторы, повышающие риск кровоизлияния. К ним относятся агрессивность роста опухоли и васкулопатия опухолевых сосудов [16–22]. Для опухолевых артерий характерно не-

постоянство развития, неполноценность базальной мембраны, расширенные периваскулярные пространства, инфильтрированные плазматическими белками и эритроцитами [23].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения данного исследования мы проанализировали 97 случаев кровоизлияний в опухоли гипофиза, произошедшие в различные сроки (от первых суток до более 12 мес) до поступления пациента в наш стационар или до его амбулаторной консультации. То есть нам представилась возможность наблюдать результаты перенесенных кровоизлияний в различные сроки, исходя не участвуя в лечении пациента и принятии решений о выборе лечебной тактики. Необходимо принимать во внимание допущение, что нам удалось наблюдать «полный» спектр «острых» ситуаций и что число случаев, когда пациенты не переживают кровоизлияние без оказания помощи и соответственно не попадают в наше поле зрения, незначительно. То есть «истинная» ситуация статистически не отличается от полученных нами результатов.

Пациенты были распределены на несколько групп:

1) Пациенты, подвергшиеся только консервативному лечению (n=37)

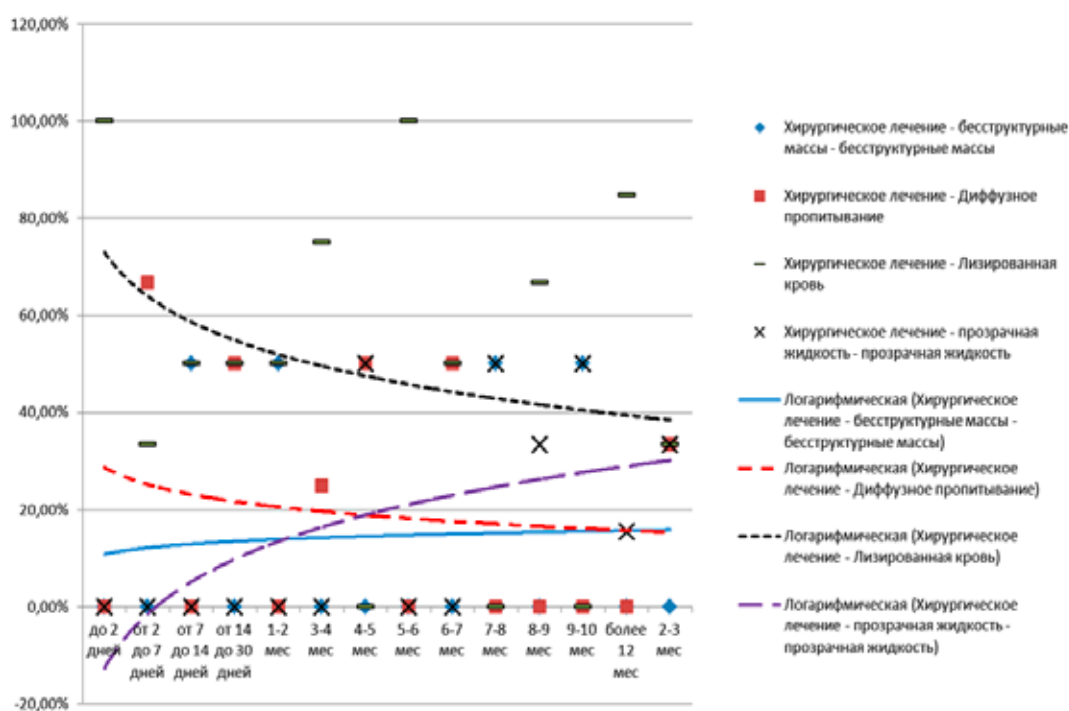


Рис. 1. Изменение зоны кровоизлияния в зависимости от его давности

2) Пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению (n=45)

3) Пациенты с крупными постгеморрагическими кистами (n=15) составили группу «эксклюзивных» наблюдений, не подпадающих под общую статистику, но интересных в плане демонстрации вариантов кровоизлияний и течения заболевания.

Случаи острых кровоизлияний, когда пациент был доставлен в ИНХ и оперирован по срочным показаниям, оказались единичными. Группа пациентов, получавших консервативное лечение, была составлена из пациентов, перенесших острое кровоизлияние вне ИНХ и не поступивших в ИНХ в течение первого месяца. Лечение почти всех пациентов этой группы согласовывалось с авторами исследования в максимально близкие к моменту кровоизлияния сроки. В процессе проведения лечения оценивалась динамика состояния пациентов, и принималось решение о необходимости проведения хирургического лечения. Фактически эта группа пациентов была сформирована из пациентов, у которых после проведенного курса терапии отпала необходимость в хирургическом лечении. В группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, собраны пациенты, оперированные в отделении трансфеноидальным доступом. Пациенты этой группы сопоставимы по основным показателям с пациентами группы «консервативного лечения».

За время сбора материала в отделении было выполнено всего несколько транскраниальных вмешательств по поводу опухолей, в строю которых произошло кровоизлияние. В основном это были гигантские опухоли. Они были включены в третью группу наблюдений.

Основные статистические закономерности кровоизлияний в опухоли гипофиза были установлены в ходе анализа первых двух групп пациентов. Данные о пациентах третьей группы были использованы для описания редко выявляющихся особенностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические особенности кровоизлияний

Тинкториальные свойства ткани аденомы гипофиза не зависят от ее гормональной активности. В нашей серии наблюдений 81% образцов опухоли имели эозинофильную окраску.

Макроскопически в первые дни очаг кровоизлияния представлен либо лизированной кровью, либо диффузным пропитыванием ткани опухоли. В дальнейшем содержимое очага кровоизлияния перерождается в бесструктурные массы или в кисту с прозрачной жидкостью. Некрозы в опухоли перестают выявляться после первого месяца от момента кровоизлияния в опухоль (рис. 1).

Микроскопическая картина трансформации очага кровоизлияния носит закономерный характер. К концу первого месяца после кровоизлияния некротическая ткань в очаге кровоизлияния начинает замещаться фиброзом, как результат развивающихся процессов регенерации и организации тканей в очаге. Также закономерным является отложение кристаллов холестерина и кальцинатов в очаге кровоизлияния, что является проявлением дегенерации тканей. Кристаллы холестерина были выявлены в одном наблюдении при давности кровоизлияния 1–2 мес, кальцинаты – в двух наблюдениях при давности кровоизлияния более 12 мес.

Выявляющаяся лимфоидная инфильтрация и периваскулярные структуры, вероятно, носят случайный и вторичный характер, отражая непостоянно возникающую реакцию на кровоизлияние ткани, окружающей очаг. Лимфоидная инфильтрация в ткани опухоли была выявлена в одном наблюдении при давности кровоизлияния 4–5 мес, периваскулярные структуры – при давности кровоизлияния более 8 мес.

Ангиоматоз выявлялся в подавляющем числе наблюдений (73,33%). При этом не наблюдалось никакой разницы в его выявлении в зависимости от «свежести» кровоизлияния по данным морфологического исследования. Выявление признаков ангиоматоза в большинстве наблюдений позволяет предполагать, что его наличие является характерной особенностью (или predisposing фактором) аденом, в строме которых происходят кровоизлияния. Не исключено, что в случаях, когда ангиоматоз не выявляется в ткани опухоли, это является проявлением трансформации сосудов после произошедшего в её строме кровоизлияния.

Малая частота выявления фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) очевидно является подтверждением того, что развитие ангиоматоза в этой группе опухолей не обусловлено экспрессией VEGF в строме опухоли. В большинстве наблюдений – 15 (65,2%) экспрессия VEGF оказалась отрицательной. В 4 случаях (17,4%) она оказалась положительной и в 4 (17,4%) – сомнительной.

Отдельного обсуждения и изучения требует феномен значительной экспрессии VEGF в ткани аденогипофиза, прилегающего к опухоли, в строме которой происходит кровоизлияние. Не исключено, что именно это и есть основной стимул неоангиогенеза в опухоли.

Проведенное иммуногистохимическое исследование позволяет предположить, что predisposing фактором к кровоизлиянию в опухоль гипофиза является умеренная пролиферативная активность (высокий уровень циклина D1 – белка, участвующего в регуляции клеточного цикла, и умеренно выраженная экспрессия EGFR – эпидермального фактора роста) на фоне активного неоангиогенеза. Повышение уровня циклина D1 и умеренно

выраженная экспрессия EGFR, уровень Ki-67 <5%, являются проявлением умеренной пролиферативной активности аденом гипофиза.

В нашей серии ИГХ-наблюдений из 23 случаев экспрессия циклина D1 была выявлена в 21 наблюдении (91,3%). При этом митозы в клетках опухолей выявлялись только в 11 (24,4%) из 45 случаев. Экспрессия EGFR выявлялась в 12 случаях (52,2%) и в 3 случаях (13,0%) она оказалась сомнительной. Ki-67 в большинстве случаев не превышал 5%. Только в одном наблюдении его уровень составил 10%. Еще одним подтверждением склонности исследованных опухолей к пролиферации является отсутствие экспрессии p53 – маркера апоптоза. Среди удалённых опухолей, в строме которых произошло кровоизлияние, экспрессия p53 была выявлена только в 1 случае из 23 (4,3%). Мы столкнулись либо с истинным отсутствием маркера, либо с экспрессией мутированной формы белка, неспособной регулировать апоптоз и не определяющейся нашей тест-системой (рис. 2).

Плотность ткани опухоли при её диффузном пропитывании кровью после произошедшего в ней кровоизлияния часто повышается. В первые дни после кровоизлияния плотность ряда опухолей оказывалась настолько высокой, что полное их удаление без риска повреждения капсулы и медиальных стенок кавернозных синусов представлялось невозможным. Доля плотных опухолей прогрессивно уменьшается по мере увеличения сроков давности кровоизлияния. Этот факт может быть использован для обоснования проведения отсроченной операции в случаях, когда зрительные и глазодвигательные функции нарушены незначительно.

ВЫВОДЫ

Установлены морфологические особенности опухолей, в строме которых происходят кровоизлияния. Эти особенности подтверждают одну из гипотез апоплексии аденом гипофиза, а также выявляют феномен повышенной секреции факторов неоангиогенеза в ткани аденогипофиза, прилегающей к аденоме. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) не в строме опухоли, а в окружающей её ткани аденогипофиза, требует дополнительного изучения. Возможно это один из predisposing факторов к кровоизлиянию факторов.

Крайне высокая плотность ткани имбирированной опухоли в первые дни после кровоизлияния делает её радикальное удаление без риска повреждения капсулы и медиальных стенок кавернозных синусов рискованным или невозможным, что является обоснованием отсроченной операции.

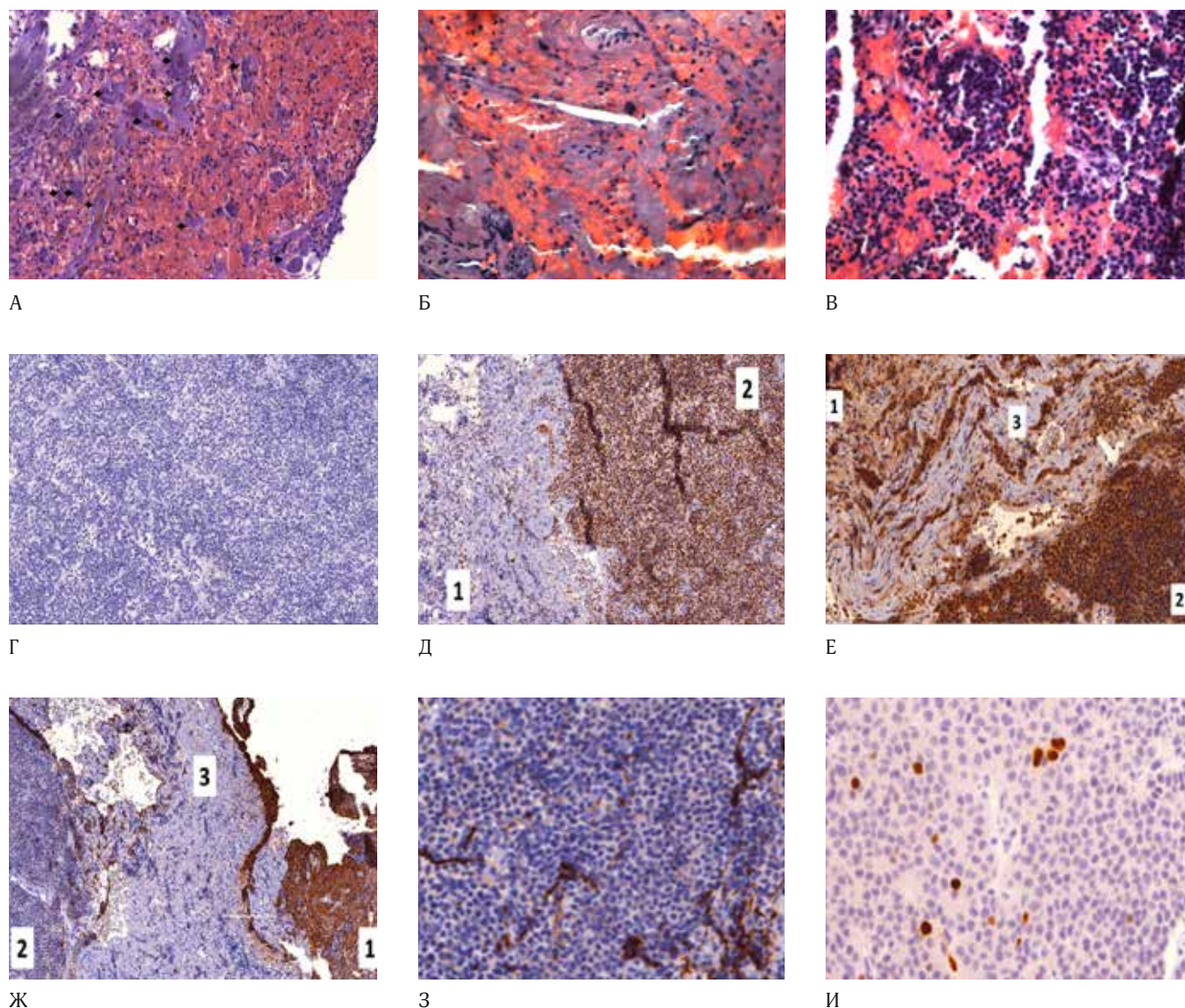


Рис. 2. Микроскопические особенности зоны кровоизлияния

А – Ангиоматоз в строме опухоли гипофиза. В строме опухоли наряду с множественными очагами кровоизлияния (красного цвета) стрелками указаны многочисленные разнокалиберные сосуды.

Б – Фиброз стромы опухоли.

В – Периваскулярные структуры в строме опухоли.

Г – Отсутствие экспрессии p53 в опухоли гипофиза. В микропрепарате не выявлено ни одной метки p53.

Д – Выраженная экспрессия циклина D1 в ткани опухоли. В строме опухоли (2) выявлено значительное накопление циклина D1, в отличие от ткани аденогипофиза (1), где выявлены единичные метки.

Е – Экспрессия EGFR в строме опухоли гипофиза. В строме опухоли (2) выявлена значительная экспрессия EGFR. В ткани аденогипофиза (1) экспрессия EGFR также выявлена, но менее выраженная. 3 – капсулы опухоли.

Ж, З – Экспрессия VEGF в аденогипофизе и строме опухоли гипофиза.

В ткани аденогипофиза (1) выявлена выраженная экспрессия VEGF. Его экспрессия выявлена в меньшем объеме в строме опухоли (2), в основном в проекции вновь образованных сосудов (3). 3 – капсула опухоли.

И – Индекс пролиферативной активности Ki-67. Уровень Ki-67–5% – подтверждение невысокой пролиферативной активности опухоли.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. de Heide L.J., van Tol K.M., Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. *Neth J Med.* Nov 2004;62(10):393–396.
2. Ito Y., Takano S., Muroi A., Matsumura A. [Massive subarachnoid hemorrhage and intraventricular hemorrhage after transsphenoidal surgery of pituitary adenoma: a case report]. *No shinkei geka. Neurological surgery.* Sep 2009;37(9):887–892.
3. Serhal D., Weil R.J., Hamrahian A.H. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleveland Clinic journal of medicine.* Nov 2008;75(11):793–801.
4. Salehi F., Kovacs K., Cusimano M.D., et al. Immunohistochemical expression of nestin in adenohypophysial vessels during development of pituitary infarction. *Journal of neurosurgery.* Jan 2008;108(1):118–123, doi: 10.3171/jns.2008.108.01.0118.
5. Kim S.H., Lee K.C. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* Dec 2007;14(12):1158–1162, doi: 10.1016/j.jocn.2006.07.016.
6. Huang D.Q., Li W.R., Ou X.Y. [Transsphenoidal endoscopic management of pituitary apoplexy sphenoid mucocoele]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery.* Apr 2006;41(4):306–307.
7. Carsote M., Chirita C., Dumitrascu A., Hortopan D., Fica S., Poiana C. Pituitary incidentalomas – how often is too often? *J Med Life.* Jan-Mar 2009;2(1):92–97.
8. Xing B., Deng K., Ren Z.Y., et al. Magnetic resonance imaging characteristics and surgical results of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences.* Mar 2008;23(1):44–48.
9. Hiroi N., Ichijo T., Shimojo M., Ueshiba H., Tsuboi K., Miyachi Y. Pituitary apoplexy caused by luteinizing hormone-releasing hormone in prolactin-producing adenoma. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* Aug 2001;40(8):747–750.
10. Haboubi H., Azam I., Edavalath M., Redfern R.M., Price D.E., Stephens J.W. Apoplexy in a corticotrophin-secreting pituitary macroadenoma: a case report and review of the literature. *QJM.* Aug 2010;103(8):607–609, doi: 10.1093/qjmed/hcp197.
11. Shou X.F., Wang Y.F., Li S.Q., et al. Microsurgical treatment for typical pituitary apoplexy with 44 patients, according to two pathological stages. *Minim Invasive Neurosurg.* Oct 2009;52(5–6):207–211, doi: 10.1055/s-0029-1241848.
12. Baglin G., Betermiez P., Bertout A., Toussaint P., Bremond-Gignac D., Milazzo S. [Pituitary apoplexy and severe bilateral visual loss: a case report]. *J Fr Ophtalmol.* Oct 2009;32(8):572–576, doi: 10.1016/j.jfo.2009.04.019.
13. Sibal L., Ball S.G., Connolly V., et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary.* 2004;7(3):157–163, doi: 10.1007/s11102-005-1050-3.
14. Semple P.L., Jane J.A., Jr., Laws E.R., Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* Nov 2007;61(5):956–961; discussion 961–952. 10.1227/01.neu.0000303191.57178.2a.
15. Eaton H.J., Phillips P.J., Hanieh A., Cooper J., Bolt J., Torpy D.J. Rapid onset of pituitary apoplexy after goserelin implant for prostate cancer: need for heightened awareness. *Internal medicine journal.* Jul 2001;31(5):313–314.
16. Semple P.L., De Villiers J.C., Bowen R.M., Lopes M.B., Laws E.R., Jr. Pituitary apoplexy: do histological features influence the clinical presentation and outcome? *J Neurosurg.* Jun 2006;104(6):931–937, doi: 10.3171/jns.2006.104.6.931.
17. McFadzean R.M., Doyle D., Rampling R., Teasdale E., Teasdale G. Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery.* Nov 1991;29(5):669–675.
18. Fraioli B., Esposito V., Palma L., Cantore G. Hemorrhagic pituitary adenomas: clinicopathological features and surgical treatment. *Neurosurgery.* Nov 1990;27(5):741–747; discussion 747–748.
19. Cardoso E.R., Peterson E.W.. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery.* Mar 1984;14(3):363–373.
20. Muller W. PH. Zur Klinik und Autologie der Massenblutungen in Hypophysenadenome.– *Dtsch A Nervenkl.*– 1953.– 170.– p. 326–336. 1953.
21. Grant F.C. The surgical treatment of pituitary adenomas. *JAMA.*– 1939.– 113.– p. 1279–1282. 1939.
22. Poussant T.Y. BP, Anthony D.C. Et al. Hemorrhagic pituitary adenomas of adolescence.– *Am J Neuroradiol.*– 1996.– Nov.– 17.– p. 1907–1912. 1996.
23. Chang C.V., Felicio A.C., Toscanini A.C., Teixeira M.J., Cunha-Neto M.B. Pituitary tumor apoplexy. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* Jun 2009;67(2a):328–333.

ЛАКТИОНОВ К. К., САРАНЦЕВА К. А., БРЕДЕР В. В., ОКРУЖНОВА М. А., ПЕРЕГУДОВА М. В.
LAKTIONOV K. K., SARANTSEVA K. A., BREDER V. V., OKRUZHNOVA M. A., PEREGUDOVA M. V.

Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment

Цитирование: LAKTIONOV K. K., SARANTSEVA K. A., BREDER V. V., OKRUZHNOVA M. A., PEREGUDOVA M. V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. При применении стандартной химиотерапии не удалось достигнуть хороших результатов долгосрочной выживаемости у пациентов с метастатическим НМРЛ. При наличии драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет добиться хорошего ответа и значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования. Однако только около у 25%-30% пациентов с НМРЛ выявляются эти мутации. Таким образом, для лечения рака легкого актуальна разработка новых подходов терапии. Недавно было показано, что иммуноонкология является эффективным подходом во второй линии терапии НМРЛ. Этот прогресс был достигнут благодаря разработке препаратов ингибиторов рецептора PD-1 и лиганда PD-L1. В этом обзоре мы рассмотрим данные исследований, доступные для этих препаратов в настоящее время.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer related mortality worldwide. Many patients present with metastatic disease and traditional CT treatment fails to provide long-term benefit for most patients. Patients with driver mutations demonstrate substantially better response rate and progression-free survival when the appropriate targeted agents are used, but only approximately 25%-30% of patients with NSCLC have actionable mutations. Novel treatment options are clearly needed for patients with lung cancer. Immuno-oncology recently has been identified as effective second line therapy of NCSLC. Almost all of this progress has been due to the development of PD-1 and PD-L1 inhibitors. In this review, we explore the data currently available for these agents.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

НМРЛ, иммуноонкология, ингибиторы контрольных точек

KEY WORDS

NSCLC, immunooncology, checkpoint inhibitors

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., руководитель отделения, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна – аспирант, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина

CONTACT INFORMATION

Laktionov Konstantin Konstantinovich – MD, PhD, DSc, chief of department, FGBU (Federal State Budgetary Institution) N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lkoskos@mail.ru

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

Breder Valery Vladimirovich – MD, PhD, leading research scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Москва, e-mail: vbreder@yandex.ru

Окружнова Мария Александровна – м.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: okruzhnovama@mail.ru

Перегудова Марина Валерьевна – м.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: m_cherkasova@mail.ru

of the Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: vbreder@yandex.ru

Okruzhnova Maria Aleksandrovna – associate scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: okruzhnovama@mail.ru

Peregudova Marina Valer'evna – associate scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: m_cherkasova@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НМРЛ

Рак легкого остается одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний в мире и находится на лидирующих позициях по количеству ежегодно выявляемых новых случаев как у мужчин, так и у женщин. Ежегодно вследствие этого заболевания умирает 1,59 миллиона человек, что соответствует более 4350 смертей каждый день. При этом количество умерших от рака легких равняется суммарному количеству умерших от колоректального рака, рака простаты, рака поджелудочной железы и рака молочной железы [1, 2].

В России распространенность рака легкого, бронхов и трахеи выросла за период с 2004 по 2014 гг. с 77,1 до 90,6 случаев на 100 тыс населения [3]. Рак легкого в основном возникает у пожилых людей. Приблизительно 2 из 3 больных раком легкого старше 65 лет; менее 2% всех случаев встречаются у пациентов моложе 45 лет. Средний возраст на момент диагностики составляет около 70 лет [2].

Существенной проблемой является раннее выявление заболевания в связи с бессимптомным течением болезни на ранних стадиях. Большинство случаев ранней диагностики рака легкого являются случайной находкой при обследовании. По данным статистики, в США 56% пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, в 22% случаев отмечается регионарное распространение болезни и только в 15% – это локализованный процесс, позволяющий провести оперативное вмешательство [1]. В России, по данным Каприна А. Д., Старинского В. В. от 2014 г., в 70% случаев на момент диагностики пациенты имели III–VI стадию заболевания, а летальность в течение первого года составила – 51,4% [3]. При этом 5-летняя выживаемость является одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьируется на уровне 5%-15% для разных стран [2].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается примерно в 80% случаев и представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую в основном пло-

скоклеточный рак (70–75%), аденокарциному (20–25%) и другие редкие формы (менее 10%). Вместе с тем каждая морфологическая форма имеет свои нюансы клинического течения, лечения и прогноза [4].

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ НМРЛ

До настоящего времени существовало 3 основных подхода к терапии НМРЛ: хирургическое вмешательство, лучевая терапия и использование цитостатических/таргетных препаратов.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных НМРЛ при I–II стадиях заболевания [5–7]. Радикальную операцию удастся выполнить только у 10–20% всех заболевших. Отсутствие метастазов в медиастинальных лимфоузлах (N0–N1) у этих пациентов дает возможность полностью удалить опухоль с достижением хороших отдаленных результатов, а современный уровень развития малоинвазивных технологий позволяет производить подобные операции из торакоскопического доступа [7–9].

Однако хирургическое лечение не показано подавляющему большинству больных с N3, N2 при массивном поражении лимфоузлов средостения, T4, особенно при сочетании с N2, наличии цитологически доказанного плеврита или перикардита. Этим больным изначально следует планировать проведение консервативных методов лечения. Оперативное вмешательство также не может быть выполнено больным при неудовлетворительном общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, даже если стадия болезни теоретически позволяет ее выполнение. В операции может быть отказано потенциально операбельным больным при наличии сопутствующих заболеваний, которые могут осложнить выполнение самой операции, течение послеоперационного периода и стать причиной смерти пациента [10].

При IIIB–N3 стадии НМРЛ, когда в опухолевый процесс вовлечены как ипси-, так и контралатеральные лимфо-

узлы средостения, хирургическое лечение не является радикальным и не оказывает адекватного лечебного эффекта, вследствие чего данной группе пациентов рекомендуется проводить химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию данных методов лечения [11, 12]. Это подтверждается результатами исследования SWOG 8805, в котором 3-летняя выживаемость больных с N3 после проведения индукционной химиолучевой терапии с последующим оперативным вмешательством была равна 26% [13].

Только лучевую терапию обычно проводят больным без отдаленных метастазов, которым не показано хирургическое лечение. 5-летняя выживаемость больных, получавших только лучевую терапию, не превышает 15% [14].

Классической схемой 1 линии химиотерапии распространенного НМРЛ считаются платиносодержащие дуплеты. До внедрения в клиническую практику производных платины, проводившиеся исследования не выявляли преимуществ химиотерапии по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией. Однако невысокая эффективность (медиана общей выживаемости 8–10 мес, 1-годовая выживаемость – 40%), выраженная токсичность и высокие требования к соматическому состоянию пациента при проведении современных схем химиотерапии заставляют искать другие методы лечения, более эффективные в отношении опухоли и с низкой токсичностью. Последующие линии химиотерапии имеют еще более низкую эффективность при накоплении токсических эффектов. При этом от 30% до 50% пациентов не доживают до начала следующей линии терапии [15].

Таргетная терапия позволила улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения для пациентов с драйверными мутациями (EGFR, ALK). Однако частота выявления мутаций составляет всего 15%-20% от всего числа заболевших НМРЛ [16].

Таким образом, в истории клинической онкологии существует несколько революционных терапевтических достижений, которые значительно изменили подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого. Первым прорывом стало введение двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины в 1996–1999 гг., что позволило значительно увеличить ОБ у пациентов с распространенным НМРЛ. Внедрение препаратов второй линии терапии (доцетаксел, пеметрексед) в 2000-е годы привело к дополнительному увеличению ОБ. А применение таргетных препаратов для пациентов с мутациями EGFR и транслокацией ALK позволило увеличить ОБ до более чем 20 месяцев. Тем не менее сегодня мы находимся в начале новой эры в лечении рака – эры иммуноонкологии [17].

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ НМРЛ

В течение последнего столетия неоднократно предпринимались попытки использования иммунной системы пациента для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток. Иммуноterapia прошла за это время долгий путь, полный взлетов и падений. В течение многих десятилетий она использовалась для лечения опухолей, которые, как правило, считаются иммуногенными, такие как меланома и почечно-клеточная карцинома, с применением цитокинов: интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-альфа (IFN-α) [18]. Применение иммунотерапии для лечения различных злокачественных заболеваний было описано более ста лет назад доктором Уильямом Б. Коли. Он использовал то, что позже стало известно, как «токсин Коли» – вакцина, которая включала в себя *Streptococcus Pyogenes* и *Serratia marcescens*. Позже он заметил, что лучший ответ был достигнут у пациентов с неоперабельной саркомой мягких тканей, где долгосрочные (более 5 лет) ремиссии без признаков заболевания были достигнуты примерно у 50% пациентов [19].

В 1960–1970 гг. Ллойд Олд обнаружил, что экспрессируемые на поверхности злокачественных клеток антигены отличаются от поверхностных антигенов здоровых клеток. Эти так называемые опухоль-ассоциированные антигены используются при разработке противоопухолевых вакцин. Создание вакцины Sipuleucel-T на основе дендритных клеток для лечения метастатического рака предстательной железы (одобрена FDA в 2010 г.) вызвало подъем интереса к иммунотерапии солидных опухолей [20].

Позднее Дж. Эллисон предложил новый подход ингибирования регуляторных молекул на лимфоцитах, открывающий иммунной системе доступ к опухоли. Этот терапевтический подход позволяет поддерживать активность иммунитета путем блокирования точек иммунного контроля с помощью антител, связывающихся с поверхностными рецепторами Т-лимфоцитов, такими как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4), а также рецептор запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1), которые экспрессируются на поверхности Т-клеток и угнетают активность иммунного ответа [20].

Таким образом, понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы позволило сделать прогресс в разработке новых иммунотерапевтических препаратов – блокаторов точек иммунного контроля. В последние годы накоплен богатый опыт применения этих препаратов при различных видах опухолей, в частности при НМРЛ (рисунок 1).

Хотя рак легкого, как правило, не считается иммуногенной опухолью, все больше и больше доказательств свидетельствует о том, что иммунные реакции при этой патологии важны. Ретроспективный анализ показал, что иммунные

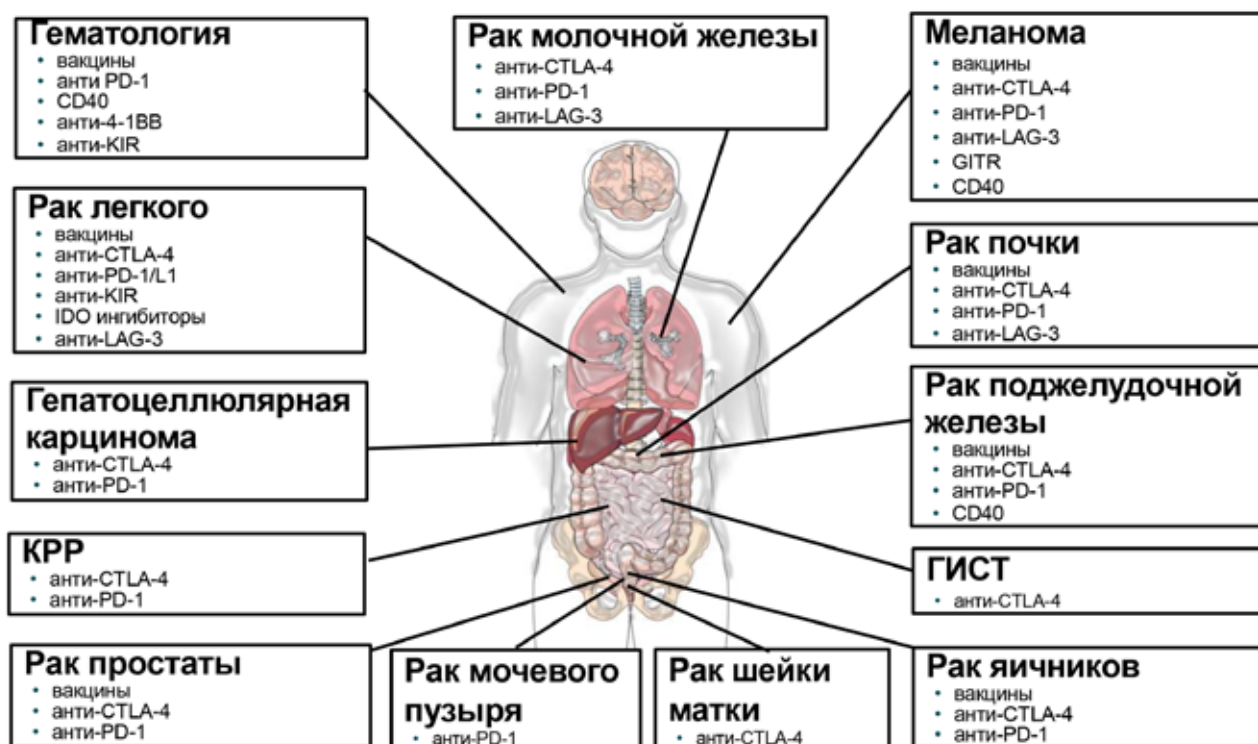


Рис. 1. Иммуноонкологические препараты в клинических исследованиях при различных видах опухолей [21]

ответы против опухоли связаны с более благоприятным прогнозом заболевания. Так, увеличение инфильтрации стромы опухоли CD4⁺/CD8⁺ Т-клетками оказалось независимым положительным прогностическим показателем при ранних стадиях НМРЛ [22, 23]. У пациентов с IV стадией НМРЛ наличие большего числа макрофагов и CD8⁺ Т-клеток в опухолевых очагах, по сравнению с окружающими тканями, коррелировало с благоприятным прогнозом [24]. Большое количество инфильтрирующих опухоль регуляторных Т-клеток, с другой стороны, уменьшает противоопухолевый иммунитет и коррелирует с рецидивом заболевания [25, 26]. Все эти факты подтверждают гипотезу, что использование иммунной системы может быть важным терапевтическим подходом при раке легкого.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-PD-1/PD-L1 ПРИ НМРЛ

В настоящее время разрабатываются различные стратегии для активации иммунного ответа против опухолевых клеток. При НМРЛ можно выделить следующие подходы: применение моноклональных антител, адоптивная клеточная терапия, использование противоопухолевых вакцин, применение токсиннейтрализующих антител, блокирование точек иммунного контроля [27]. Однако наибольший интерес для клиницистов представляет последнее направление – применение препаратов, блокирующих точки им-

мунного контроля. Это направление активно развивается в последние несколько лет. Так, в 2015 году в США для клинического применения при НМРЛ во второй линии терапии были одобрены два препарата анти-PD-1: ниволумаб (Bristol-Myers Squibb, США) и пембролизумаб (Merck Sharp & Dohme Limited, США). Другие ингибиторы точек иммунного контроля активно изучаются в клинических исследованиях (таблица 1).

PD-1 – это трансмембранный белок из семейства B7-CD28, представляет собой рецептор на поверхности Т-клеток, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала от Т-клеточного рецептора. PD-1 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, активированных моноцитах и дендритных клетках [29].

PD-1 имеет два лиганда PD-L1 и PD-L2, входящих в семейство белков B7. Было показано, что PD-L1 действует как ингибитор Т-клеток. Далее было установлено, что мыши с дефицитом PD-L1 были склонны к аутоиммунным заболеваниям. Позже выяснилось, что взаимодействие PD-L1/PD-1 играет доминирующую роль в подавлении реакций Т-клеток в микроокружении опухоли. Другой PD-1 лиганд B7-DC (PD-L2) селективно экспрессируется на клетках – контроллерах Th2 и несет ингибирующий сигнал путем связывания с PD-1 [30, 31].

Роль PD-1 и его лигандов – ограничить активность Т-клеток в периферических тканях в момент воспалительной атаки, с тем чтобы избежать аутоиммунных реакций. Это

Таблица 1. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в лечении НМРЛ [28]

Ингибитор	Название	Фаза	Популяция пациентов
Анти-PD1	Ниволумаб	Одобен FDA* и EMEA**	2-я линия терапии распространенного НМРЛ
	Пембролизумаб	Одобен FDA* и EMEA**	2-я линия терапии PD-L+ распространенного НМРЛ
Анти-PD-L1	Дурвалумаб	III	Рецидив НМРЛ после терапии EGFR ингибиторами Ранее нелеченный НМРЛ неоперабельный НМРЛ III стадии; Полностью резецированный НМРЛ
	Атезолизумаб	III	Нелеченный ХТ НМРЛ VI стадии (PD-L+ или неселектированный)
	Авелумаб	III	Рецидив НМРЛ
Анти-CTLA4	Ипилимумаб	III	Рецидив/IV стадия плоскоклеточного НМРЛ
	Тремелиумаб	III	Ранее нелеченный распространенный НМРЛ НМРЛ III/IV стадии после ≥2 линий терапии

* – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США)

** – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Европейское агентство по оценке лекарственных средств)

очень важный механизм в защите человеческого организма от повреждения тканей при активации иммунной системы. PD-L1 и PD-L2 экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток (APC), которые оказывают ингибирующее воздействие через рецепторы PD-1 Т-клеток. Связывание PD-L1 или PD-L2 приводит к блокированию сигнала по пути PI3K/Akt, что приводит к остановке клеточного цикла и подавлению активации Т-клеток. Известно, что PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками, и это, вероятно, помогает им уходить от противоопухолевого иммунного ответа. Когда опухолевые клетки подвергаются нападению иммунной системы, они начинают экспрессировать PD-L1 и PD-L2, которые связываются с PD-1 рецепторами на Т-клетках, что приводит к их инактивации и, следовательно, блокированию противоопухолевого иммунного ответа [32–34].

Экспрессия белка PD-L1 опухолевыми клетками является неблагоприятным прогностическим биомаркером при НМРЛ. Исследования показали, что больные раком легкого с EGFR мутацией имеют более высокие уровни экспрессии PD-L1, чем больные с диким типом. Кроме того, недавнее исследование показало прямую связь между опухоль-ассоциированными мутациями и дисбалансом иммунной регуляции. Авторы показали, что наличие перестройки в гене EML4-ALK или активирующих мутаций гена EGFR повышают экспрессию PD-L1 в клеточных линиях НМРЛ через активацию PI3K-AKT и MEK-ERK сигнальных путей [35, 36]. Применение препаратов анти-PD-1 и анти-PD-L1 коренным образом изменили взгляд на прогноз пациентов с распространенным НМРЛ, прогрессирующих после предшествующей платиносодержащей химиотерапии.

В клиническом исследовании I фазы применения препарата ниволумаб (дозы – 1, 3 или 10 мг/кг в/в каждые две недели) у 129 ранее леченых пациентов с распространенным НМРЛ общая частота ответа (ЧОО) составила 17%, медиана продолжительности ответа – 17 месяцев. При этом 54% пациентов получили до включения в исследование, по меньшей мере, 3 линии терапии. При дозировании препарата 3 мг/кг раз в две недели медиана ОВ была 14,9 мес, а однолетняя, двухлетняя и трехлетняя ОВ – 42%, 24% и 18%, соответственно [37].

В клиническое исследование I фазы применения препарата пембролизумаб (дозы – 2 мг или 10 мг/кг в/в каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели) было включено 495 пациентов с местно-распространенным/метастатическим НМРЛ. Общая частота ответов составила 19,4%. Примерно 66% больных получили 2 или более предшествующие линии химиотерапии. Медиана продолжительности ответа составила 12,5 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОС были 3,7 месяца и 12,5 месяцев, соответственно [38].

Основываясь на успехе исследований ранних фаз, были проведены исследования III фазы по сравнению эффективности анти-PD1 препаратов со стандартной терапией 2-й линии. В международных рандомизированных исследованиях CheckMate-057 и CheckMate-017 включались пациенты с неплюскоклеточным и плюскоклеточным НМРЛ, соответственно, прогрессирующие на предыдущих линиях лечения. В обоих исследованиях оценивалась эффективность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели в сравнении со стандартной терапией – доцетаксел 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. Оценивались

общая выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов [39, 40].

В исследование CheckMate-017 было включено 272 пациента плоскоклеточным НМРЛ IIIB/IV стадии. При первом промежуточном анализе было показано значительное увеличение медианы ОВ в группе ниволумаба – 9,2 мес по сравнению с 6,0 мес в группе доцетаксела ($p < 0,001$). Однолетняя выживаемость составила 42% при терапии ниволумабом и 24% в группе доцетаксела. Не выявлено отличий в эффективности в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли [39].

В исследование CheckMate-057 было включено 582 ранее леченых пациентов с неплакоклеточным НМРЛ IIIB/IV стадии. ЧОО составила 19% против 12%, медиана ОВ составила 12,2 против 9,4 месяцев, а однолетняя выживаемость составила 51% против 39% в пользу ниволумаба. Необходимо отметить, что в этом исследовании было показано, что при экспрессии опухоли PD-L1 более 1% эффективность ниволумаба была выше – ЧОО 31% против 9%. Однако ответ также наблюдался у пациентов без экспрессии PD-L1 [40].

Профиль безопасности ниволумаба был более благоприятный в сравнении с доцетакселом и не отличался от исследований ранних фаз. По результатам этих исследований препарат ниволумаб был зарегистрирован в США и странах ЕС для лечения распространенного НМРЛ во второй линии терапии.

В международном рандомизированном исследовании KEYNOTE-010 II/III фазы проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препарата пембролизумаб в дозе 2 мг/кг, 10 мг/кг в/в каждые 3 недели и доцетаксела 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. В исследование было включено 1034 пациента НМРЛ с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках. Медиана ОВ составила 10,4 мес и 12,7 мес на терапии пембролизумабом в дозе 2 и 10 мг/кг соответственно и была выше по сравнению с доцетакселом (8,5 мес). ОВ также была больше в группах пембролизумаба. Медиана ВБП не отличалась между группами и составила 3,9, 4,0 и 4,0 мес в группах пембролизумаба 2 и 10 мг/кг и доцетаксела, соответственно. Однако у пациентов с экспрессией PD-L1 более чем в 50% опухолевых клеток ВБП в группе пембролизумаба была достоверно выше по сравнению с доцетакселом. Профиль безопасности пембролизумаба был более благоприятный в сравнении с доцетакселом. На основании приведенных выше данных препарат был зарегистрирован в США и странах ЕС для лечения распространенного PD-L1-положительного НМРЛ во второй линии терапии [41].

Большой интерес вызывают исследования препаратов, ингибирующих PD-L1. К препаратам этой группы относятся атезолизумаб (MPDL3280A, Hoffmann-La Roche), дурвалумаб (MEDI4736, AstraZeneca) и авелумаб (MSB0010718C, Merck KGaA).

маб (MEDI4736, AstraZeneca) и авелумаб (MSB0010718C, Merck KGaA).

В международное исследование POPLAR (II фаза) было включено 287 пациентов с НМРЛ, которые ранее получали платиносодержащие дуплеты. Пациенты были рандомизированы для терапии атезолизумабом в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 недели или доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. Медиана ОВ составила 12,6 месяцев у пациентов, получавших атезолизумаб, по сравнению с 9,7 месяцев для тех, кто получал доцетаксел. Препарат атезолизумаб оказался наиболее эффективным у больных с высокой экспрессией PD-L1. В группе атезолизумаба реже наблюдались связанные с лечением НЯ 3–4 степени тяжести в сравнении с группой доцетаксела (11% и 39%, соответственно) [42].

Другие анти-PD-L1 препараты в настоящее время находятся на ранних стадиях клинических исследований. По предварительным результатам исследования I фазы препарата дурвалумаб у больных с различными солидными опухолями, включая НМРЛ, была продемонстрирована клиническая эффективность с хорошим профилем безопасности. Проводятся исследования I и II фаз препарата авелумаб [28].

Необходимо отметить, что актуальным остается вопрос прогностической значимости экспрессии PD-L1 при НМРЛ. До сих пор не существует единого взгляда на использование PD-L1 в качестве предиктора эффективности препаратов анти-PD1/PL-L1. Экспрессия PD-L1 может динамически изменяться в процессе эволюции опухоли, вероятно, в ответ на лечение или в качестве одного из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа. Даже в пределах одной опухоли, степень экспрессии PD-L1 может быть различной в первичной опухоли и метастатических очагах. Интерпретация полученных значений уровня экспрессии PD-L1 затруднена из-за наличия нескольких систем анализа с использованием различных моноклональных антител (различные методы, точки отсчета и использование архивных образцов ткани против «свежих» биопсий). Несмотря на более высокий процент объективных ответов при экспрессии опухоли PD-L1, во многих исследованиях эффекты были отмечены и у пациентов с отсутствием PD-L1 экспрессии [28, 37–43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения последних лет в развитии иммуноонкологии дают новую надежду на улучшение результатов лечения больных НМРЛ. Дальнейшими направлениями в области исследования препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, являются: поиск предикторных биомаркеров, комбинация с другими методами лечения, оценка эффективности в первой линии терапии и др.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(1): 5–29.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): 359–86.
3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. M.–2015.
4. Davydov M.I., Polockij B.E. «Sovremennye principy vybora lechebnoj taktiki i vozmozhnosti hirurgicheskogo lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo», sbornik Novoe v terapii raka legkogo. M.– 2003.
5. Cheng D. et al. Video-Assisted Thoracic Surgery in Lung Cancer Resection: A Meta-Analysis and Systematic Review of Controlled Trials. *Innovations (Philadelphia).* 2007; 2(6): 261–292.
6. Detterbeck F.C., Postmus P.E., Tanoue L.T. The stage classification of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5): 191–210.
7. Tanoue L.T., Detterbeck F.C. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. Expert review of anticancer therapy. 2009; 9(4): 413–423.
8. Pishchik V.G. et al. Pervyj opyt vypolneniya torakoskopicheskikh lobektomij s bronhoplastikoj. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova.* 2015; 174 (1): 59–65.
9. Downey R.G. et al. Video-Assisted Thoracic Surgery for Lung Cancer Resection: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2007. *Innovations (Philadelphia).* 2007; 2(6): 293–302.
10. Tyulyandin S.A., Polockij B.E. Taktika lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo IIIC–IV stadii. *Prakticheskaya onkologiya.* 2006; 7 (3): 161–169.
11. Orlova R.V. Sovremennoe standartnoe lechenie bol'nyh nemelkokletochnym rakom legkogo s uchetom stadii zabolevaniya. *Prakticheskaya onkologiya.* 2000; 3: 17–20.
12. Ramnath N. et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5): 314–340.
13. Albain K.S., Rusch V.W., Crowley J.J., et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995; 13(8): 1880–92.
14. Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E. et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417–423.
15. Marenich A.F., Gorbunova V.A., Rodnikova E.G., Fedenko A.A. Kolesnik A.A. «Raznoobrazie rezhimov kombinirovanoj himioterapii v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo». *Trudnyj pacient*, M.– 2007.
16. Bansal P., Osman D., Gan GN, Simon G.R., Boumber Y. Recent Advances in Targetable Therapeutics in Metastatic Non-Squamous NSCLC. *Front Oncol.* 2016; 6: 112.
17. Ascierto P.A., Marincola F.M.. 2015: The year of anti-PD-1/ PD-L1s against melanoma and beyond. *EBioMedicine.* 2015; 2 (2): 92–93.
18. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999; 5(12): 1365–1369.
19. Bickels J., Kollender Y., Merinsky O., Meller I. Coley's toxin: historical perspective. *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* 2002; 4: 471–2.
20. Finn O.J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23 (8): 6–9.
21. Ascierto P. A. et al. What have we learned from cancer immunotherapy in the last 3 years? *Journal of Translational Medicine.* 2014, 12: 141.
22. Hiraoka K., Miyamoto M., Cho Y. et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small cell lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2006; 94(2): 275–80.
23. Al-Shibli K.I., Donnem T., Al-saad S et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5220–5227.
24. Kawai O., Ishii G., Kubota K. et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8+ T cells in cancer nests is a significant

- predictor of survival in stage IV non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2008; 113: 1387–1395.
25. Petersen R.P., Campa M.J., Sperlazza J. et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer*. 2006; 107: 2866–2872.
26. Shimizu K., Nakata M., Hiram Y. et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are correlated with cyclooxygenase-2 expression and are associated with recurrence in resected non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 585–590.
27. Mayor M., Yang N., Sterman D., Jones D.R., Adusumilli PS. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49(5):1324–33.
28. Pennell N.A. Understanding the Rationale for Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol*. 2015; 42 (2): 3–10.
29. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11 (11): 3887–95.
30. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002; 8: 793–800.
31. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(5): 336–347.
32. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007; 19:813–2.
33. Riley J.L. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunol Rev*. 2009;229:114–25.
34. Sznol M., Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer response. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 5542.
35. Ota K., Azuma K., Kawahara A., et al. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21: 4014–21.
36. Pan Z.K., Ye F., Wu X., et al. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015; 7: 462–70.
37. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L., et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2004–12.
38. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21): 2018–28.
39. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123–35.
40. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–39.
41. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540–50.
42. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10030): 1837–46.
43. Chae Y.K., Pan A., Davis A.A., et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer*. 2016; S1525–7304 (16): 30057–2.

ТИТОВ К. С., МИХЕЕВА О. Ю., КАЗАКОВ А. М., ЕГОРОВА А. В.
TITOV K. S., MIKHIEVA O. Y., KAZAKOV A. M., EGOROVA A. V.

Роль хирургии в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи

The role of surgery in the treatment of distant metastases of skin melanoma

Цитирование: The role of surgery in the treatment of distant metastases of skin melanoma. TITOV K. S., MIKHIEVA O. Y., KAZAKOV A. M., EGOROVA A. V. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Выбор тактики эффективного лечения меланомы кожи является актуальной задачей, стоящей перед российским и мировым онкологическим сообществом. Высокая злокачественность и агрессивность данной опухоли, ее способность к мультиорганному метастазированию делают решение этой задачи крайне важным фактором, во многом определяющим течение и исход заболевания. Метастатическая меланома кожи несомненно требует комплексного лечения, одним из компонентов которого является хирургический метод. В данной статье проводится анализ современной литературы о применении хирургического метода в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи в зависимости от общего состояния больного, локализации, количества и скорости роста метастазов, характера и эффективности их предыдущего лечения. Авторами показана перспективность и важность применения хирургии как опции комплексного лечения больных с отдаленными метастазами меланомы кожи.

Abstract

The choice of tactics in the treatment of one of the most common types of cancer skin- melanoma- is currently an urgent task facing the cancer community. High activity of local growth and regional metastasis of melanoma, its capacity for dissemination and multiple distant metastases make this task extremely important factor, largely determining the course and outcome of disease. Metastatic melanoma skin requires complex treatment, one of whose components is the surgical method. This article analyzes the use of surgical treatment of distant metastases of melanoma, depending on the location, quantity and rate of growth, the nature and effectiveness of previous treatment, the patient's general condition. The authors have shown the prospects of application of surgical treatment in the radical treatment of patients with distant metastases of melanoma, the effectiveness of this method in the palliative treatment of metastatic melanoma and important role in the treatment of distant metastases of melanoma in combination with other treatments.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

EGFR мутация, ИТК, НМРЛ

KEY WORDS

skin melanoma, metastasis, surgery

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Титов Константин Сергеевич – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, 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

Михеева Ольга Юрьевна – к.м.н., научный сотрудник онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, e-mail: jcmrf@mail.ru

Казakov Алексей Михайлович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: hordavii@yandex.ru

Егорова Ангелина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: sapphrr5@mail.ru

Mikheeva Olga Yurevna – MD, RhD, a researcher of Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: jcmrf@mail.ru

Kazakov Aleksey Michaylovich – student of the Russian National Medical University, e-mail: hordavii@yandex.ru

Egorova Angelina Vladimirovna – MD, RhD, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: sapphrr5@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи – одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей у человека [1]. По данным ВОЗ, в мире к 2025 году заболеваемость меланомой кожи увеличится на 25%, также отмечен рост данной опухоли и в России. Меланома кожи характеризуется быстрым инвазивным ростом и ранним метастазированием. Полное излечение возможно лишь на ранних стадиях меланомы кожи. Больные с отдаленными метастазами меланомы имеют неблагоприятный прогноз: выживаемость в течение одного года составляет менее 33%, медиана общей выживаемости составляет 9–12 месяцев, а выживаемость в течение 5 лет пациентов не превышает 5–10% [2, 3].

Лечение больных с диссеминированной меланомой кожи зависит от нескольких факторов: общее состояние больного, локализация и количество отдаленных метастазов, скорость их роста, вариант и результат предшествующего лечения. Количество вовлеченных в метастатический процесс органов является наиболее значимым прогностическим фактором. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами в один орган составляет 7 месяцев, в два – 4 месяца, а в три и более – всего лишь 2 месяца. Относительно благоприятный прогноз может наблюдаться в случае изолированных метастазов в кожу, мягкие ткани и нерегионарные лимфоузлы, промежуточный прогноз – при метастазах в легкие и однозначно неблагоприятный – при поражении печени, головного мозга или при любой локализации метастазов с повышением ЛДГ в сыворотке крови [4].

Из-за высокой активности первичной меланомы, ее регионарного метастазирования, а также способности к диссеминации по коже и к висцеральному отдаленному метастазированию, меланома кожи несомненно требует

комплексного лечения и индивидуального подхода в разработке лечебной тактики в каждом конкретном случае, что делает актуальной проблему поиска эффективных подходов в лечении больных с IV стадией меланомы кожи.

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Хирургические методы лечения отдаленных метастазов меланомы кожи могут преследовать две основные цели:

1. полное удаления солитарных или единичных метастазов;
2. симптоматическое хирургическое лечение для восстановления функций органов и систем, нарушенных в результате метастазов меланомы.

В первом случае, четко представляя необходимость комплексного подхода в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи, существует необходимость в определении значения хирургического метода лечения у данной категории больных при различных вариантах и комбинациях лекарственной (химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия) и лучевой лечения.

Это диктуется тем, что в связи с появлением новых противоопухолевых лекарств, лечения IV стадии меланомы кожи на данный момент до конца не имеет четкого стандарта. Существуют практические рекомендации RUSSCO для лечения диссеминированной меланомы кожи, которые предлагают для первой линии терапии цитостатики (дакарбазин, темозоломид, фотемустин и др.), а для всех пациентов с положительным BRAF V600 статусом – ингибиторы BRAF-киназы (вемурафениб или дабрафениб).

В мае 2016 г. в РФ для второй линии лечения пациентов с метастатической меланомой зарегистрирован иммуноонкологический препарат ипилимумаб. При объективном ответе солитарных или единичных метастазов меланомы кожи на тот или иной метод системной терапии возможно рассмотреть хирургическое удаление подвергшихся длительной стабилизации или регрессии метастазов у больных с удовлетворительным соматическим статусом [5]. Однако до настоящего времени ведутся споры о предпочтительности комбинированного (системная терапия + хирургия) или только консервативного лечения у больных с отдаленными метастазами меланомы.

Системная терапия диссеминированной меланомы кожи по-прежнему у многих онкологов традиционно ассоциируется с редкими и не продолжительными эффектами, ограниченным влиянием на выживание и токсичностью. Вместе с тем, имеются сведения о том, что полное хирургическое удаление метастатического очага замедляет прогрессирование меланомы, прерывая каскад, ассоциированный с выбросом из метастазов в системный кровоток опухолевых клеток, что приводит к уменьшению вероятности появления новых метастазов. Этот факт, по мнению ряда авторов, делает хирургический компонент наиболее эффективным методом лечения меланомы с отдаленными метастазами [6, 7]. В отличие от системной терапии с помощью хирургии можно полностью удалить метастаз размером от 2,0 см и более. Хирургическое удаление метастаза может относительно быстро восстановить иммунную систему, ингибируемую токсинами и другими супрессорными факторами опухолевого роста [8]. К этому можно добавить тот факт, что большая часть пациентов с диссеминированной меланомой кожи лучше переносит хирургическое вмешательство, чем курсы системной терапии.

С другой стороны, ряд авторов считает хирургическое лечение IV стадии меланомы кожи малоэффективным, так как существуют данные о циркуляции опухолевых клеток в кровотоке и связанное с этим дальнейшее метастазирование и возможный рецидив удаленных метастазов [9].

Роль хирургического метода лечения не имеет однозначной оценки, так как его эффективность оценивается на фоне применения тех или иных терапевтических препаратов, которые также воздействуют на общую эффективность комплексного лечения. В настоящее время в арсенале онкологов появились новые средства системной терапии (таргетные препараты и ингибиторы контрольных точек иммунитета), в значительной степени способные улучшить эффективность хирургических методов лечения. Меланома кожи, включающая метастазы в кожу, мягкие ткани и не регионарные лимфоузлы, занимает около 40% от пациентов с IV стадией заболевания (M1a). У данной категории пациентов медиана выживаемости после успешного хирургического лечения составляет 40 меся-

цев (по сравнению с 6 месяцами у пациентов без удаления метастазов [10]), что полностью оправдывает хирургическую тактику лечения у данной категории пациентов. Операция должна быть выполнена на начальном этапе диссеминации, то есть при отсутствии множественных метастазов в кожу и распространения метастазов на несколько групп лимфатических узлов. Как правило, пациенты с метастазами в лимфатические узлы и мягкие ткани характеризуются более лучшим прогнозом по сравнению с больными с висцеральными метастазами [9].

Меланома кожи IV стадии (M1b) характеризуется отдаленными метастазами в легкие, что составляет 12–36% всех висцеральных метастазов меланомы. Медиана выживаемости после хирургического лечения метастазов в легкие составляет 32 месяца, а для пациентов, получивших только консервативные методы лечения, составляет всего лишь 13 месяцев [11, 12].

Меланома IV стадии (M1c) чаще всего представлена метастазами в печень (15–20% от всех метастазов меланомы кожи) и намного реже – метастазами в желудочно-кишечный тракт – 2–4%. Имеются данные, что при хирургическом удалении метастазов медиана выживаемости увеличивается до 24 месяцев, по сравнению с консервативным лечением (медиана выживаемости 12 месяцев) [13].

По данным Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) (1988–2006 г.), из 4 229 пациентов с IV стадией меланомы кожи 33,6% пациентов перенесли удаление метастазов и имели лучшую медиану выживаемости и 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами, получившими только консервативное лечение (12 месяцев против 5 месяцев и 16% против 7% соответственно) [14].

Вышеприведенные данные кажутся весьма оптимистичными, так как медиана и 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение метастазов, превышает данные показатели при консервативном лечении практически в 2 раза. Однако такие показатели являются не совсем «корректными» по отношению к общей ситуации лечения метастатической меланомы. Это объясняется строгим отбором, основанным на показателях лабораторных и инструментальных исследований пациентов перед назначением хирургического лечения. Только те пациенты, у которых определяются некоторые предпосылки к успешному лечению хирургическим путем, допускаются до операции, что делает статистику выживаемости после операции по сравнению со статистикой выживаемости при консервативном лечении довольно неоднозначной. Примером могут послужить следующие данные: из 1 750 пациентов с метастазами меланомы кожи в печень, проходивших лечение в John Wayne Cancer Institute (JWCI) и Sydney Melanoma Unit, только 35 пациентов (2,0%) были допущены до операции [15].

Вместе с этим, в научной литературе имеются также данные о нецелесообразности хирургического удаления

отдаленных метастазов меланомы кожи вследствие достаточно низкой эффективности, сопоставимой с эффективностью системной терапии. Исследуя группы больных, получивших хирургическое и терапевтическое лечение отдаленных метастазов меланомы кожи, было установлено, что двухлетняя выживаемость в обеих группах пациентов была практически одинаковой и составила 10–20% [4].

Отмечено также, что результат хирургического вмешательства при метастатической меланоме зависит от количества метастазов. Так, из 77 пациентов с меланомой IV стадии (28 пациентов с IVA, 15 пациентов с IVB и 34 пациента с IVC стадией) с множественными метастазами имели 5-летнюю выживаемость 0%, в то время как пациенты с единичными метастазами – 12%. Также, имелась разница в прогнозе в зависимости от объема операции: у пациентов с полным удалением метастазов 5-летняя выживаемость составила 15%, в то время, как у пациентов с неполным их удалением составила только 4% [16].

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют как об определенных успехах хирургического лечения отдаленных метастазов меланомы кожи, так и о его недостатках. Успешный исход хирургического компонента и увеличение 5-летней выживаемости по сравнению с консервативными методами лечения во многом зависят от индивидуальных особенностей течения меланомы: количества метастазов, соматического состояния больного и от эффекта ранее проводимой системной терапии, при необходимости, с лучевой терапией. Приведенные выше данные были получены у больных, получивших комплексную терапию с применением достаточно давно известных химиотерапевтических препаратов, таких как дакарбазин, цисплатин и др.

В настоящее время в лечении метастатической меланомы появились новые препараты, улучшающие результат лекарственной терапии и создающие возможность использования хирургических методов лечения у пациентов, которым ранее нельзя было проводить его в силу распространенности метастазов и тяжести состояния. Одним из таких методов является метод изолированной регионарной перфузии – хирургической процедуры, позволяющей изолировать от общего кровотока определенный анатомический регион с первичной опухолью или ее метастазами и проводить в нём химиотерапию высокими, системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов [17].

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЕЙШИХ ПРЕПАРАТОВ

В последние годы FDA USA утвердила ряд новых лекарственных препаратов иммунотерапевтического профиля – ипилимумаб, ниволимаб и пембролизумаб, и таргетных препаратов – вемурафениб и дабрафениб [18].

Указанные выше препараты статистически улучшили эффективность лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи, открывая новые потенциальные возможности использования комбинированного лечения: хирургическая операция на фоне проводимой таргетной и (или) иммунной терапии [19].

Большинство новых стратегий комбинированного лечения пациентов с метастатической меланомой кожи на данный момент находятся в стадии клинических исследований.

Однако уже сейчас имеется ряд опубликованных клинических примеров, показывающих эффективность хирургического метода лечения меланомы на фоне предоперационного применения ипилимумаба, дабрафениба и вемурафениба, заключающегося в уменьшении послеоперационного рецидивирования и снижении риска появления новых метастазов [20]. Так, приводятся данные о пациенте с диссеминированной меланомой кожи с метастазами в печень и легкие. После курса ипилимумаба наблюдалась регрессия метастазов в легкие, но при этом параллельно отмечалась прогрессия метастаза в правой доле печени с 4,0 см до 7 см. Пациент перенес резекцию печени. Далее после операции отмечалась дальнейшая регрессия легочных метастазов и отсутствие рецидивирования метастазов в печени в течение 9 месяцев наблюдения (дальнейшее наблюдение за пациентом авторами не описывается) [21]. Другому пациенту было произведено иссечение меланомы кожи правой ушной раковины с шейной лимфодиссекцией. Через два месяца у данного пациента были выявлены метастазы в легкие, селезенку и в стенку прямой кишки. Проведена иммунотерапия ипилимумабом, после которой отметилась регрессия метастазов в легкие и селезенку. Метастазы в прямой кишке регрессии не подверглись. Была произведена низкая передняя резекция прямой кишки. После операции наблюдается полная регрессия в течение 16 месяцев (дальнейшее наблюдение за пациентом не описывается) [22].

Другой пациент 47 лет с узловой меланомой кожи правого плеча с множественными метастазами в правые подмышечные лимфоузлы. Размер конгломерата метастатических лимфоузлов составил 15,0x15,0 см. Из-за своих больших размеров, фиксации к грудной клетке, воспаления прилежащей кожи случай был признан неоперабельным. При биопсии опухоли была обнаружена активирующая мутация в гене BRAF V600E. Пациент прошел 28-дневный курс таргетной терапии вемурафенибом. Контрольное обследование показало частичную регрессию: размер опухолевого конгломерата уменьшился до 8,0x8,0 см. Была выполнена операция по удалению опухоли с пластикой дефекта кожи местными тканями, далее пациент прошел курс послеоперационной лучевой терапии. В течение 10 месяцев после операции пациент находился в состоянии ремиссии [23].

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Если вопрос о роли хирургического лечения метастазов меланомы кожи в настоящее время не имеет однозначного ответа, то использование хирургических методов с целью паллиативного лечения, в случае нарушения метастазами жизненно важных функций органов и систем, не подвергается сомнению и является вынужденной лечебной тактикой, которую наглядно демонстрируют следующие клинические наблюдения различных авторов. Так, например, описан пациент с метастазами меланомы в стенку подвздошной кишки, проявляющимися тошнотой, рвотой и болями в животе – кишечной инвагинацией. При лапароскопии были обнаружены множественные внутрипросветные метастазы по всей длине тонкой кишки, что препятствовало её полному удалению. Только небольшой участок подвздошной кишки с самой большой опухолью мог быть резецирован. Решено было провести паллиативную операцию по восстановлению кишечной проходимости. Был резецирован участок подвздошной кишки длиной 20 см с последующей илеостомой конец в конец. Далее была проведена повторная эндохирургическая операция с репозицией по удалению 4 метастазов в тонкой кишке во избежание дальнейшей инвагинации. Поскольку пациент оказался BRAF–отрицательный, дальнейшее лечение было проведено посредством монотерапии дакарбазином. Пациент умер через 8 месяцев после второй операции из-за метастазирования в головной мозг, на фоне которого получал иммунотерапию ипилимумабом [24].

Также, в литературе имеется описание клинического случая у пациента с эндобронхиальными метастазами из анарректальной меланомы. Через жесткий бронхоскоп добились реканализации трахеи и бронхов путем удаления плазменным лазером экзофитных метастазов. Также была хирургически удалена опухоль прямой кишки. Далее пациент был переведен на паллиативную терапию дакарбазином. Удаление метастазов в трахею и бронхи позволило избежать смерти пациента от удушья и ухудшения его состояния на фоне гипоксии [25].

Приведем ещё два клинических случая, показывающие актуальность паллиативной хирургии у больных метастатической меланомой кожи.

Имеются данные о пациенте с диссеминированной меланомой кожи правой голени с метастазами в стенку тонкой кишки (опухолевый конгломерат в 8,0 см, вызывающий механическую обструкцию кишки). Была проведена паллиативная резекция тонкой кишки с последующим анастомозом конец в конец. Через 3 месяца после операции пациент погиб от кровоизлияния в головной мозг на фоне церебральных метастазов [26].

В другом исследовании приводятся данные о пациенте с диссеминированной меланомой передней брюшной стенки. Больной имел метастазы в правое легкое, печень, стенку тонкой кишки и подмышечные лимфоузлы. На фоне внезапно возникшего активного кишечного кровотечения по жизненным показаниям пациенту была выполнена резекция тонкой кишки (с удалением 30 см пораженной тонкой кишки с 15 регионарными лимфатическими узлами). У пациента в опухоли не было обнаружено мутации в гене BRAF, проводилась иммунотерапия ипилимумабом, которая не дала положительных результатов, и на фоне возобновляющихся кровотечений пациент погиб от сердечной недостаточности [26]. В обоих приведенных случаях операция была проведена с целью улучшения местного контроля симптомов и прогноза. Хирургическое лечение данной группы больных было выполнено с симптоматической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургический метод может в некоторых клинических ситуациях оказаться полезной и важной опцией комбинированного или комплексного лечения метастатической меланомы кожи, так как в ряде случаев только хирургия может продлить жизнь и облегчить состояние пациента.

В настоящее время, в связи с началом применения современных иммуноонкологических и таргетных препаратов, многие ранее неоперабельные случаи меланомы (солитарные или единичные метастазы во внутренние органы) смогут перейти в категорию операбельных, например при регрессии больших метастазов в мягкие ткани и лимфоузлы или солитарного метастаза одного органа после системной противоопухолевой терапии, что может повысить эффективность лечения у больных с данной злокачественной опухолью.

Паллиативная хирургия является методом выбора лечения у больных с отдаленными метастазами меланомы кожи и может быть целесообразна и полезна при опухолях, приводящих к нарушению функций жизненно важных органов.

Дальнейшее развитие хирургии для больных с отдаленными метастазами меланомы кожи требует разработки новых комплексных подходов лечения с применением новых эффективных лекарственных препаратов для иммуно- и таргетной терапии. Поиск новых и эффективных подходов к лечению метастатической меланомы ведется давно и продолжается по сегодняшний день. Агрессивность меланомы значительно затрудняет достижение цели, но подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этом по-прежнему сложном разделе современной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2):87–108.
2. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., et al. Final version of 2009AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6199–6206.
3. Thompson J.F., Morton D.L., Balch C.M., et al. Surgical excision of distant melanoma metastases. In: Balch C.M., editor. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2009.
4. Михайлова И. Н., Шубина И. Ж., Титов К. С., Мамедова Л. Т. Химиоиммунотерапия онкологических больных // Вопросы онкологии. – 2015. – № 5. – С. 716–718.

Mikhaylova I. N., Choubina I. Zh., Titov K. S., Mamedova L. T. Himioimmunoterapiya of oncological patients//Questions of oncology. – 2015. – № 5. – Page 716–718.
5. Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 162–170.

Demidov L. V., Bulavina I. S., Gladkov O. A., Zinkevich M. V., Marochko A. Yu., Novick A. V. et al. Practical recommendations about medicinal treatment of a melanoma of skin//Malignant tumors. – 2015. – No. 4, special issue. – Page 162–170.
6. Batus M., Waheed S., Ruby C., Petersen L., Bines S.D., Kaufman H.L.: Optimal management of metastatic melanoma: current strategies and future directions. *Am J Clin Dermatol* 14: 179–194, 2013.
7. Karakousis C. Et al. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multi institutional randomized surgical trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol.3. – P. 440.
8. Anna M. Leung, MD, Surgical Oncology Fellow, Danielle M. Hari, MD. Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J.* 2012 Mar; 18(2): 176–184.
9. Clawson G.A., Kimchi E., Patrick S.D., Xin P., Harouaka R., Zheng S., Berg A., Schell T., Staveley-O'Carroll K.F., Neves R.I., Mosca P.J., Thiboutot D. Circulating tumor cells in melanoma patients. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41052.
10. Wasif N., Bagaria S.P., Ray P., Morton D.L. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *J Surg Oncol.* 2011 Aug 1;104(2):111–5.
11. Younes R., Abrao F.C., Gross J. Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma: prognostic factors for long-term survival. *Melanoma Res.* 2013 Aug; 23 (4):307–11.
12. Neuman H.B., Patel ., Hanlon C., Wolchok J.D., Houghton A.N., Coit D.G. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol.* 2007 Oct; 14 (10):2847–53.
13. Doussot A., Nardin C., Takaki H., Litchman T.D., D'Angelica M.I., Jarnagin W.R., Postow M.A., Erinjeri J.P., Kingham T.P. Liver resection and ablation for metastatic melanoma: A single center experience. *J Surg Oncol.* 2015 Jun;111(8): p. 962–8.
14. Nabil Wasif, MD, Sanjay P Bagaria, MD, Partha Ray, MD, and Donald L Morton, MD, FACS. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *Surg Oncol.* Author manuscript; available in PMC2012 Aug 1.
15. Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg.* 2001; 136:950–955.
16. Bożena Cybulska-Stopa, Marta Skoczek, Marek Ziobro, Tomasz Świtaj, Sławomir Falkowski, Tadeusz Morysiński, Marcin Hetnał, Ida Cedrych, and Piotr Rutkowski. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013; 16(6): 532–545.
17. Петроченко Н. С. «Изолированная перфузия конечностей с гипертермией у больных с местно-диссеминированной меланомой кожи и саркомами мягких тканей». Москва. – дисс. к.м.н., 2015.

Petrochenko N. S. «The isolated perfusion of extremities with a hyperthermia at patients with a local disseminirovannoy a melanoma of skin and sarcomas of soft fabrics». Moscow. – yew. Candidates of Medical Science., 2015.
18. Jason J. Luke corresponding author and F. Stephen Hodi. Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, and Trametinib: Synergistic Competitors in the Clinical Management of BRAF

- Mutant Malignant Melanoma. *Oncologist*. 2013 Jun; 18(6): p. 717–725.
19. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16 (5): p. 522–30.
 20. Shachar Laks, Kevin A Brueske, and Eddy C Hsueh. Neoadjuvant treatment of melanoma: case reports and review. *Exp Hematol Oncol*. 2013; 2:30.
 21. Baker J.J., Stitzenberg K.B., Collichio F.A., Meyers M.O., Ollila D.W. Systematic review: surgery for patients with metastatic melanoma during active treatment with ipilimumab. *Am Surg*. 2014 Aug; 80(8):805–10.
 22. Fadaki N., Cardona-Huerta S., Martineau L., Thummala S., Cheng S.T., Bunker S.R. et al. Inoperable bulky melanoma responds to neoadjuvant therapy with vemurafenib. *BMJ Case Rep*. 2012; p.22.
 23. Koers K., Francken A.B., Haanen J.B., Woerdeman L.A., von der Hage J.A. Vemurafenib as neoadjuvant treatment for unresectable regional metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(16): e251–3.
 24. Shenoy S., Cassim R. Metastatic melanoma to the gastrointestinal tract: role of surgery as palliative treatment. *W V Med J*. 2013; 109(January–February (1)): p. 30–33.
 25. Szynglarewicz B., Ekiert M., Forgacz J., Halon A., Skalik R., Matkowski R. The role of surgery in the treatment of colorectal metastases from primary skin melanoma. *Colorectal Dis*. 2012;14(June (6)): p. 305–e311.
 26. Angelica Conversano, Simona Macina, Rocco Indelicato, Domenico Lacavalla, and Dario D’Abbicco. Gastrointestinal bleeding as presentation of small bowel metastases of malignant melanoma: Is surgery a good choice? *Int J Surg Case Rep*. 2014; 5(10): p. 774–778.

ИЩЕНКО Р. В., АНДРЕЕВА М. А., ЯКОВЛЕВА Е. В., ИЩЕНКО К. Б.
 ISCHENKO R. V., ANDREEVA M. A., YAKOVLEVA E. V., ISHCHENKO K. B.

Дифференциальная диагностика холангиокарцином внутрипечёночной локализации

Differential diagnosis

intrahepatic cholangiocarcinoma localization

Цитирование: ISCHENKO R. V., ANDREEVA M. A., YAKOVLEVA E. V., ISHCHENKO K. B. Differential diagnosis intrahepatic cholangiocarcinoma localization. *Malignant Tumours* 2016; 2: X–X.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–X–X

Резюме

На биопсийном и хирургическом материале наибольшую трудность в плане дифференциальной морфологической диагностики с метастазами аденокарцином различных локализаций представляют холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) и гепатохолангиоцеллюлярный рак (ГХЦР). Пациенты в анамнезе не указывали на перенесенный в прошлом вирусный или паразитарный гепатит. Однако следует отметить, что в наших наблюдениях обе формы рака развивались на фоне крупноузлового цирроза печени.

Abstract

On biopsy and surgical material of greatest difficulty in terms of differential morphological diagnosis of metastatic adenocarcinoma of various localizations are cholangiocellular carcinoma (CCK) and gepatocholangiocellular cancer (GCC). Patients no history of myocardial indicated last parasitic or viral hepatitis. However, it should be noted that our observations both forms of cancer developing on the background cirrhosis.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

холангиокарцинома, метастаз в печень, цирроз печени

KEY WORDS

cholangiocarcinoma, metastasis to the liver, cirrhosis of the liver

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., заведующий
11 онкологическим отделением, Московский областной
онкологический диспансер, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Андреева Марина Александровна – заведующая
патологоанатомическим отделением, Московский областной
онкологический диспансер

Яковлева Евгения Вячеславовна – врач
патологоанатомического отделения, Московский областной
онкологический диспансер

Ищенко Ксения Борисовна – врач патологоанатомического
отделения, Московский областной онкологический диспансер

CONTACT INFORMATION

Ishchenko Roman Viktorovich – MD, PhD, DSc, head of the
Oncology Department 11, Moscow Regional Oncological Center,
e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Andreeva Marina Aleksandrovna – head of the Pathology
Department, Moscow Regional Oncology Center

Yakovleva Evgeniya Vyacheslavovna – physician pathology
department, the Moscow Regional Oncological Center

Ishchenko Kseniya Borisovna – physician pathology
department, the Moscow Regional Oncological Center

Всего за 10-летний период подвергнуты анализу 97 случаев холангиоцеллюлярной карциномы внутрипеченочной локализации.

Холангиокарцинома микроскопически напоминает аденокарциному различной степени дифференцировки. Клетки высокодифференцированной ХЦК кубической формы формируют тубулярно-ацинарные структуры, не склонные к продукции слизи (рис. 1а). Холангиобласты по размеру значительно меньше гепатоцитов и тем более гепатобластов ГЦР, напоминают эпителий желчных протоков. Цитоплазма плотная, эозинофильная. Гигантские клетки и опухолевые симпласты отсутствовали. Фигуры атипичных митозов редки. Митотический индекс составляет $7,1 \pm 0,9\%$. Ядра клеток округлой или овальной формы, ядерный хроматин интенсивно окрашивался гематоксилином, располагаются в базальной части клетки. Ядерно-цитоплазматическое соотношение примерно равное. Отмечается формирование протоковых структур. Эпителий протоков не вырабатывает слизь. Стромальный компонент опухоли имел нежную сеть аргирофильных волокон, на большем протяжении строма опухоли представлена нежной волокнистой соединительной тканью. Холестаз отсутствовал. В поляризованном свете коллагеновые волокна sirius red – позитивны, обладают умеренным положительным двойным лучепреломлением и дихроизмом. Шаг двойного лучепреломления составляет $1,42 \pm 0,04$, фенольный индекс Эбнера равен $1,46 \pm 0,01$. Удельный объем сосудов МГЦР в низкодифференцированной холангиоцеллюлярной карциноме невысокий. В местах инфильтративного роста и в периферических отделах железистых комплексов низкой степени дифференцировки опухолевых клеток Vv составляет $0,126 \pm 0,028$.

Низкодифференцированная ХЦК представлена уплощенными клетками овоидной или полигональной формы, которые формируют солидные структуры, напоминающие уродливые желчные протоки (рис. 1б). Резко выражен тканевый и клеточный атипизм. Цитоплазма опухолевых клеток скудна, с легким базофильным оттенком, ядра полиморфные, гиперхромные. Ядерно-цитоплазматический индекс явно смещен в сторону ядра. Однако, независимо от степени дифференцировки опухолевых клеток ХЦК, в $74,5 \pm 2,1\%$ в печеночных дольках вне опухоли в просвете лимфатических и кровеносных сосудов выявлялись микрометастазы (рис. 1в). Клетки холангиоцеллюлярной карциномы обладают выраженной положительной иммунореактивностью с антителами к виллину.

Виллин – это актин-связывающий белок, экспрессирующийся в основном в щеточных каемках эпителия. Положительное окрашивание на виллин характерно для протокового эпителия, что может служить маркером при дифференциальном диагнозе холангиоцеллюлярного рака и метастазов рака толстой кишки. При холангиокар-

циноме выявляется положительная реакция с антителами к цитокератинам 7, 8, 19 типов и к эпителиально-мембранному антигену.

Низкодифференцированная ХЦК обладает выраженным инфильтративным ростом, проникая на значительное расстояние вглубь долек, окружая и сдавливая обширные участки гепатоцитов. В гепатоцитах, расположенных внутри таких участков, наблюдаются выраженные атрофические и дистрофические изменения вплоть до некроза.

Интерес представляют морфологические изменения в гепатоцитах, расположенных по периферии печеночных долек, на границе с опухолевыми клетками ХЦК. В участках инфильтрации в опухолевых комплексах выявляются множество новообразованных сосудов капиллярного и синусоидного типа (проявления неангиогенеза), мелкие лимфоидные инфильтраты и тонкие прослойки коллагеновых волокон. В гепатоцитах в зоне контакта с опухолевыми инфильтратами наблюдаются адаптационные, дисрегенераторные, диспластические и опухолевые изменения.

Гепатоциты в таких участках увеличены в объеме, некоторые из них содержат два – три крупных ядра. Цитоплазма гепатоцитов имеет своеобразный сетчатый рисунок, который образован эозинофильными нитевидными и светлыми, радиарно расположенными прослойками цитоплазмы. Такие гепатоциты обозначают как «перистые» (рис. 2а). Кроме того, в соседних участках печеночных долек выявляются диспластические изменения: появляются гепатоциты очень больших размеров, ядра гиперхромные, бобовидной формы содержат два и более ядрышка (рис. 2б). Перинуклеарно расположенная цитоплазма эозинофильная, в периферических отделах – «перистая». Скопления таких клеток практически не отличаются от гепатоцеллюлярного рака. Именно такие случаи, по нашему мнению, и можно рассматривать как формирование гепатохолангиоцеллюлярного рака (ГХЦР).

Такие структурные изменения нельзя рассматривать как патогномоничные для первичных раков, поскольку аналогичные изменения мы наблюдали в $78,2 \pm 5,4\%$ метастатического поражения печени.

Оценка степени злокачественности первичных раков печени основана на ядерном полиморфизме, что является субъективной оценкой и зависит от степени подготовленности исследователя. В настоящее время, в связи с широким распространением компьютерных технологий (анализатор изображений) и иммуногистохимического исследования опухолей (в частности применение антител, четко контурирующих цитоплазматическую мембрану) появилась возможность свести к минимуму степень субъективизма при оценке площади ядер опухолевых клеток, надежно определять ядерно-цитоплазматическое отношение автоматизированным способом, что позволяет ускорить постановку объективного морфологического диагноза.

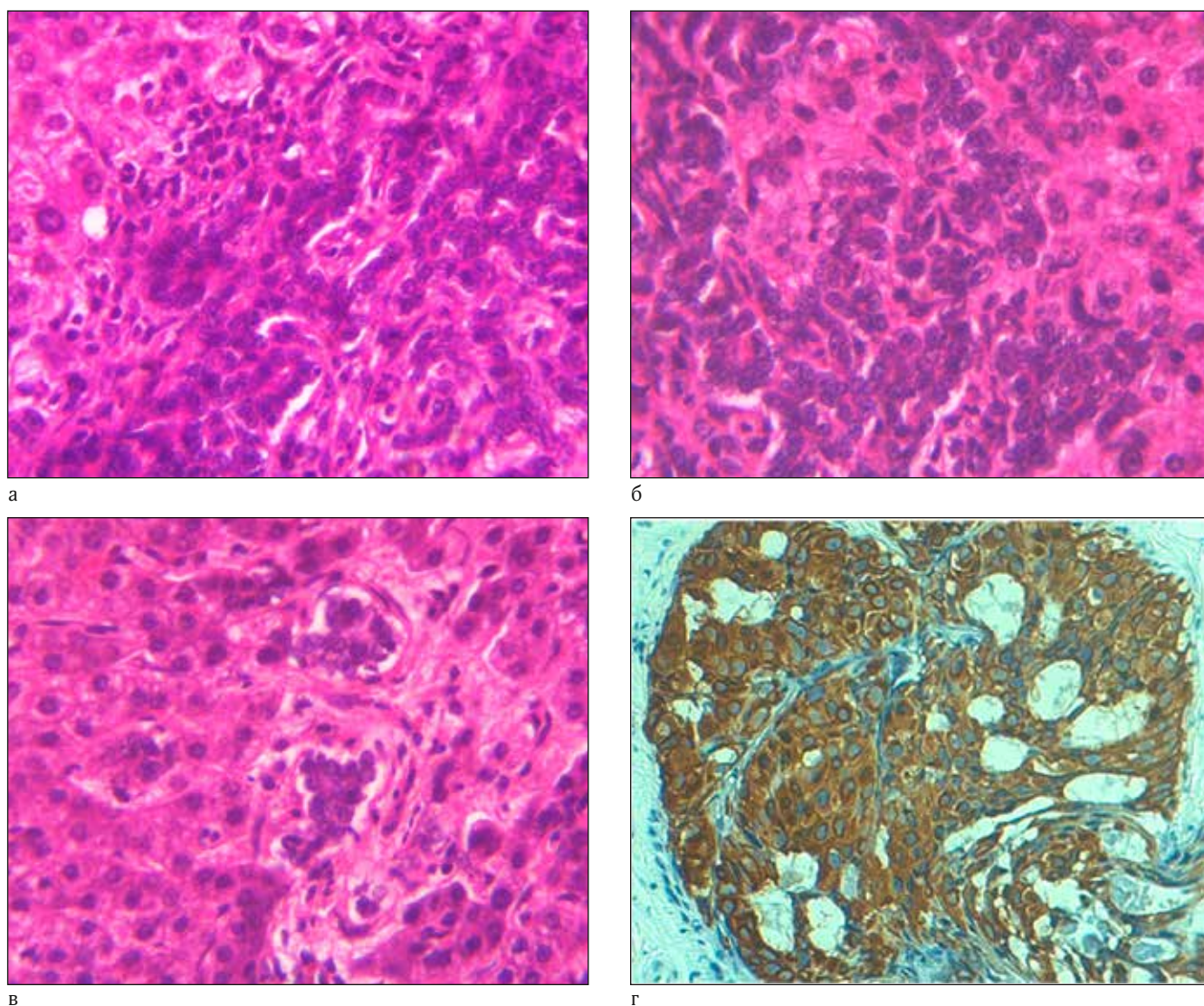


Рис. 1. Холангиокарцинома: а) высокодифференцированный тип, б) низкодифференцированный тип, в) микрометастазы в дольку печени, г) положительное окрашивание на виллин. Окраска: а)-в) – гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое типирование с МКАТ анти-villin 1. X400

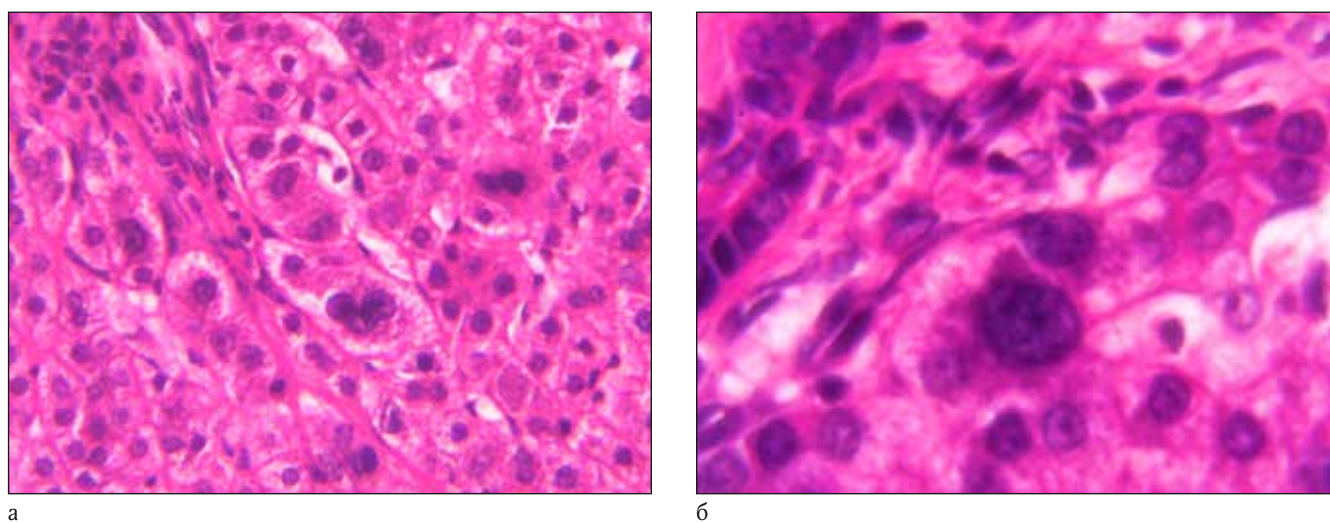


Рис. 2. Низкодифференцированная ХЦК, структурные изменения в гепатоцитах на границе с опухолью: а) участок «перистых» многоядерных гепатоцитов, б) участок дисплазии гепатоцитов в зоне неоангиогенеза. Окраска гематоксилином и эозином, X400

При определении степени злокачественности ГЦК общепринятой методикой является градирование по Edmondson. Согласно Edmondson различают 4 степени градации ГЦК. Считается, что более мелкие и мономорфные ядра характерны для высокодифференцированных ГЦК, а крупные или полиморфные ядра характерны для низкодифференцированных ГЦК.

Необходимо отметить, что характеристика опухоли и/или степени анаплазии только по размеру ядра не является достаточной, ведь степень активности клетки определяется не только степенью активности процессов в ядре (деление, транскрипция и т.д.), но и совокупностью биологических процессов, протекающих в цитоплазме клетки.

На наш взгляд, градирование по Edmondson и ее прогностическое значение приемлемо только для опухолей одной гистогенетической группы, например только для гепатоцеллюлярных новообразований. Сравнение аналогичных параметров с ХЦК является не корректным.

Вероятно, с этим положением и связано то обстоятельство, что при анализе выживаемости нами были получены данные, что размеры ядер опухолевых клеток не влияют на показатели выживаемости.

Проводя сравнительный анализ качественных и количественных морфологических и молекулярно-биологических отличий ГЦК и ХЦК, следует отметить, что имеются достоверные отличия в степени развития МГЦР этих типов опухолей печени: в ГЦК удельный объем микрососудов (Vv) колеблется в широких пределах от $0,215 \pm 0,039$ и до $0,363 \pm 0,074$. Средний показатель Vv в ГЦК составляет $0,282 \pm 0,091$. Vv микрососудов в ХЦК низкой степени дифференцировки не превышает $0,126 \pm 0,028$. Таким образом, Vv ХЦК достоверно ($p \leq 0,005$), практически более чем в 2 раза, превышает Vv в ГЦК, что может служить одним из диагностических критериев при дифференциальной диагностике ХЦК, нодулярной гиперплазии, гепатоаденомы, с одной стороны, и ХЦК – с другой.

Дифференциальная гистогенетическая диагностика первичных карцином печени является сложной задачей. Ре-

шающее значение в ее разрешении принадлежит иммуногистохимическим исследованиям.

Для ГЦК характерна экспрессия гепатоцитарного антигена (HepParl). Во всех изученных нами биоптатах ГЦК гепатобласты были позитивны к гепатоцитарному антигену (HepParl). В ХЦК позитивные к HepParl участки гепатобластов располагались лишь в очагах атипической гиперплазии и аденоматозных участках вне предела опухолевых комплексов, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности этого маркера.

Вторым важным антигеном, выявляемым при ГЦК, является секреция альфа-фетопротейна. Наличие альфа-фетопротейна в клетках опухолевых комплексов является уникальной характеристикой ГЦК. Другие опухоли, в частности ХЦР, метастазирующие в печень, рак толстой кишки практически не экспрессируют этот маркер. Опухоли печени, позитивные к гепатоцитарному антигену и альфа-фетопротейну, следует определять как гепатоцеллюлярную карциному.

ВЫВОДЫ

Для ХЦК патогномоничным является обнаружение выраженной положительной иммунореактивности с антителами к виллину (иммуногистохимическое типирование с МКАТ анти-villin 1). Вторым важным маркером ХЦК является экспрессия клетками СК19. Экспрессия СК19 характерна для эпителия желчных протоков в норме и сохраняется в опухолях билиарного гистогенеза. СК19 принадлежит к кислому типу цитокератинов и является цитокератином с низкой молекулярной массой. СК19 экспрессируется в простых эпителиях. Мембранное и цитоплазматическое окрашивание СК19 обнаружено в 71,7% ХЦК, в ГЦК – 1,3%. Эти цифры означают, что несмотря на то, что маркер билиарной дифференцировки СК19 может изредка встречаться в ГЦК, его экспрессия характерна для ХЦК. Специфичность и чувствительность СК19 для ХЦК является достаточно высокой.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Welzel T. M., McGlynn K. A., Hsing A. W. et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. J Natl Cancer Inst. 2006; Vol. 98: p. 873–875.
2. B., Komuta M., Roskams T., Gores G. J. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; Vol. 8: p. 512–522.
3. Deoliveira M. L., Schulick R. D., Nimura Y. et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011; Vol. 53: p. 1363–1371.
4. DeOliveira M. L., Cunningham S. C., Cameron J. L. et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg. 2007; Vol. 245: p. 755–762.

5. Blechacz B. G., G. J. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9. Vol. 1. Saunders; 2010. Tumors of the Bile Ducts, Gallbladder, and Ampulla; pp. 1171–1176.
6. Khan S. A., Davidson B. R., Goldin R. D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012; Vol.61: p.1657–69.
7. Everhart J. E., Ruhl C. E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009; Vol.136: p.1134–1144.
8. Tyson G. L., El-Serag H. B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011; Vol. 54: p.173–184.
9. Shaib Y., El-Serag H. B. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004; Vol. 24: p.115–125.
10. Sripa B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; Vol. 24: p.349–356.
11. Khan S. A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M. B. et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol*. 2002; Vol. 37: p.806–813.
12. Khan S. A., Toledano M. B., Taylor-Robinson S. D. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; Vol. 10: p.77–82.
13. McGlynn K.A., Tarone R. E., El-Serag H.B. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; Vol. 15: p. 1198–1203.
14. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001; Vol. 33: p.1353–1357.
15. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002; Vol. 2: p.10.
16. Khan S. A., Emadossadaty S., Ladep N. G. et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *Journal of Hepatology*. 2012; Vol. 56: p.848–854.
17. Razumilava N., Gores G. J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; Vol. 11: p.13–21.
18. Shin H. R., Oh J. K., Lim M. K. et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010; Vol. 25: p. 1011–1016.
19. Huang M. H., Chen C. H., Yen C. M. et al. Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; Vol.20: p.141–146.
20. Edil B. H., Cameron J. L., Reddy S. et al. Choledochal cyst disease in children and adults: a 30-year single institution experience. *J Am Coll Surg*. 2008; Vol. 206: p1000–1005. discussion 1005–8.
21. Mabrut J. Y., Bozio G., Hubert C., Gigot J. F. Management of congenital bile duct cysts. *Dig Surg*. 2010; Vol. 27: p 12–18.

МИХЕЕВА О. Ю., ТИТОВ К. С., СЕРЯКОВ А. П., ЛАМОТКИН И. А., ДРАПУН С. В.
MIKHEEVA O. Y., TITOV K. S., SERIAKOV A. P., LAMOTKIN I. A., DRAPUN S. V.

Метастатическое поражение кожи при меланоме

Melanoma skin metastasis

Цитирование: MIKHEEVA O. Y., TITOV K. S., SERIAKOV A. P., LAMOTKIN I. A., DRAPUN S. V. Melanoma skin metastasis. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Для оценки частоты, клинических особенностей и прогноза кожных метастазов опухоли был произведен анализ данных за 13-летний период. Под наблюдением находилось 1948 пациентов с морфологически верифицированной меланомой, из которых у 221 (11,3%) пациентов были выявлены метастазы в кожу. В зависимости от клинической картины кожных метастазов меланомы и путей их метастазирования мы выделили следующие формы: сателлитная, тромбозоподобная, рожеподобная и узловатая. В некоторых случаях диагностировали одновременно сателлитную и узловатую формы. Медиана выживаемости больных меланомой с метастазами в кожу снижается почти вдвое по сравнению с пациентами с меланомой без кожных метастазов.

Abstract

In order to evaluate the incidence, clinical features and prognosis of cutaneous tumor metastases, the records of adult patients with melanoma treated over a thirteen year period were examined. The diagnosis of Melanoma skin metastases was established in 221 (11,3%) of 1,948 patients. Each diagnosis was histologically confirmed by evaluation of both the primary tumor and the skin. Metastatic cutaneous melanoma presented with a wide variety of lesions: satellite, thrombophlebitis-like, inflammatory and nodular. In some cases the combination of satellite and nodular metastases was observed. Cancer patients with cutaneous metastases have a poor prognosis: the median survival of these patients is reduced by almost a half in comparison with cancer patients without cutaneous metastases.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

меланома, метастазы в кожу

KEY WORDS

melanoma, skin metastases

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Михеева Ольга Юрьевна – к.м.н., научный сотрудник онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей, ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, e-mail: o.mikheeva@mknc.ru

Титов Константин Сергеевич – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: ks-titov@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Misheeva Olga Yurevna – MD, RhD, a researcher of Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Center, e-mail: o.mikheeva@mknc.ru

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

Серяков Александр Павлович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии Факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, г. Москва, e-mail: alseryakov@yandex.ru

Ламоткин Игорь Анатольевич – д.м.н., заведующий дерматовенерологическим отделением ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко Минобороны России», г. Москва, e-mail: ilamotkin@mail.ru

Драпун Сергей Владимирович – врач патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, e-mail: s.drapun@mknc.ru

Seryakov Aleksandr Pavlovich – MD, RhD, DSc, professor of the Department of Oncology and Hematology RUDN University, e-mail: alseryakov@yandex.ru

Lamotkin Igor Anatolevich – MD, RhD, DSc, head of the Dermatology Department in N. N. Burdenko Main Military Hospital, e-mail: ilamotkin@mail.ru

Drapun Sergey Vladimirovich – doctor of the Patomorphologic Department in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: s.drapun@mknc.ru

ВВЕДЕНИЕ

Проблема прогрессии злокачественных новообразований (ЗНО) имеет важное медико-социальное значение, так как смерть большинства онкологических больных наступает в результате диссеминации опухолевого процесса. Лишь 10% больных умирают от первичной опухоли и ее локального рецидива, в то время как 90% – от отдаленного метастазирования [12]. Метастазы опухолей в кожу встречаются примерно в 0,7–9,0% случаев, чаще в поздний период развития болезни [10]. Их появление ассоциируется с плохим прогнозом.

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями кожи меланома занимает особое место, поскольку она относится к разряду агрессивных мезинхимальных опухолей и составляет 1–3% от всех онкологических заболеваний человека [3, 8]. За последние 40 лет заболеваемость МК в мире возросла примерно в 3 раза. В России также отмечается неуклонный рост заболеваемости, которая за последние 15 лет увеличилась на 70% [3]. Так, структурно меланома составляет не более 4% от всех форм злокачественных опухолей кожи, но, однако, на ее долю приходится 80% всех летальных исходов данной категории пациентов [2, 9]. Это объясняется способностью меланомы не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительной степени к развитию отдаленных метастазов [1, 2, 9]. Нет органа, который бы не подвергнулся опухолевой атаке меланомы [5]. К моменту выявления заболевания у каждого четвертого пациента уже регистрируют регионарные или отдаленные метастазы [15].

Меланома – третья по частоте причина метастазов в кожу. Кожные и/или подкожные метастазы появляются примерно в 2–18% случаев меланомы [13, 14]. Ряд онкологов от-

мечают определенную цикличность в метастазировании меланомы, характеризующуюся сменяющимися периодами временной стабилизации и нового витка прогрессии. При этом первичный очаг меланомы может частично или полностью регрессировать – феномен спонтанной регрессии [8]. По данным некоторых авторов, у 2–5% больных с метастазами меланомы не находят первичный ее очаг [6]. Метастазы меланомы чаще всего встречаются у мужчин в возрасте 30–50 лет, в первые 2–3 года от начала заболевания. У большинства больных сравнительно быстро к поражению кожи присоединяется гематогенная диссеминация. Однако у отдельных больных метастазы в кожу могут возникнуть через длительные сроки – между 5 и 14 годами. В подобных редких случаях не исключена и возможность длительного постепенного развития уже возникшего метастатического процесса [7]. Развитие метастазов зависит от толщины и наличия изъязвления меланомы, от места расположения первичной опухоли, от времени первичного хирургического лечения, от возраста и от количества пораженных меланомой регионарных лимфатических узлов [14]. Следует учитывать, что метастазы в кожу менее дифференцированы по сравнению с первичной меланомой [7]. Поэтому особое внимание следует обратить на случаи, когда метастазы в кожу являются первичным клиническим проявлением меланомы.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

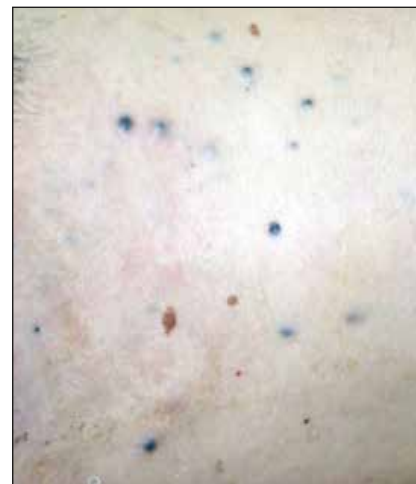
В результате анализа данных, проведенного в исследовании за период с 2000 г. по 2013 г., под наблюдением находился 221 пациент с морфологически верифицированными метастазами меланомы в кожу. Из них по локализации с меланомой кожи наблюдались и лечились



Пациент К., 68 лет. Меланома кожи волосистой части головы. pT4bN0M0. Состояние после хирургического лечения и адъювантной иммунотерапии. Прогрессирование опухоли через 8 месяцев: метастазы в кожу



Пациентка Н., 89 лет. Меланома кожи левой височной области с метастазами в кожу. Состояние после pT4bN3M0



Пациент К., 39 лет. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4bN0M0. Бурное прогрессирование через 2 месяца после хирургического лечения: метастазы в кожу туловища



Больной К., 74 года. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4aN0M0. Состояние после комбинированного лечения. Через 14 мес после удаления опухоли прогрессирование: мтс в кожу туловища



Пациент П., 85 лет. Меланома кожи V пальца правой стопы. pT3bN0M0. Состояние после хирургического лечения (экзартикуляции фаланги). Через 4 года после операции – метастатическое поражение кожи. Смешанная форма (сателлитная и рожеподобная)



Пациент Ю., 46 лет. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4bN0M0. Состояние после хирургического лечения. Через 8 месяцев – метастазы в правые подмышечные лимфоузлы – подмышечная лимфаденэктомия справа. Через 2 года – отек и покраснение кожи правой половины грудной стенки: рожеподобная форма метастазов меланомы в кожу



Пациент Ш., 54 года. Множественные узловые внутрикожные метастазы меланомы кожи, которые появились через 4 месяца после удаления первичной опухоли



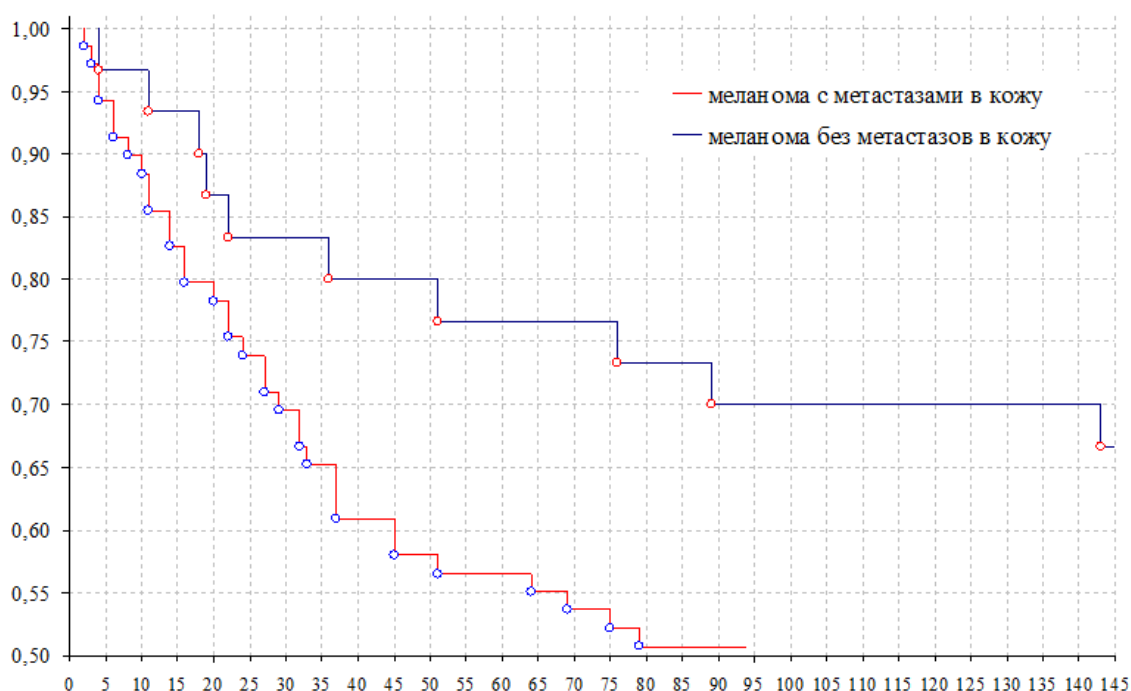
Пациентка В., 19 лет. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4aN0M0. Состояние после хирургического лечения. На фоне адъювантной иммунотерапии через 10 месяцев появились мтс в области шеи, лица, грудной клетки

212 (96%) пациентов, с меланомой радужной оболочки – 2 (0,9%), без выявленного первичного очага – 7 (3,2%) пациентов. Средний возраст пациентов с метастазами меланомы в кожу составил 58,7+15 лет. Метастазы в кожу были выявлены на разных сроках развития первичной меланомы. Из них изначально с I стадией меланомы наблюдались 44 (19,9%) пациента: Ia – 13 (30%), Ib – 31 (70%), обнаружены метастазы в процессе прогрессирования заболевания, со II стадией – у 59 (26,7%), (IIa – 14 (23,7%), IIb – 24 (40,7%), IIc – (35,6%)), с III стадией – у 72 (32,6%), (IIIa – 23 (31,9%), IIIb – 27 (37,5%), IIIc – 22 (30,6%)), с IVa стадией – у 46 (20,8%). В зависимости от клинической картины кожных метастазов меланомы и путей их метастазирования мы выделили несколько форм: сателлитная – 72 (32,6%), тромбофлебитическая – 3 (1,6%), рожеподобная – 14 (6,3%) и узловатая – 89 (40,3%). В 36 случаях (16,3%) диагностировали одновременно сателлитную и узловую формы, а также у 7 (3,2%) пациентов отмечали сочетание сателлитной и рожеподобной форм. Сателлитная форма метастазов меланомы в кожу характеризуется возникновением вблизи первичного новообразования или рубца после удаления меланомы мелких множественных высыпаний темного или черного цвета, незначительно возвышающихся над уровнем кожи и напоминающих пятнышки от туши или чернил. Сателлиты чаще обнаруживаются при расположении первичной мела-

номы на туловище и конечностях. При рожеподобной форме поверхностное обсеменение кожи опухолевыми клетками возникает лимфогенным путем. Клинически эта форма напоминает рожу. Данные кожные метастазы слегка отечные, болезненные, синевато-красного цвета, они чаще наблюдаются при локализации первичной опухоли на висках, запястьях, груди

При узловой кожной меланоме метастазирование в кожу происходит и лимфогенным и гематогенным путем. При лимфогенном распространении выявляли участки кожи со сливными опухолевыми элементами. Очаги располагались подкожно и/или внутрикожно. При длительном существовании они изъязвлялись и кровоточили. При гематогенном распространении отмечались множественные подкожные узлы круглой или овальной формы, которые были разбросаны по всему телу. Их величина была различной: от 0,5 до 2–4 см в диаметре. Эти узлы, как правило, не сливались между собой и были покрыты неизменной кожей – нормальной или синеватой (просвечивающий меланин) окраски. Иногда узлы срастались между собой, при этом кожа становилась блестящей, натянутой, истонченной и в дальнейшем происходило её изъязвление.

Тромбофлебитическая форма встречается крайне редко. Она напоминает картину тромбофлебита. В толще кожи в нескольких сантиметрах от первичной опухоли возникают болезненные, радиально распространяющиеся уплот-



Общая выживаемость (по Каплан-Мейеру) больных с меланомой от момента постановки диагноза до контроля.

По оси ординат – выживаемость (вероятность – p), по оси абсцисс – время (в мес). Синяя линия – меланом без метастатического поражения кожи, красная линия – меланом с метастатическим поражением кожи, о – случай смерти, + – цензурированные наблюдения (живые пациенты на момент анализа или больные, вышедшие из-под наблюдения в данный момент)

нения с гиперемией вокруг них. Могут быть расширены поверхностные вены. Эти уплотнения постепенно увеличиваются в размерах и изъязвляются. Данные метастазы чаще обнаруживаются при расположении первичной меланомы на нижних конечностях [4, 8].

Все больные по поводу метастазов меланомы в кожу получали системную противоопухолевую терапию. В плане комбинированного лечения по поводу диссеминации меланомы – 51 (23%) пациенту метастазы в кожу удаляли хирургическим путем, 34 (15,4%) по данному поводу использовали криодеструкцию, а 7 (3,2%) – локорегиональную химиоперфузию мелфаланом с полным эффектом. Метастазы меланомы в кожу были единственным проявлением опухолевого процесса у 48 пациентов (21,8%), также метастазы в кожу сочетались с опухолевым поражением и других органов: метастазы в мягкие ткани и лимфоузлы у 92 пациентов (41,7%), метастазы в легкие – 28 (12,6%), метастазы в печень – 21 (9,5%), метастазы в кости – 13 (5,8%), метастазы в головной мозг 11 (4,9%), метастазы в надпочечники – 6 (2,8%) и метастазы в селезенку также были обнаружены в сочетании с метастазами в кожу у 2 пациентов (0,9%). В группе наших пациентов мы также определяли вероятность дожития до определенного момента времени. Нача-

лом отсчета являлось постановка диагноза меланомы. Мы сравнили продолжительность жизни больных меланомой с метастатическим поражением кожи, и без нее. В группу без метастазов выбирали больных, схожих по полу, возрасту и стадии течения заболевания. Из 30 пациентов умерло 10, что составило 33,3%. Средняя продолжительность жизни в группе с определившимся исходом от момента постановки диагноза составила 46,9+23,9 мес. Вероятность прожить 5 лет без метастатического поражения кожи составила 76,7%, 10 лет – 70,0%. В группе с метастазами из 221 человек умерло 109 (49,3%). Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составила 27,4+17,1 мес. Вероятность прожить 5 лет с метастатическим поражением кожи составила 56,5%. В группе пациентов без метастазов смертность меньше на 16% и средняя продолжительность жизни больше на 19,5 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных нами данных – метастазы меланомы в кожу диагностируются относительно редко. Метастатическое поражение кожи

меланомой довольно разнообразно, что нередко осложняет диагностику как у клиницистов, так и у морфологов. Метастазы в кожу при меланоме могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдалеке от него, могут иметь разбросанный или иногда почти сливной характер. Окраска, величина и консистенция их различны. Диагностические трудности в основном связаны с неполным сбором анамнеза, отсутствием онкологической настороженности, неправильной интерпретацией клиничко-морфологических данных, недостаточно тщательным осмотром кожного покрова больного, особенно труднодоступных участков. Метастатические поражения кожи при меланоме зачастую сочетаются с поражением других органов и систем. Морфологическое подтверждение наличия метастазов

меланомы в кожу является обязательным критерием для определения тактики лечения. В трудных случаях обязательно следует использовать дополнительные методы, в частности иммуногистохимию и/или электронную микроскопию. Больные с развившимся местным рецидивом или регионарными метастазами имеют высокий риск дальнейшего прогрессирования заболевания. Данный факт находится в полном соответствии с известной статистикой, которая свидетельствует о том, что, несмотря на возможность полного хирургического удаления подобных метастазов, отдаленная выживаемость этой категории больных не превышает 30% [11]. После появления метастазов меланомы в кожу наибольшее число больных погибает в течение первых 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Барчук А. С. Хирургическое лечение меланомы // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 30–36.
Barchuk A. C. Surgical treatment of a melanoma//Practical oncology. – 2001. – No. 4. – Page 30–36.
2. Демидов Л. В., Утяшев И. А., Харкевич Г. Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины. Consilium Medicum – 2013. – № 2.
Demidov L. V., Utyashev I. A., Harkevich G. Yu. Approaches to diagnostics and therapy of a melanoma of skin: an era of the personalized medicine. Consilium Medicum – 2013. – No. 2.
3. Константинова М. М., Савкова Р. Ф., Демидов Л. В. и др. Оценка эффективности и безопасности фотемустина в монорежиме и в комбинации с производными платины (карбоплатином или цисплатином) при лечении диссеминированной меланомы. // Современная онкология. – 2009. – Т. 11. – № 3. – С. 56–62.
Konstantinova M. M., Savkov R. F., Demidov L. V., et al. An assessment of efficiency and safety of a fotemustin in the monomode and in a combination with platinum derivatives (karboplatiny or tsisplatin) at treatment of a disseminirovanny melanoma.//Modern oncology. – 2009. – T. 11. – No. 3. – Page 56–62.
4. Ламоткин И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. // Атлас. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2006. – С. 152–156.
Lamotkin I. A. Tumors and opukholepodobny damages of skin.//Atlas. – М.: BINOMIAL. Laboratory of knowledge. – 2006. – Page 152–156.
5. Ламоткин И. А., Серяков А. П., Коржиков А. В. История дерматоонкологии в Главном военном госпитале имени Н. Н. Бурденко. – М.: Гвкг им.Н.Н. Бурденко. – 2008. – 61 с.
Lamotkin I. A., Seryakov A. P., A. V. Istoriya's Dry biscuits of a dermatoonkologiya in the Main military hospital of N. N. Burdenko. – М.: GVKG of N. N. Burdenko. – 2008. – 61 pages.
6. Марочко А. Ю., Косых Н. Э., Брянцева А. И. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. Дальневосточный медицинский журнал № 1 / 2009. – С. 5–9.
Marochko A. Yu., Slanting N. E., Bryantsev A. I. Melanoma metastasises without the revealed primary center the Far East medical magazine No. 1/2009. – Page 5–9.
7. Молочков В. А., Хлебникова А. Н., Багапш Л. С. и др. Кожные метастазы рака внутренних органов и меланомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 5. – С. 11–15.
Molochkov V. A., Khlebnikova A. N., Bagapsh L. S., et al. Skin metastasises of a cancer of internals and melanoma//Russian magazine of skin and venereal diseases. – 2009. – No. 5. – Page 11–15.
8. Титов К. С., Ротин Д. Л., Казаков А. М., Щербакова Е. А. Роль интегринов в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей кожи. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 1. – С. 5–9.
Titov K. S., Ratteen D. L., Kazakov of A. M. Scherbakov E. A. Rol of integrin in an invasion and

metastazirovaniye of malignant tumors кожи.//Malignant tumors.– 2016.–№ 1.– Page 5–9.

9. Каприн А. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена» Минздрава России.– 2014 г.– С. 250.

Kaprin A. V., Petrova G. V. Malignant new growths in Russia in 2012 (incidence and mortality). М.: Federal State Budgetary Institution MNIOIIM. Gertsena of Minzdravarossiia.– 2014 – Page 250.

10. Burg G. Atlas of Cancer of the Skin // New York, London: Churchill Livingstone.– 2000.– P. 209–218.

11. Mackie R. M., Cascinelli N., Kirkwood et al. Особенности заболевания и общие принципы ведения больных с меланомой кожи (МК) // Меланомная программа ВОЗ //

Научный редактор русской версии проф. Демидов Л. В.– 2004.– 24с.

12. Mikheeva O. Yu. Metastatic skin lesion with the most common malignant tumors. Dis. Moscow; 2011. Ivanov O. L., ed. Skin and Venerologie diseases. Moscow: Medicine; 2007. Lamotkin I. A. Tumors and tumor-like lesions of the skin. Atlas. Moscow: Meditsina; 2006.

13. Savoia P., Fava P., Nardt T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey // Melanoma Res.– 2009.– Vol. 19.– № 5.– P. 321–326.

14. Soyer H. P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. et al. / Color Atlas of Melanocytic Lesions of the skin.– 2007.– P. 260–264.

15. Tilgen W. Malignant melanoma current therapeutic concepts. // Oncologie.– 2000.– Vol. 18.– P. 534–547.

ИЩЕНКО Р.В., АНДРЕЕВА М.А., ЯКОВЛЕВА Е.В., ИЩЕНКО К.Б.
 ISCHENKO R.V., ANDREEVA M.A., YAKOVLEVA E.V., ISHCHENKO K.B.

Иммуногистохимический анализ первичного рака печени

Immunohistochemical analysis of primary liver cancer

Цитирование: ISCHENKO R.V., ANDREEVA M.A., YAKOVLEVA E.V., ISHCHENKO K.B. Immunohistochemical analysis of primary liver cancer. *Malignant Tumours* 2016; 2: X–X.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–X–X

Резюме

В работе представлены основные принципы выполнения иммуногистохимического исследования биопсийного материала у пациентов с очаговым образованием печени. В работе приведены результаты собственного комплексного изучения морфо- и гистогенеза первичных злокачественных опухолей печени. Проведенное исследование иммуногенотипа опухолей печени позволило нам не только уточнить гистогенез опухоли, провести дифференциальную диагностику первичной и метастатической опухоли, но и в ряде наблюдений установить локализацию первичной опухоли, что обеспечило выполнение адекватного хирургического вмешательства и определило тактику терапии.

Summary

The paper presents the basic principles of performing immunohistochemical study biopsies in patients with focal lesions of the liver. The results of a comprehensive study of its own morphology and histogenesis of primary malignant liver tumors. The study immunogenotipa liver tumors has enabled us not only to clarify the histogenesis of the tumor, differential diagnosis of primary and metastatic tumors, but also in a number of observations to establish the localization of the primary tumor, which ensured the implementation of adequate surgery and determine the tactics of therapy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

первичный рак печени, иммуногистохимическое исследование, органопринадлежность опухоли

KEY WORDS

primary liver cancer, immunohistochemistry, tumor histogenesis

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., заведующий 11 онкологическим отделением, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Андреева Марина Александровна – заведующая патологоанатомическим отделением, Московский областной онкологический диспансер

Яковлева Евгения Вячеславовна – врач патологоанатомического отделения, Московский областной онкологический диспансер

Ищенко Ксения Борисовна – врач патологоанатомического отделения, Московский областной онкологический диспансер

CONTACT INFORMATION

Ishchenko Roman Viktorovich – MD, PhD, DSc, head of the Oncology Department 11, Moscow Regional Oncological Center, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Andreeva Marina Aleksandrovna – head of the Pathology Department, Moscow Regional Oncology Center

Yakovleva Evgeniya Vyacheslavovna – physician pathology department, the Moscow Regional Oncological Center

Ishchenko Kseniya Borisovna – physician pathology department, the Moscow Regional Oncological Center

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичная опухоль или метастаз? Это первый вопрос, который возникает всегда после выявления опухолевого узла в печени. Наличие у пациента одного или нескольких опухолевых узлов в печени, независимо от их размеров, не является основанием для постановки окончательного диагноза. Трудности дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей печени возникают не только у онкологов, но и у патогистологов, особенно в тех случаях, когда речь идет об исследовании биопсийного материала.

Сегодня только комплексное исследование с использованием морфологических, иммуногистохимических методов в сопоставлении с клиническими данными позволяет обеспечить достоверную диагностику первичного и метастатического поражения печени.

На светооптическом уровне низко- и недифференцированные первичные карциномы печени в большинстве случаев обладают выраженным сходством. Поэтому и возникла необходимость изучения структуры опухолей с применением современных иммуногистохимических методик, позволяющих определять иммуногенотип новообразования.

Ретроспективно, анализируя архивный гистологический материал первичных и метастатических опухолей, нами было отмечено, что наибольшие трудности морфологической верификации метастатических опухолей печени возникали при сравнении их структуры с низкодифференцированными, анапластическими формами гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного и недифференцированного рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Низкодифференцированные варианты гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) характеризуются резким атипизмом и полиморфизмом опухолевых клеток, наличием массивных эпителиальных комплексов, представленных анаплазированными гепатобластами (рис. 1а, б). Строма слабо выражена и представлена тонкими, извитыми, ШИК-положительными коллагеновыми волокнами. Форма и величина гепатобластов варьирует от мелких округлых до полигональных клеток гигантских размеров. Цитоплазма опухолевых клеток эозинофильна. Ядерный полиморфизм резко выражен. Имеются множественные атипичные митозы, апоптотические тельца с фрагментами ядра в яркой эозинофильной цитоплазме (рис. 1д). Наряду с гепатобластами, содержащими одно ядро, встречаются крупные многоядерные гигантские клетки с двумя и более гипо- и гиперхромными, нередко вакуолизированными

ядрами. Ядра бобовидной или полиморфной формы содержат от одного до нескольких базофильных ядрышек. Гетерохроматин неравномерно распределен по площади ядра. В пределах одной и той же опухоли выявляются участки, клеточный состав которых соответствует разным морфологическим типам печеночно-клеточного рака: одновременно обнаруживаются тубулярные, трабекулярные и светлоклеточные участки. Отдельные опухолевые клетки ГЦР содержат гранулы липофусцина (рис. 1е). ШИК-реакция слабо выражена. Позитивные гранулы гликогена и нейтральных мукополисахаридов определялись как в строме, так и в паренхиме опухолевых комплексов. ШИК-позитивные гранулы встречались, главным образом, по периферии эпителиальных комплексов.

В гепатоцеллюлярной карциноме выявляется обилие атипичных капилляров и сосудов синусоидного типа. Для низкодифференцированных форм ГЦР характерен раковый тромбангиит, местами гепатобласты формируют лакуны, заполненные кровью. При этом комплексы опухолевых клеток обнаруживаются в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 1в, г). Удельный объем сосудов (Vv) микроциркуляторного русла (МГЦР) в гепатоцеллюлярных карциномах варьирует в широких пределах. В местах инфильтративного роста и в периферических отделах железистых комплексов низкой степени дифференцировки опухолевых клеток Vv достигает $0,363 \pm 0,074$. В центре железистого комплекса Vv значительно ниже и составляет $0,215 \pm 0,039$ ($p \leq 0,005$).

При изучении низкодифференцированных гепатокарцином обращено внимание на высокую степень положительной корреляции между митотической активностью, сосудистой инвазией и высокой ядерной активностью. По периферии анапластических комплексов ГЦР митотический индекс значительно выше ($МИ = 37,2 \pm 4,1\%$), чем в центральных отделах опухоли ($МИ = 11,6 \pm 2,8\%$).

Стромальный компонент ГЦК, независимо от степени дифференцировки, представлен нежной тонкой сетью черных при окраске орсеином ретикулиновых и бледно-розовых при окраске sirius red коллагеновых волокон (рис. 2а, б).

В поляризованном свете пре- и коллагеновые волокна обладают слабым положительным двойным лучепреломлением и дихроизмом. Шаг двойного лучепреломления составляет $1,36 \pm 0,2$, фенольный индекс Эбнера равен $1,41 \pm 0,2$. Между тканью печени и комплексами как высоко-, так и низкодифференцированных форм гепатоцеллюлярного рака выявляются толстые пучки пикринофильных и интенсивно sirius red-положительных коллагеновых волокон, циркулярно охватывающие опухолевые участки. Коллагеновые волокна в таких пучках обладают ярким голубоватым, положительным двойным лучепреломлением и дихроизмом. Шаг двойного луче-

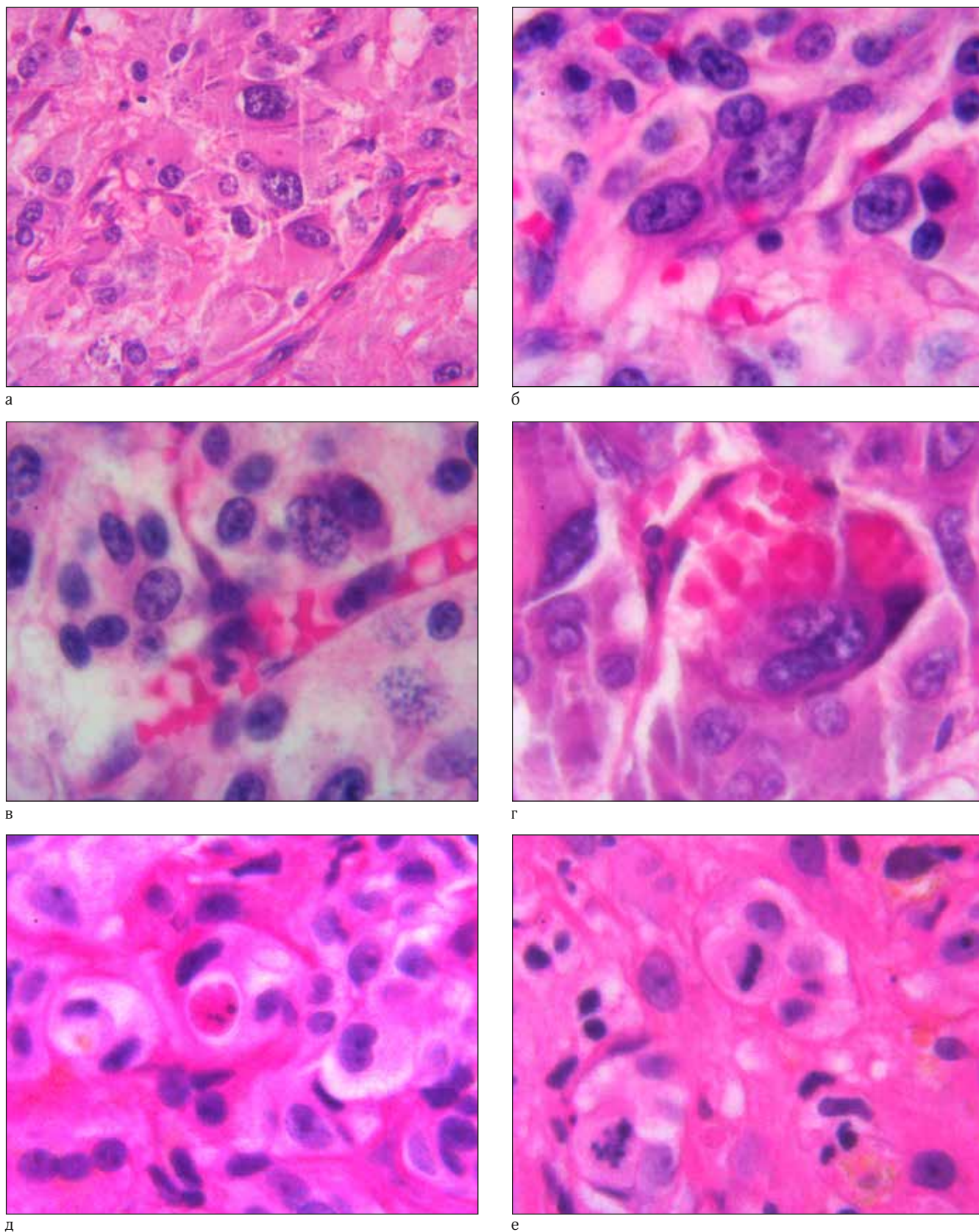
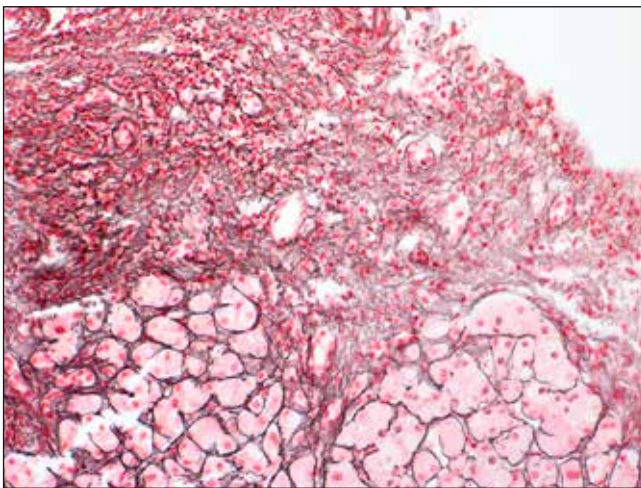
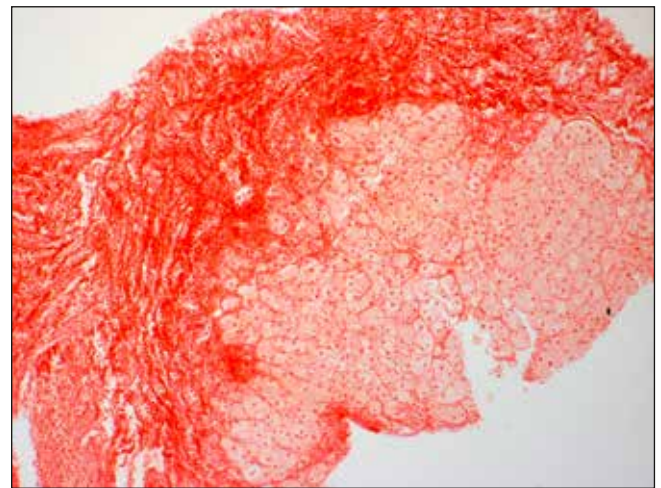


Рис. 1. Низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак: низко-дифференцированный (а) и анаплазированный (б) участки с нежно волокнистой стромой, раковый тромбангиит с инвазией опухолевых клеток (в и г), д) – апоптотическое тельце с фрагментами ядер в яркой эозинофильной цитоплазме (в центре), множественные атипичные митозы (е), дисхромия ядер, бледно-коричневатые гранулы липофусцина в клетке (внизу справа). Окраска гематоксилином и эозином. (а) – Х600, б)–е) – Х900

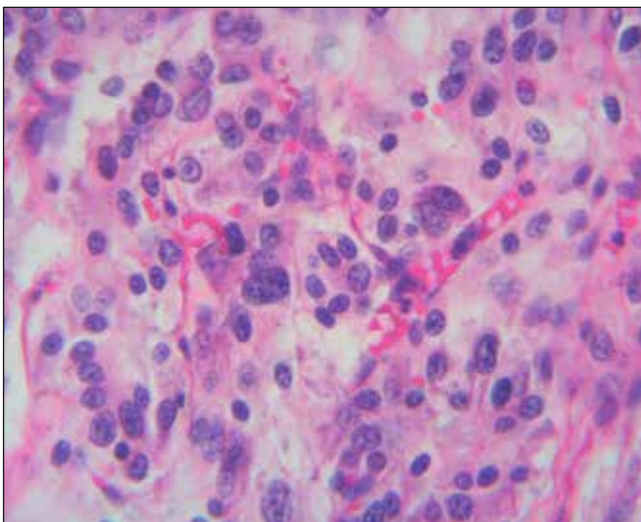


а

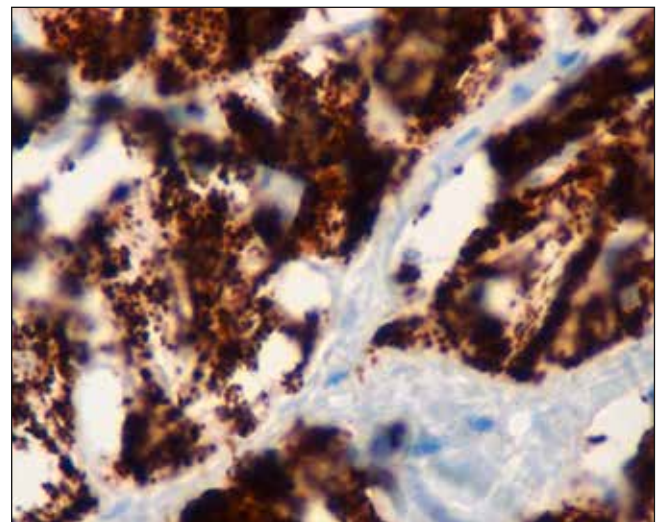


б

Рис. 2. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома: а) обилие тонких черных ретикулиновых волокон формируют мелко- и крупнопетлистую сеть между гепатобластами; б) мелкопетлистая сеть тонких волокон коллагеновых волокон внутри опухолевого узла, по периферии формирование псевдокапсулы, представленной толстыми пучками интенсивно sirius red-позитивных коллагеновых волокон. Окраска: а) орсеином на ретикулин, б) sirius red, X120



а



б

Рис. 3. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома: а) выражен клеточный и ядерный полиморфизм; б) интенсивная положительная реакция опухолевых эпителиальных клеток с Hep Par 1. Окраска: а) гематоксилином и эозином, б) иммуногистохимическое типирование с МКАТ Hep Par 1, X300

преломления составляет $1,84 \pm 0,3$, фенольный индекс Эбнера равен $1,64 \pm 0,5$.

Принято считать, что для гепатоцеллюлярного рака характерна положительная реакция в опухолевых клетках на α -фетопроtein. Другими маркерами гепатоцеллюлярного рака являются антитела к раково-эмбриональному антигену, дающие апикальное или цитоплазматическое окрашивание с гепатоцитами. Для гепатоцеллюлярного рака также характерна выраженная экспрессия с антителами к цитокератинам 8 и 18 и негативная реакция к эпителиально-мембранному антигену (EMA).

Однако проведенное нами исследование показало, что патогномичным маркером для диагностики гепатоцеллюлярных раков, независимо от степени дифференцировки опухолевых клеток, является положительная иммунореактивность с моноклональными антителами Hep Par 1 (рис. 3а, б). Поскольку во всех случаях ГЦК, включая низко- и недифференцированные формы, реакция с Hep Par 1 была положительной, то, по нашему мнению, положительная реакция опухолевых клеток с Hep Par 1 позволяет исключить метастатическое поражение печени и холангиоцеллюлярный рак. Положительное окрашивание на α -фетопроtein также свидетельствует в пользу гепатоцел-

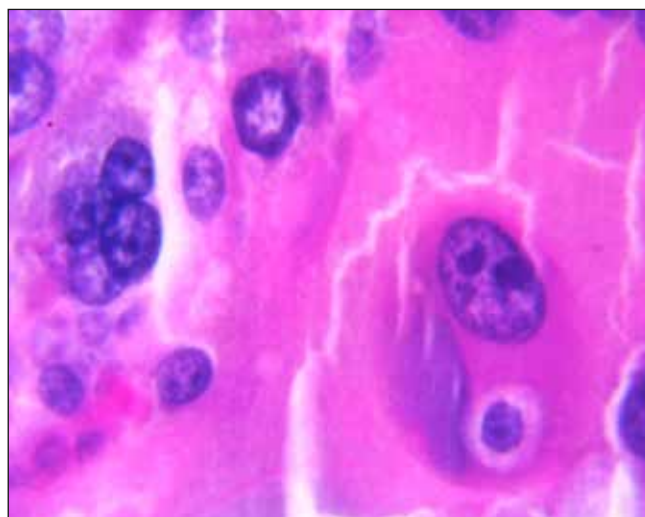
люлярной карциномы, однако оно является менее специфическим. При 100% типировании гепатобластом с Her Par 1 положительная реакция отмечена лишь в 65%.

Во всех изученных наблюдениях ГЦР в паренхиме опухоли отмечались дистрофические изменения и некрозы. Чаще выявлялся моноцеллюлярный коагуляционный, реже колликвационный, некроз. Помимо моноцеллюлярных коагуляционных некрозов, непосредственно в ткани опухоли и в паренхиме печени, выявлялись ступенчатые и мостовидные некрозы. В перифокальной зоне таких некрозов отмечена интенсивная макрофагальная и лимфо-плазматическая инфильтрация.

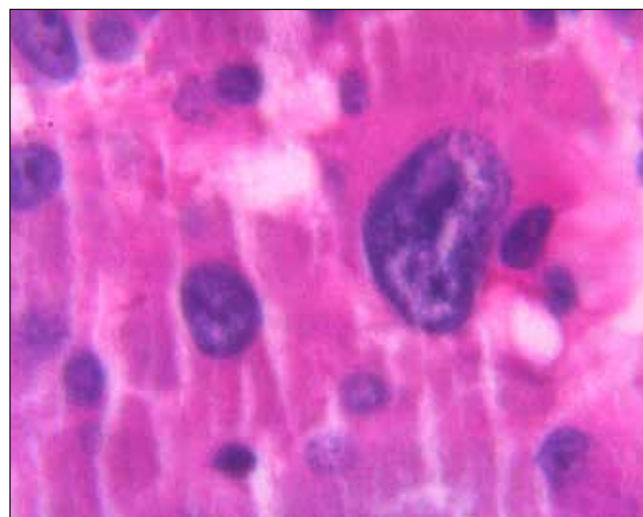
Все эти виды некроза чаще наблюдались в анапластическом или саркоматоидном варианте ГЦР. Саркоматоидный вариант ГЦР при светоптоическом исследовании

очень трудно дифференцировать с метастазами низкодифференцированной лейомиосаркомы. В фетального вида атипичных гепатобластах ядерный полиморфизм достигает максимума. Ядра гигантских размеров овальной или бобовидной формы содержат от 3 до 5 крупных гиперхромных ядрышек. Местами выявляются крупных размеров многоядерные симпласты, обычно выявляемые в гладкомышечных саркомах. Обнаруживаются единичные крупные клетки, напоминающие цитомегалы. Только применение антител Her Par 1 и α -фетопротейна позволяют достоверно верифицировать диагноз гепатоцеллюлярного рака (рис. 4 а, б, в, г).

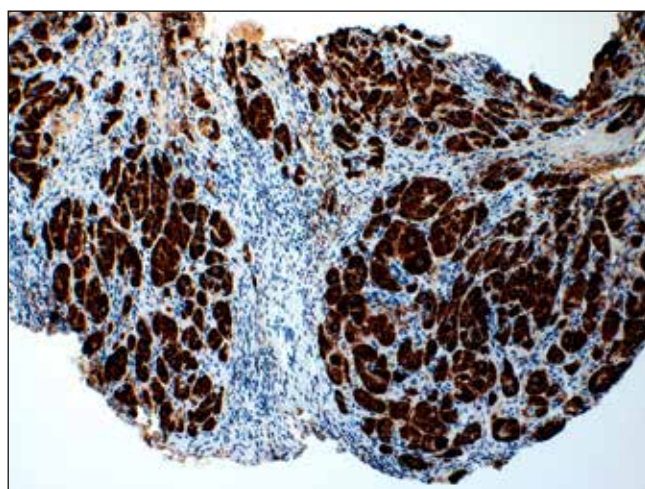
В ряде наблюдений отмечено наличие полиморфных, интенсивно окрашенных эозином телец Каунсильмена. Эти тельца выявлялись в гепатоцитах печеночных долек, при-



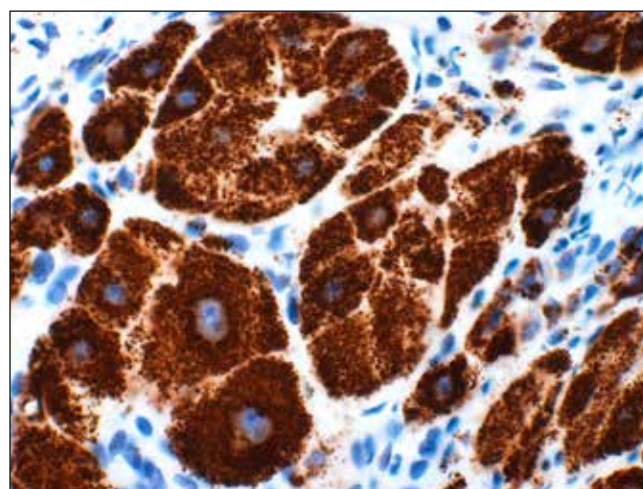
а



б



в



г

Рис. 4. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома: а) и б) многоядерный гепатобластный симпласт (а), гигантские бобовидные ядра (б), коагуляционные моноцеллюлярные некрозы, высокий уровень иммунореактивности опухолевых клеток к Her Par 1 (в) и к α -фетопротейну (г). Окраска а) и б) гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое типирование с МКАТ анти-Her Par 1 и α -фетопротейном

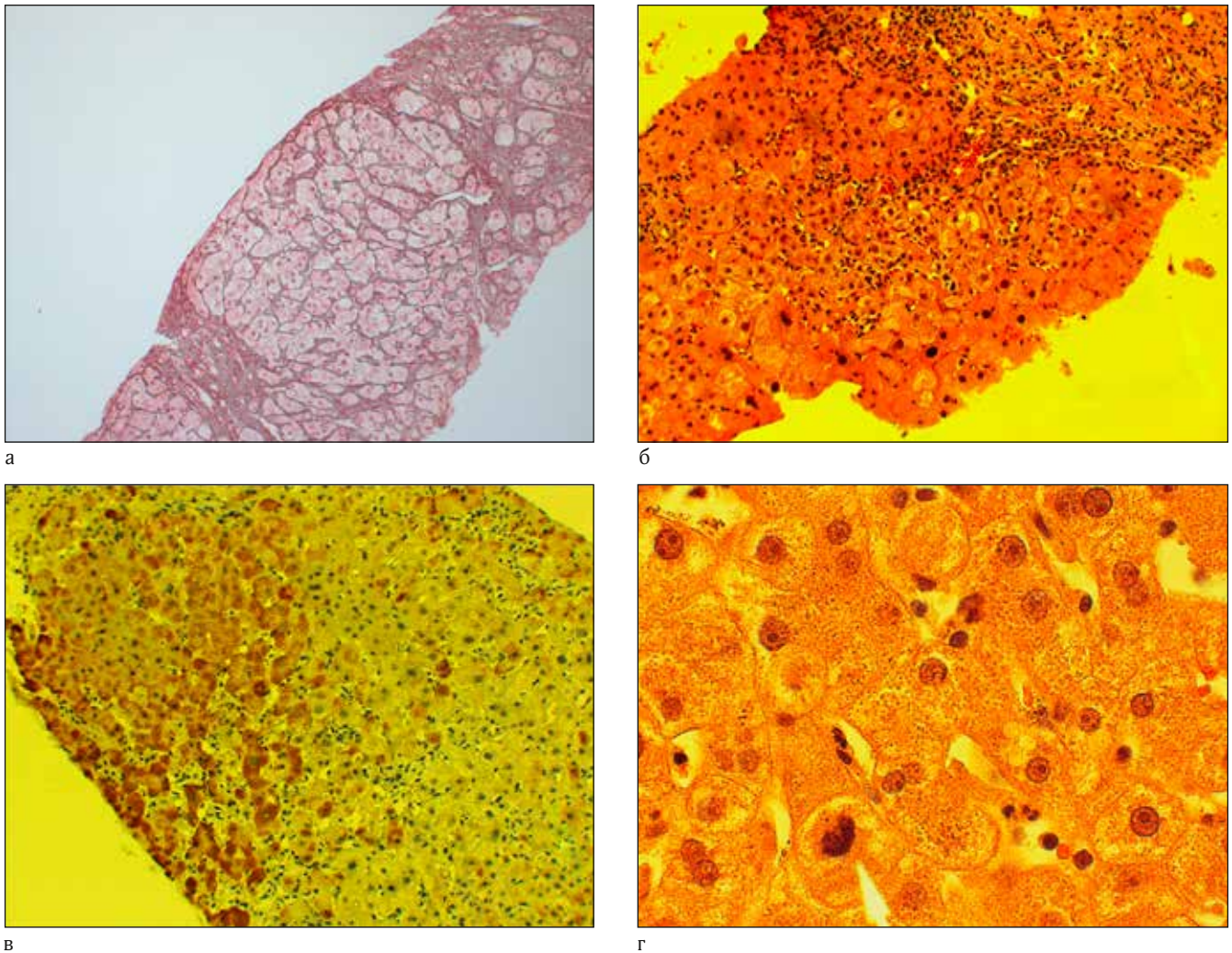


Рис. 5. Хронический гепатит В, макроузловая стадия цирроза печени (а), очаговая гигантоклеточная дисплазия печени (б и в), участок обострения гепатита С. Окраска: а) орсеином, б) и г) гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое типирование с МКАТ к α -фетопротеину

легающих к опухоли, и в $68,9\% \pm 2,7\%$ случаев ассоциировались с гепатитом В. Фоновым состоянием для ГЦР в этих случаях, вероятно, был цирроз, обусловленный хроническим вирусным гепатитом, о чем свидетельствуют, помимо телец Каунсильмена, в портальных трактах и в печеночных дольках разрастание плотной волокнистой соединительной ткани, наличие крупных дисрегенераторных очагов, гигантоклеточная дисплазия печени, а также участки гепатита, микроскопически соответствующие морфологии острого вирусного гепатита. В $8,5\% \pm 0,9\%$ иммуноферментный анализ выявил маркеры гепатита (рис. 5 а, б, в, г). Нельзя исключить также наличие алкогольного цирроза как фонового заболевания, поскольку, помимо гомогенных, эозинофильных, ШИК-позитивных телец Каунсильмена, указывающих на поствирусный характер цирроза, нами отмечено наличие в некоторых случаях телец Маллори.

На биопсийном и хирургическом материале наибольшую трудность в плане дифференциальной морфологической диагностики с метастазами аденокарцином различных локализаций представляют холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) и гепатохолангиоцеллюлярный рак (ГХЦР). Пациенты в анамнезе не указывали на перенесенный в прошлом вирусный или паразитарный гепатит. Однако следует отметить, что в наших наблюдениях обе формы рака развивались на фоне крупноузлового цирроза печени.

Оценка степени злокачественности первичных раков печени основана на ядерном полиморфизме, что является субъективной оценкой и зависит от степени подготовленности исследователя. В настоящее время, в связи с широким распространением компьютерных технологий (анализатор изображений) и иммуногистохимического исследования опухолей (в частности применение антител,

четко контурирующих цитоплазматическую мембрану), появилась возможность свести к минимуму степень субъективизма при оценке площади ядер опухолевых клеток, надежно определять ядерно-цитоплазматическое отношение автоматизированным способом, что позволяет ускорить постановку объективного морфологического диагноза.

При определении степени злокачественности ГЦК общепринятой методикой является градирование по Edmondson. Согласно Edmondson различают 4 степени градации ГЦК. Считается, что более мелкие и мономорфные ядра характерны для высокодифференцированных ГЦК, а крупные или полиморфные ядра характерны для низкодифференцированных ГЦК.

Необходимо отметить, что характеристика опухоли и/или степени анаплазии только по размеру ядра не является достаточной, ведь степень активности клетки определяется не только степенью активности процессов в ядре (деление, транскрипция и т.д.), но и совокупностью биологических процессов, протекающих в цитоплазме клетки.

На наш взгляд, градирование по Edmondson и ее прогностическое значение приемлемо только для опухолей одной гистогенетической группы, например только для гепатоцеллюлярных новообразований. Сравнение аналогичных параметров с ХЦК является некорректным.

Вероятно, с этим положением и связано то обстоятельство, что при анализе выживаемости нами были получены данные, что размеры ядер опухолевых клеток не влияют на показатели выживаемости.

Проводя сравнительный анализ качественных и количественных морфологических и молекулярно-биологических отличий ГЦК и ХЦК, следует отметить, что имеются достоверные отличия в степени развития МГЦР этих типов опухолей печени: в ГЦК удельный объем микрососудов (V_v) колеблется в широких пределах от $0,215 \pm 0,039$ и до $0,363 \pm 0,074$. Средний показатель V_v в ГЦК составляет $0,282 \pm 0,091$. V_v микрососудов в ХЦК низкой степени дифференцировки не превышает $0,126 \pm 0,028$. Таким образом, V_v ХЦК достоверно ($p \leq 0,005$), практически более чем в 2 раза, превышает V_v в ГЦК, что может служить одним из диагностических критериев при дифференциальной диагностике ХЦК, нодулярной гиперплазии, гепатоаденомы, с одной стороны, и ХЦК – с другой.

Дифференциальная гистогенетическая диагностика первичных карцином печени является сложной задачей. Решающее значение в ее разрешении принадлежит иммуногистохимическим исследованиям.

Для ГЦК характерна экспрессия гепатоцитарного антигена Her Par 1. Во всех изученных нами биоптатов ГЦК гепатобласты были позитивны к гепатоцитарному антигену Her Par 1. В ХЦК позитивные к Her Par 1 участки

гепатобластов располагались лишь в очагах атипической гиперплазии и аденоматоидных участках вне предела опухолевых комплексов, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности этого маркера.

Вторым важным антигеном, выявляемым при ГЦК, является секреция альфа-фетопротейна. Наличие альфа-фетопротейна в клетках опухолевых комплексов является уникальной характеристикой ГЦК. Другие опухоли, в частности ХЦР, метастазирующий в печень рак толстой кишки практически не экспрессируют этот маркер. Опухоли печени, позитивные к гепатоцитарному антигену и альфа-фетопротейну, следует определять как гепатоцеллюлярную карциному.

Для ХЦК патогномичным является обнаружение выраженной положительной иммунореактивности с антителами к виллину (иммуногистохимическое типирование с МКАТ анти-villin 1). Вторым важным маркером ХЦК является экспрессия клетками СК19. Экспрессия СК19 характерна для эпителия желчных протоков в норме и сохраняется в опухолях билиарного гистогенеза. СК19 принадлежит к кислому типу цитокератинов и является цитокератином с низкой молекулярной массой. СК19 экспрессируется в простых эпителиях. Мембранное и цитоплазматическое окрашивание СК19 обнаружено в 71,7% ХЦК, в ГЦК – 1,3%. Эти цифры означают, что, несмотря на то, что маркер билиарной дифференцировки СК19 может изредка встречаться в ГЦК, его экспрессия характерна для ХЦК. Специфичность и чувствительность СК19 для ХЦК является достаточно высокой.

В плане дифференциальной диагностики важно отметить, что метастазы аденокарциномы и почечно-клеточного рака на светопрозрачном уровне могут имитировать гепатокарциному, однако, в отличие от гепатоцеллюлярного рака, они всегда виментин-позитивны, дают позитивное окрашивание с CAM 5.2, CD10+, негативное по отношению к СК20, имеют низкий уровень пролиферативной активности, Ki-67 <20% (рис. 6 а, б, в, г, д, е).

Частота встречаемости или отсутствия СК8 в ГЦК и ХЦК приблизительно одинаковы, что не позволяет использовать этот маркер для проведения дифференциально-диагностического анализа между первичными раками печени. Ни один из исследованных случаев ГЦК и ХЦК не имел цитоплазматического, мембранного или ядерного окрашивания на TTF-1.

Таким образом, на сегодня иммуногистохимическое типирование с применением относительно небольшого арсенала моноклональных антител позволяет достоверно объективно установить диагноз первичной опухоли, уточнить ее гистогенетическую принадлежность или исключить наличие первичной опухоли в печени. В последнем случае возникает необходимость ответить

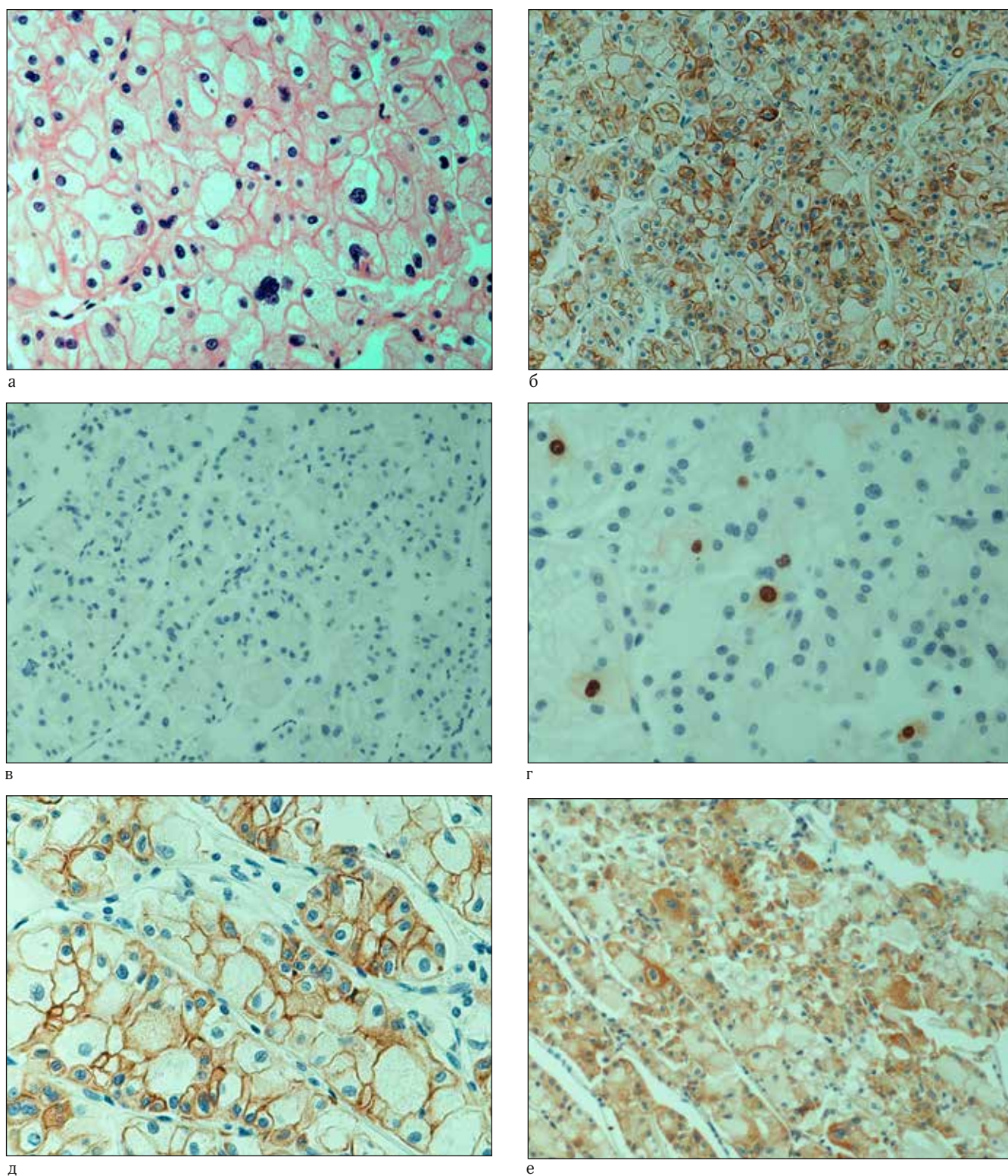


Рис. 6. Метастаз почечно-клеточного рака в печень. Клетки полигональной формы имеют формальное сходство с гепатобластами (а) гематоксилин+эозин, однако б) vimentin +, в) CK20-, г) Ki-67+, д) CAM 5.2+, е) CD10+

на очень важные и трудные в диагностическом плане вопросы: если это метастаз, то какова локализация первичной опухоли? Каков гистогенез метастатиче-

ской опухоли и степень клеточной дифференцировки, то есть какова степень злокачественности данного новообразования?

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Хазанов А. И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759–766.
A. I. Khazanov Hepatocellular carcinoma. Proc.: Gastroenterology and Hepatology. M., 2011; from. 759,766.
- Маев И. В., Дичева Д. Т., Жилиев Е. В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы Consilium Med. 2010; 8: 63 66.
Maiev I. V., Dichev D. T., Jiliaev E. V. and others. The difficulty of diagnosis of hepatocellular carcinoma Consilium Med. 2010; 8: 63 66.
- Пышкин С. А. Пирогова И. Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: алгоритм диагностики, возможности лечения. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 5: 17 23.
Pyshkin S. A. Pirogov I. Y. Hepatocellular carcinoma: diagnostic algorithm, treatment options. Wedge. prospects of gastroenterology, hepatology. 2010; 5: 17, 23.
- Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009; т. 19, № 1: 4.15.
Ivashkin V. T., M. A. Morozova, M. V. Maevskaya et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma. Ros. Journal gastroenterol gepatol to loproktol. 2009; t 19, № 1.: April 15.
- Шапошников А. В., Простакова Н. А. Сравнительная частота различных факторов риска первичных злокачественных поражений печени. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; т. 14, № 3: 60 65.
Shaposhnikov A. V., Prost N. A. Comparatively frequency of various risk factors governmental primary malignant liver lesions. Ros. Journal gastroenterology gepatolgy koloproktology. 2004; t 14, № 3.: 60 65.
- Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., Стукова Н. Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: взгляд врача общей практики. Consilium Med. 2011; 1: 38 45.
Kucherjavj Y. A., Hovhannisyan T. S., Stukova N. Y. Hepatocellular carcinoma: a view of a general practitioner. Consilium Med. in 2011; 1: 38 45.
- Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм. Заболевания печени и желчевыводительной системы. М., 2009; с. 167–170.
Gerok W. Blum H. E. Diseases of the liver and bile excretory system. M., 2009; from. 167,170.
- Комаров Ф. И., Гребенев А. Л. Руководство по гастроэнтерологии. М., 1992; т. 2.
Komarov F.I., Grebenev A.L. Manual of Gastroenterology. M., 1992; V.2.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 2002.
Sherlock S., Dooley J. Of the liver and biliary tract diseases. Moscow, 2002.
- МакНелли П. Р. Секреты гастроэнтерологии. М., 2005.
McNally P.R. Secrets of Gastroenterology. Moscow, 2005.
- Llovet J. M., Fuster J., Bruik J. The Barcelona Approach: diagnosis, staging, and treatment of hepato cellular carcinoma. Liver Transplant. 2004; 10: 115 120.
- Van Nieuwkerk C. M., Rauws E. A., Tytgat G. N. et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. New Tijdschr Geneesk. 1996; 140(17): 922 6.
- Калинин А. В., Логинов А. Ф., Хазанов А. И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М., 2011.
Kalinin A. V., Loginov A. F., Hazanov A. I. Gastrojenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie. M., 2011.
- Мухин Н. А. Практическая гепатология. М., 2004.
Muhin N. A. Prakticheskaja gepatologija. M., 2004.
- Sherlock Sh. Diseases of the Liver and Biliary System. Oxford, 1975.
- Biselli M., Gramezi A., Cursaro C. et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy (TACE) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): a comparative study using a matched untreat ment cohort. Abstracts 37th Annual Meeting EASL. 2002. April 18 21. Madrid. Abstr. 761.
- Livraghi T., Bolondi L., Lazzaroni S. et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. Cancer, 1992; 69: 925 9.

18. Малиновская Ю. О., Лопаткина Т. Н.,
Одинцов А. В. Современные методы лечения
гепатоцеллюлярной карциномы у больного вирусным
{HBV} циррозом печени. Клин Гепатол. 2010; 4: 41 43.

Malinovskaja Ju. O., Lopatkina T. N., Odincov A. V.
Sovremennye metody lechenija gepatocelljularnoj karcinomy
u bol'nogo virusnym {HBV} cirrozom pecheni. Klin Gepatol.
2010; 4: 41 43.
19. Fattovich G., Bortolotti E., Donato F. Natural history of chronic
hepatitis B: special emphasis on dis ease progression and
prognostic factors. J Hepatol. 2008; 48: 335 52.
20. Raza S. A., Clifford G. M., Franceschi S. World wide variation
in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C
viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review.
British J Cancer. 2007; 96: 1127 34.
21. Chen C. J., Yang H., Su J. et al. Risk of hepato cellular
carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B
virus DNA level. JAMA. 2006; 295: 65 73.
22. Iloeje U., Yang H., Su J. et al. Viral load is a strong predictor
of hepatocellular carcinoma risk in people chron ically
infected with hepatitis B virus and normal serum alanine
aminotransferase level. J Hepatol. 2005; 42: 179.
23. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. Liver transplantation
for the treatment of small hepatocellu lar carcinomas in
patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996; 14: 728 95.
24. O' Grady J. G., Poisson R. J., Rolles K. et al. Liver
transplantation for malignant disease: results in 93
consecutive patients. Ann Surg. 1988; 207: 373 9.
25. Ivatsuki S., Starzl T. E., Sheahan D. C. et al. Hepatic resection
versus transplantation. 1991; 214: 221 9.
26. Bismuth H., Chiche L., Adam R. et al. Liver resec tion versus
transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic
patients. Ann Surg. 1993; 218: 145 51.

Рецептор эпидермального фактора роста как мишень молекулярно-направленной терапии у непредлеченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Epidermal growth factor receptor as target of molecular-targeted therapy in patients with primary non-small cell lung cancer

Цитирование: SAKAEVA D. D., GORDIEV M. G. Epidermal growth factor receptor as target of molecular-targeted therapy in patients with primary non-small cell lung cancer. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – один из наиболее важных и наиболее изученных сигнальных путей, регулирующий рост, выживаемость, пролиферативную активность и дифференцировку клеток у млекопитающих [1]. В тоже время EGFR и семейство белков – эпидермальных факторов роста, играют центральную роль в патогенезе и прогрессии различных видов опухолей [2]. В 80-х годах прошлого века была выдвинута гипотеза о том, что данный сигнальный путь может стать мишенью для лекарственной терапии [1]. В настоящее время существует 3 поколения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) EGFR. Препараты данного класса активно используются в клинической практике для лечения больных распространенным НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Исследования этих препаратов продолжаются. В данном обзоре освещены возможности использования ИТК в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ, а также в адъювантном режиме.

Abstract

Epidermal Growth factor receptor (EGFR) is one of the most significant and studied signaling pathway, regulating growth, survival, proliferation and differentiation of mammalian cells. At the same time EGFR and its protein family play a central role in pathogenesis and progression of different type of tumors. In the 80-s, it was proposed that this signaling pathway could be the target for the therapy. Today there are 3 generations of tyrosine kinase inhibitors (TKIs). This drug class is actively used in clinical practice for therapy of patients with EGFR mutation positive advanced non small cell lung cancer (NSCLC). Investigation of TKIs is continuing. In this review, the options of TKI use in the adjuvant setting and the 1st line treatment of advanced NSCLC are highlighted.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

EGFR мутация, ИТК, НМРЛ

KEY WORDS

EGFR mutation, TKIs, NSCLC

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., профессор, заместитель главного врача ГБУЗ РКОД МЗ РБ г. Уфа, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Гордиев Марат Гордиевич – заведующий молекулярно-диагностической лабораторией ГБУЗ РКОД МЗ РТ г. Казань, e-mail: marat7925@gmail.com

CONTACT INFORMATION

Sakaeva Dina Damirovna – MD, RhD, DSc, professor, deputy chief doctor of SBHI Republican clinical oncology dispensary of MoH of Bashkortostan Republic in Ufa, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Gordiev Marat Gordievich – chief of molecular-diagnostic laboratory in SAHI, Republican clinical oncology dispensary of MoH of Tatarstan Republic, Kazan, e-mail: marat7925@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Мутации в гене EGFR

Мутации гена EGFR встречаются примерно в 10% случаев в популяции больных НМРЛ Северной Америки и Западной Европы и в 30–50% случаев в странах Восточной Азии [4]. В российской популяции мутации гена EGFR встречаются у 20% больных с аденокарциномой [5].

Активирующие мутации гена EGFR находятся в 4-х первых экзонах, кодирующих тирозинкиназный домен рецептора – 18–21. Эти мутации очень разнообразны и включают точечные мутации, делеции и инсерции [3]. Наиболее распространенными мутациями являются делеции в 19-й экзоне (45% случаев НМРЛ) и мутация L858R в 21-й экзоне (40–45% случаев НМРЛ). Замены нуклеотидов в 18-й экзоне (например, G719C или G719S) и инсерции в 20-й экзоне встречаются с одинаковой частотой – 5%. В различных участках гена могут также встречаться редкие точечные мутации [4].

1-я линия терапии больных НМРЛ с мутацией гена EGFR

Применение ИТК EGFR в 1-й линии терапии больных НМРЛ с мутацией гена EGFR рекомендовано всеми ведущими онкологическими обществами (RUSSCO, ASCO, NCCN, ESMO) [6–9], в том числе для больных с тяжелым соматическим статусом [7]. Эффективность препаратов данного класса была доказана в международных многоцентровых рандомизированных исследованиях, в которых ИТК сравнивались с химиотерапией (ХТ) у больных распространенным НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR. ИТК EGFR позволяют достичь выживаемости без прогрессирования (ВБП) более года, объективного ответа (ОО) у 70% больных и при этом существенно улучшить качество жизни больных НМРЛ [10–18] (Таблица 1).

В связи с вышесказанным важно проведение молекулярно-генетического теста до начала лечения пациента. Однако в рутинной практике достаточно часто результаты тестирования врач получает уже после начала химиотера-

Таблица 1. Эффективность ИТК EGFR в крупных рандомизированных исследованиях 3 фазы

Название исследования	Тип исследования	Популяция	EGFRm+ (N)	Объективный ответ(%)	Медиана ВБП (мес)		
					Все EGFRm	Основные EGFR мутации*	ОО (мес)
IPASS [10] (гефитиниб, Иресса®, AstraZeneca UK Ltd. Великобритания)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Восточно-азиатская	261	71.2 vs. 47.3	9.5 vs. 6.3	Нет данных	21.6 vs. 21.9
First-SIGNAL [11] (гефитиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Корейская	42	84.6 vs. 37.5	8.0 vs. 6.3	Нет данных	27.2 vs. 25.6
NEJ 002 [12] (гефитиниб)	Проспективный отбор	Японская	228	73.7 vs. 30.7	10.8 vs. 5.4	Нет данных	30.5 vs. 23.6
WJTOG 3405 [13] (гефитиниб)	Проспективный отбор	Японская	172	62.1 vs. 32.2	Нет данных	9.2 vs. 6.3	30.9 vs. не достигнута
OPTIMAL [14] (эрлотиниб, Тарцева®, Хоффманн-Ля Рош Лтд. Швейцария)	Проспективный отбор	Китайская	154	83.0 vs. 36.0	Нет данных	13.1 vs. 4.6	22.6 vs. 28.8
EURTAC [15] (эрлотиниб)	Проспективный отбор	Европейская	173	58.0 vs. 15.0	Нет данных	9.7 vs. 5.2	19.3 vs. 19.5
TORCH [16] (эрлотиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Европейская	39	42.1 vs. 25.0	Нет данных	9.7 vs. 6.9	18.1 vs. 32.5
LUX–Lung 3 [17] (афатиниб, Гиотриф®, Boehringer Ingelheim Pharma. Германия)	Проспективный отбор	Азиатская и европейская	345	56.0 vs. 23.0	11.1 vs. 6.9	13.6 vs. 6.9	Не достигнута
LUX–Lung 6 [18] (афатиниб)	Проспективный отбор	Азиатская	364	66.9 vs. 23.0	11.0 vs. 5.6	11.0 vs. 5.6	22.1 vs. 22.2

пии. В таком случае, если статус мутации положительный, можно прервать химиотерапию и назначить ИТК EGFR или закончить лечение и назначить ИТК EGFR, не дожидаясь прогрессирования [9].

Совместное применение ИТК и химиотерапии в различных режимах

В последнее время широкое распространение получили работы, изучающие совместное использование цитостатиков и ИТК EGFR в различных режимах в 1-й линии терапии [19]. В основе этих работ лежит гипотеза, что комбинация ХТ и ИТК может снизить риск возникновения приобретенной резистентности и продлить выживаемость по сравнению с монотерапией ИТК у больных распространенным НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR.

Исследуются следующие режимы совместного применения ИТК и цитостатической терапии:

1. одновременное назначение
2. последовательное назначение:
 - сначала ИТК, затем химиотерапия
 - сначала химиотерапия, затем ИТК

Одним из первых крупных исследований было исследование III фазы FASTACT-2 [20]. В него включались непредлеченные больные НМРЛ IIIB/IV стадии, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы: химиотерапия (6 циклов, гемцитабин (1250 мг/м², дни 1 и 8, внутривенно) с платиной (карбоплатин AUC5 или цисплатин 75 мг/м², день 1) и эрлотиниб (150 мг/день, дни 15–28) или химиотерапия и плацебо каждые 4 недели. Всего был включен 451 пациент. Медиана ВВП в группе ХТ и эрлотиниба составила 7,6 месяцев (95% ДИ 7,2–8,3), а в группе, получившей только химиотерапию – 6 месяцев (95% ДИ 5,6–7,1, ОР 0,57 [0,47–0,69]; $p < 0,0001$). Медианы общей выживаемости (ОВ) составили 18,3 месяца (95% ДИ 16,3–20,8) и 15,2 месяца (95% ДИ 12,7–17,5) соответственно (ОР 0,79 (95% ДИ 0,64–0,99); $p = 0,0420$). Более значимые различия выявлены в подгруппе больных с мутацией гена EGFR ($n = 49$ в группе ХТ+ИТК, $n = 48$ в группе ХТ+плацебо): медиана ВВП в группе ХТ+ИТК 16,8 месяцев (95% ДИ 12,9–20,4) в сравнении с 6,9 месяцами в группе ХТ+плацебо (95% ДИ 5,3–7,6), ОР 0,25 (95% ДИ 0,16–0,39); $p < 0,0001$; медианы ОВ 31,4 месяца (95% ДИ 22,2–верхний предел не определен) и 20,6 месяцев (95% ДИ 14,2–26,9) соответственно, ОР 0,48 (95% ДИ 0,27–0,84); $p = 0,0092$. В предложенном в данном исследовании режиме лечение начиналось с химиотерапии. Авторы предполагают, что в виду гетерогенности опухоли химиотерапия позволит убрать опухолевые клоны без мутации гена EGFR, а эрлотиниб, блокируя клетки в G1 фазе, усилит фазозависимую активность цитостатической терапии.

В исследовании II фазы Shintaro Kanda и соавт. (Япония) [21] исследовалось совместное применение ИТК и хи-

миотерапии в альтернирующем режиме, причем последовательность терапии была обратной: больные сначала получали ИТК, а затем ХТ. В данное исследование включались больные с наличием активирующей мутации в гене EGFR. Однако данное исследование было односторонним. Гефитиниб назначался с 1 по 56 день в зарегистрированной дозе (250 мг/сут), и после 2-недельного перерыва пациенты получали 3 цикла цисплатина (80 мг/м²) и доцетаксела (60 мг/м²) на 71-й, 92-й и 113-й день. С 134-го дня пациенты вновь получали гефитиниб до прогрессирования. Одно-, двух- и трехгодичная выживаемость без прогрессирования была соответственно 59,4%, 37,5% и 33,8%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19,2 мес. Выживаемость 1-, 2-, и 3-годичная составила соответственно 90%, 82,9% и 62,4%. Медиана выживаемости на момент анализа не была достигнута.

Конкурентный (С) и последовательный альтернирующий режим (S) применения гефитиниба с химиотерапией у больных НМРЛ с наличием мутации гена EGFR сравнивались в рандомизированном исследовании II фазы NEJ005 [22]. В группе С ранее не леченные пациенты получали гефитиниб 250 мг/сут ежедневно и химиотерапию – пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день и карбоплатин AUC6 в 1-й день каждые 3 недели. Пациенты получили 6 циклов химиотерапии с последующим продолженным приемом гефитиниба 250 мг/сут ежедневно и поддерживающую терапию пеметрекседом. В группе S пациенты сначала принимали гефитиниб 250 мг/сут ежедневно с 1 по 28-й день, затем химиотерапию по схеме пеметрексед 500 мг/м² и карбоплатин AUC6 в 29 и 51-й день до 3 циклов, затем гефитиниб 250 мг/сут и пеметрексед в поддерживающем режиме.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе С составила 18,3 мес, в группе S – 15,3 мес ($p = 0,2$). Медиана общей выживаемости в группе С – 41,9 мес, в группе S – 30,7 мес ($p = 0,042$). Частота объективных ответов в обеих группах была схожей (87,8% и 84,6% соответственно). Конкурентный режим применения гефитиниба с химиотерапией может обеспечивать преимущество по показателю ОВ. Данный режим был выбран для сравнения с монотерапией гефитинибом в исследовании III фазы NEJ009 (UMIN000006340) [23].

В конце 2015 опубликованы результаты исследования Ying Cheng и соавт. Оно интересно тем, что группой сравнения является не химиотерапия, а ИТК. Кроме того, в качестве химиотерапевтического агента используется только пеметрексед в монорежиме. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в 2 группы: группа гефитиниба и пеметрекседа (Г+П) получала конкурентно гефитиниб 250 мг/день и перетрексед 500 мг/м² каждые 3 недели, и группа монотерапии гефитинибом 250 мг/день (Г). Группа совместного применения гефитиниба и пеметрекседа

показала статистически значимое преимущество по показателю выживаемости без прогрессирования: медиана ВБП в группе Г+П составила 15,8 месяцев и 10,9 месяцев в группе монотерапии гефитинибом (ОР=0,68; 95% ДИ 0,48, 0,96; 1-стороннее $p=0,014$; 2-стороннее $p=0,029$). Данные по ОВ на момент публикации были незрелыми [24]. На практике может возникнуть ряд проблем: усложняется маршрутизация пациента и лекарственное обеспечение, но этот подход помогает существенно увеличить период без прогрессирования в рамках 1-й линии терапии.

ИТК у больных на ранних стадиях

Мутации гена EGFR являются предикторами ответа на терапию ИТК у больных распространенным НМРЛ, однако их клиническая значимость у больных с I–III стадией после хирургического лечения остается неясной.

D'Angelo SP и соавторы из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США) провели ретроспективно анализ результатов молекулярно-генетического тестирования операционного материала 1118 больных аденокарциномой легкого I–III стадии за 8 лет [25]. Также авторы оценили выживаемость этих пациентов. Анализ показал, что пациенты, получавшие адъювантную терапию ИТК 1-го поколения при наличии мутации гена EGFR, имеют преимущество в выживаемости. Всего больных с мутацией было 222, что составило 20% от общей популяции. Эта цифра соответствует данным, полученным у больных с распространенными стадиями [5]. У этой группы риск смерти был ниже по сравнению с больными с отрицательным EGFR статусом (ОР 0,51 (95% ДИ: 0,34–0,76, $p < 0,001$)). 3-летняя выживаемость у больных с мутацией гена EGFR составила 87%, медиана ОВ – 83 месяца (95% ДИ 79 – верхний предел не достигнут).

Одним из основных проспективных исследований, проведенных к настоящему моменту, является исследование RADIANT, начатое в 2006 году [26]. Это международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эрлотиниба в адъювантном режиме у больных НМРЛ IB–IIIA стадии. Пациенты были рандомизированы в группу эрлотиниба 150 мг 1 раз в день или плацебо в соотношении 2:1, лечение продолжалось в течение 2 лет. Основной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость (БРВ). Наличие мутации гена EGFR не было критерием включения в исследование, отбирались больные с амплификацией гена EGFR. Это связано с тем, что в то время, когда исследование планировалось, не было однозначного понимания – что именно является драйвером роста опухоли: гиперэкспрессия белка рецептора, число копий его гена или наличие мутаций. Статус мутации гена EGFR определялся уже в рамках анализа биомаркеров. У больных с положительным статусом также оценивалась безрецидивная и общая выживаемость.

Безусловно такой дизайн сказался на полученных результатах. Не было получено различий между эрлотинибом и плацебо в общей группе: безрецидивная выживаемость 50,5 месяцев в группе эрлотиниба, 48,2 месяца в группе плацебо (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10; $p=0,324$). Медиана БРВ составила 46,4 месяца на эрлотинибе и 28,5 месяцев на плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98; $p=0,039$). Рецидив заболевания произошел у 35 из 102 пациентов (34,3%) в группе эрлотиниба и у 31 пациента из 59 (52,5%) в группе плацебо. Частота рецидивов в головной мозг в группе эрлотиниба составила 37,1% в сравнении с 12,9% в группе плацебо. Данные по ОВ были незрелыми. Тем не менее эта работа позволила сделать ряд важных выводов: необходимо последующее изучение возможности использования адъювантной терапии ИТК у больных с мутацией гена EGFR ввиду хорошей переносимости и высокой эффективности ИТК в таргетной популяции по сравнению с ХТ, применение ИТК в адъювантном режиме возможно отложило системный рецидив заболевания, но увеличило вероятность рецидива в ЦНС.

Благодаря появлению ИТК 3-го поколения и накоплению наших научных знаний о биологической природе опухоли появилась возможность вернуться к этой проблеме. В исследовании ADAURA [27], необратимый высокоселективный ИТК 3-го поколения – осимертиниб (AZD9291, Тагриссо®, AstraZeneca UK Ltd. Великобритания) сравнивается с плацебо у больных НМРЛ IB–IIIA стадии с наличием мутации гена EGFR после полной резекции опухоли с/без адъювантной химиотерапии. Осимертиниб обладает рядом преимуществ по сравнению с ИТК 1-го поколения, в частности он меньше влияет на рецепторы дикого типа, обеспечивая более благоприятный профиль безопасности [28], что может увеличить комплаенс у больных на ранних стадиях, согласно доклиническим данным резистентность к препарату развивается позже по сравнению с другими ИТК [29], что может увеличить безрецидивный период, а также у осимертиниба выше проницаемость через ГЭБ. Результаты этого исследования ожидаются в 2021 году [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации гена EGFR являются основным пусковым механизмом злокачественности для НМРЛ. Их наличие для клиницистов означает, что у опухоли есть молекулярный маркер эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ, на который можно воздействовать в различных клинических ситуациях. В настоящее время продолжается изучение влияния таргетной терапии на редкие мутации, а также возможность выявления и преодоления механизмов приобретенной резистентности к ИТК 1-го поколения, которая неизбежно развивается на фоне терапии. Воз-

можно стратегии комбинирования ИТК EGFR с другими классами препаратов (цитостатики, таргетные препараты, влияющие на другие мишени, ингибиторы контрольных точек) позволят увеличить время до наступления резистентности и улучшить прогноз по общей выживаемости для пациентов. Применение молекулярно-направленной терапии на ранних стадиях НМРЛ требует дальнейшего изучения, а возможность использовать терапию ИТК у боль-

ных с распространенным НМРЛ с наличием активирующих мутаций EGFR позволяет рассматривать заболевание как хроническое и увеличить прогноз выживаемости с 10–12 месяцев до 3-х лет с лучшим качеством жизни. Поэтому проведение молекулярно-генетического тестирования до начала терапии является краеугольным камнем в выборе алгоритма лечения пациентов с распространенным НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. D.S. Salomon, R. Brandt, F. Ciardiello, N. Normanno «Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies», *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 19 (1995), pp. 183–232.
2. Oda K., Matsuoka Y., Funahashi A., Kitano H. (2005). «A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling». *Mol. Syst. Biol.* 1 (1): 2005.0010.
3. Gazdar A. F. et al. «Inhibition of EGFR Signaling: All Mutations Are Not Created Equal Trends» *Mol Med* 2004; 10: 481–486.
4. Sharma S. et al. «Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer». *Nat Rev Cancer* 2007; 7:169–81.
5. В.М. Моисеенко, С.А. Проценко, И.И. Семенов. Современная Онкология № 1, том 12, 2010, 60–66.

V. M. Moiseenko, S. A. Protsenko, I. I. Semenov, *Sovremennaya Onkologiya* №1, vol 12, 2010, 60–66.
6. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей. Портал Российского общества клинической онкологии rosoncoweb.ru [Электронный ресурс], 06.06.16, URL: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/01.pdf>

Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu zlokachestvennyh opukholei. Portal Rossiiskogo obshchestva klinicheskoy onkologii rosoncoweb.ru. [Electronic resource], 06.06.16, URL: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/01.pdf>
7. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruyscher, K. M. Kerr and S. Peters, «Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii27–iii39.
8. Masters et al. «Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update». *JCO* August 31, 2015, 1–30.
9. NCCN Guidelines. Портал национальной всеобщей онкологической сети nccn.org. [Электронный ресурс], 06.06.16, URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

NCCN Guidelines. Portal nacional'noj vseobshhej onkologicheskoy seti nccn.org. [Elektronnyj resurs], 06.06.16, URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
10. Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Sumitra Thongprasert, Chih-Hsin Yang, Da-Tong Chu, Nagahiro Saijo, et al. «Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma», *N Engl J Med* 2009; 361:947–957.
11. Han J. Y., Park K., Kim S. W. et al. First-signal: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1122–8.
12. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 362:2380–8.
13. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WTJOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11:121–8.
14. Zhou C., Wu Y. L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12:735–42.
15. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:239–46.
16. Cesare Gridelli, Fortunato Ciardiello, Ciro Gallo, Ronald Feld, Charles Butts et al. First-Line Erlotinib Followed

- by Second-Line CisplatinGemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial J Clinical Oncol. Vol 30 Num 24 2012:3002–3011.
17. Lecia V. Sequist, James Chih-Hsin Yang, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth O'Byrne et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol 2013; Vol 31 Num 27:3327–3334;
18. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX–Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 213–222.
19. Сервис Национального Института Здоровья США// Портал ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс], 20.10.15. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chemotherapy+and+TKI+NSCLC&Search=Search>

Servis Nacional'nogo Instituta Zdorov'ja SShA// Portal ClinicalTrials.gov [Jelektronnyj resurs], 20.10.15. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chemotherapy+and+TKI+NSCLC&Search=Search>
20. Wu Y. L., Lee J. S., Thongprasert S., Yu C. J., Zhang L., Ladrera G. et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2013 Jul; 14(8):777–86.
21. Kanda S. et al. Phase II study of gefitinib and inserted cisplatin plus docetaxel as a first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer haboring an epidermal growth factor receptor activating mutation. ASCO 2013, abs 8064 J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8064).
22. S. Sugawara, S. Oizumi, K. Minato et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902Ann Oncol (2015) 26 (5): 888–894.
23. O.Ishimoto, S. Oizumi, K. Minato et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. Annals of Oncology 25 (Supplement 4): iv426–iv470, 2014.
24. Ying Cheng, Haruyasu Murakami, Pan-Chyr Yang, Jianxing He, Kazuhiko Nakagawa et al. Randomized Trial of Gefitinib with and without Pemetrexed as First-Line Therapy in East-Asian Patients with Advanced NS NSCLC with EGFR Mutations. Journal of Thoracic Oncology, Vol 10, Sup 2, 2015, S206 (ORAL 17.02).
25. D'Angelo S.P. et al. Distinct Clinical Course of EGFR-Mutant Resected Lung Cancers J Thorac Oncol. 2012; 7: 1815–1822.
26. Karen Kelly, Nasser K. Altorki, Wilfried E. E. Eberhardt, Mary E. R. O'Brien et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. V. 33, Num. 34, 2015: 1–8
27. Сервис Национального Института Здоровья США// Портал ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс], 07.06.16. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=ADAURA&rank=1>

Servis Nacional'nogo Instituta Zdorov'ja SShA// Portal ClinicalTrials.gov [Jelektronnyj resurs], 07.06.16. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=ADAURA&rank=1>
28. Pasi A. Jänne, James Chih-Hsin Yang, Dong-Wan Kim, David Planchard, Yuichiro Ohe, Suresh S. et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2015; 372:1689–1699.
29. Catherine A. Eberlein, Daniel Stetson, Aleksandra A. Markovets, et al. Acquired Resistance to the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 Is Associated with Increased Dependence on RAS Signaling in Preclinical Models. Cancer Res; 75(12) June 15, 2015, 2489–2500.

Хирургическая техника катетеризации печеночной артерии при селективной внутриартериальной химиотерапии

Surgical technology catheterization hepatic arteri under selective intra-arterial chemotherapy

Цитирование: ISHCHENKO R. V., DZHANSYZ I. N., FESAK I. V. Surgical technology catheterization hepatic arteri under selective intra-arterial chemotherapy. *Malignant Tumours* 2016; 2: X–X.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–X–X

Резюме

Разработаны и внедрены в клиническую практику способы катетеризации печеночной артерии через правую желудочно-сальниковую артерию и (или) правую желудочную артерию, которые позволяют быстро и без риска кровотечения установить катетер при различных типах кровоснабжения печени для проведения селективной внутриартериальной химиотерапии. После катетеризации собственной печеночной артерии выводят культю артерии с катетером через сформированный тоннель в круглой связке печени в контрапертурный прокол в правом подреберье и оставляют в таком состоянии на весь срок лечения, либо устанавливают подкожный артериальный порт. Методика ангиостомии обеспечивает возможность транспорта противоопухолевых препаратов непосредственно к органу-мишени, а, с другой стороны, ограничивает препарированный артериальный сосуд от свободной брюшной полости. Селективная внутриартериальная химиотерапия по описанному методу проведена у 326 пациентов с метастазами в печень колоректального рака. В процессе или после лечения осложнения возникли у 17 больных, что составляет 5,2%. При определении степени токсичности реакций была использована шкала NCI – CTC (1999 г.). Предложенный метод лечения больных позволяет реализовать селективную внутриартериальную полихимиотерапию у больных с различными вариантами кровоснабжения печени. Целесообразно во всех случаях производить блочную лимфодиссекцию ворот печени с обнажением структур чревного ствола и холецистэктомией. Предложенная последовательность действий при выполнении селективной внутриартериальной полихимиотерапии позволяет одновременно учитывать анатомические варианты, а также избегать возможных ошибок и осложнений.

Abstract

Developed and introduced into clinical practice methods of hepatic artery catheterization through the right gastro-omental artery and (or) the right gastric artery, which let you quickly and without risk of bleeding catheter set for different types of blood supply to the liver for selective intraarterial chemotherapy. After catheterization of hepatic artery own output stump artery with a catheter through a tunnel formed in the round ligament of the liver in kontraperturny puncture in the right upper quadrant and left in this state for the whole period of treatment, or set subcutaneous arterial port. Method angiostomy allow transport of anticancer drugs directly to the target organ, and on the other hand delimit the prepared arterial vessel from the free abdominal cavity. Selective intra-arterial chemotherapy on the described method was performed in 326 patients with liver metastases from colorectal cancer. During or after treatment, complications occurred in 17 patients, accounting for 5.2%. In determining the extent of reactions NCI toxicity scale was used. The proposed method of treatment allows for selective intra-arterial combination chemotherapy in patients with different variants of the blood supply to the liver. It is advisable in all cases produce a block lymphadenectomy gate liver exposing the structures of the celiac trunk and cholecystectomy. The proposed sequence of actions in the performance of selective intra-arterial chemotherapy can simultaneously take into account the anatomical variations, as well as to avoid possible mistakes and complications.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастазы в печень, колоректальный рак, катетеризация печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия

KEY WORDS

metastasis to the liver, colorectal cancer, hepatic artery catheterization, intraarterial chemotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., заведующий 11 онкологическим отделением, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Джансыз Иван Николаевич – ординатор 11 онкологического отделения, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: dzhansyz1982@mail.ru

Фесак Игорь Васильевич – врач 11 онкологического отделения, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: igrfesak@rambler.ru

CONTACT INFORMATION

Ishchenko Roman Viktorovich – MD, PhD, DSc, head of the Oncology Department 11, Moscow Regional Oncological Center, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Dzhansyz Ivan Nikolaevich – physician 11 oncology department, the Moscow Regional Oncology Center, e-mail: dzhansyz1982@mail.ru

Fesak Igor Vasilevich – 11 physician oncology department, the Moscow Regional Oncology Center, e-mail: igrfesak@rambler.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Для проведения регионарной химиотерапии при локализации патологического процесса в печени используют введение лекарственных препаратов через собственную печеночную артерию, разбуживающую пупочную вену, воротную вену. Проведение регионарной химиотерапии через названные сосуды позволяет создать большую концентрацию противоопухолевых лекарственных препаратов в печени, чем при проведении системной химиотерапии [1, 3]. Большая концентрация противоопухолевых лекарственных препаратов в печени при проведении регионарной химиотерапии по сравнению с системной повышает повреждающий эффект химиопрепаратов на опухолевые клетки [2].

В литературе описан способ лечения метастатического поражения печени, направленный на образование временных высоких доз цитостатиков в органе, которые включают введение катетера в собственную печеночную артерию через желудочно-сальниковую артерию, путем выделения последней, перевязки проксимального конца и введение катетера через дистальный конец с дальнейшим проведением в собственную печеночную артерию, введения через катетер отдельных цитостатиков и их соединений фракциями или капельными длительными курсами. После катетеризации катетер выводится через контрапертурный прокол на коже (Гаспарян С. А. и соавт. [4, 5, 9, 10].

Недостатки этого способа лечения метастазов в печень состоят в том, что при извлечении катетера после окончания лечения, либо тромбоза последнего отсутствуют визуальные и пальаторные методы определения наличия кровотечения из катетеризируемого сосуда, а так как основные стволы этих артерий принадлежат к сосудам 3 и 4 уровня и стволы артерий могут быть расположены в конгломерате метастатически пораженных лимфатических узлов, то развившееся кровотечение может быть смертельно опасным.

К тому же после извлечения катетера при данном способе нередко образуются гематомы, при вторичном инфицировании которых возникает масса осложнений, результаты лечения которых остаются неудовлетворительными [7].

Малиновским Н. Н. и Северцевым А. Н. описан способ регионарной химиотерапии печени, при котором непосредственно катетеризируют собственную печеночную артерию с последующим введением в нее химиопрепаратов [6, 12, 13].

Недостатком описанного способа является его высокая травматичность и большая опасность развития кровотечения, так как сосудистая культя после извлечения катетера остается в свободной брюшной полости. Попытки эмболизации артерии перед извлечением катетера не всегда позволяют добиться ожидаемого результата вследствие реканализации сосуда [8, 11, 13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка хирургических доступов к печеночной артерии для интраоперационной катетеризации с последующей селективной внутриартериальной химиотерапией у пациентов с метастазами в печень.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Неоднократные попытки сопоставления классификации N. Michels (1955) с хирургическими этапами катетеризации печеночной артерии привели к необходимости обобщения и упрощения анатомических вариантов, что представлено в классификации Рис. 1: при катетеризации печеночной артерии принципиальное значение имеют 4 типа артериального кровоснабжения. Многочисленные анатомические варианты артериального кровоснабжения печени скорее представляют теоретический, нежели практический интерес.

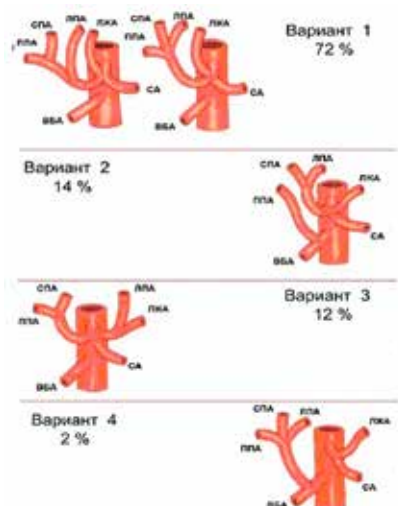
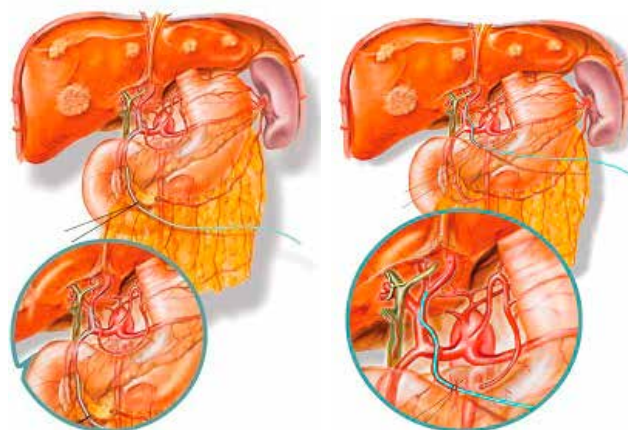


Рис. 1. Упрощенные типы артериального кровоснабжения (приведено из монографии проф. Гранова)



(а)

(б)

Рис. 2. Варианты катетеризации печеночной артерии через правую желудочно-сальниковую артерию (а) и правую желудочную (б) артерию

Согласно приведенной классификации, типичное отхождение правой, средней и левой печеночных артерий от общей печеночной артерии встречается практически в 72%. Этот наиболее простой вариант кровоснабжения печени позволяет выполнять катетеризацию через правую желудочно-сальниковую артерию – первый тип кровоснабжения. Разработан и внедрен в клиническую практику способ катетеризации печеночной артерии через правую желудочно-сальниковую артерию, который позволяет быстро и без риска кровотечения установить катетер при 1 типе кровоснабжения печени.

Длина препарированной части сосуда составляет в среднем от 5 до 7 см. После катетеризации собственной печеночной артерии выводят культю артерии с катетером через сформированный тоннель в круглой связке печени в контрапертурный прокол в правом подреберье и оставляют в таком состоянии на весь срок лечения, либо устанавливают подкожный артериальный порт.

Таким образом, с одной стороны обеспечивают возможность транспорта противоопухолевых препаратов непосредственно к органу-мишени, а с другой стороны ограничивают препарированный артериальный сосуд от свободной брюшной полости.

Следует обратить внимание на необходимость перевязки правой желудочной артерии при катетеризации правой желудочно-сальниковой артерии с целью уменьшения негативного влияния химиопрепаратов на слизистую желудка. Обязательным приемом, позволяющим четко идентифицировать катетерируемые сосуды, является воротная лимфодиссекция. Считают обязательным выполнение

холецистэктомии при проведении внутриаrтериальной полихимиотерапии в бассейне печеночных артерий.

Разработан способ катетеризации печеночной артерии через правую желудочную артерию. Данный хирургический прием используют при 2 и 3 типах артериального кровоснабжения печени по разработанной классификации. Вторым и третьим вариантами артериального кровоснабжения печени предусматривают необходимость раздельной катетеризации правой и левой долей печени с установкой двух катетеров. Вторым по частоте вариант артериального кровоснабжения печени – это отхождение правой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии (частота около 14%). При данном анатомическом варианте имеется 2 артериальных источника кровоснабжения, поэтому катетеризацию артериальных сосудов правой доли производят через правую желудочно-сальниковую артерию, а артериальный доступ к левой доле осуществляют через правую желудочную артерию.

Для третьего варианта типичным является отхождение правой и средней печеночных артерий от общей печеночной артерии, при этом левая доля получает артериальное кровоснабжение от левой желудочной артерии (частота 12%). При третьем типе кровоснабжения выполняется катетеризация правой печеночной артерии через правую желудочно-сальниковую артерию, левой печеночной артерии через правую желудочную артерию либо через ветви левой желудочной артерии.

Четвертый тип артериального кровоснабжения встречается достаточно редко (частота до 2%). Он характеризуется отхождением общей печеночной артерии от верхней брыжеечной. В этом случае возможна катетеризация через

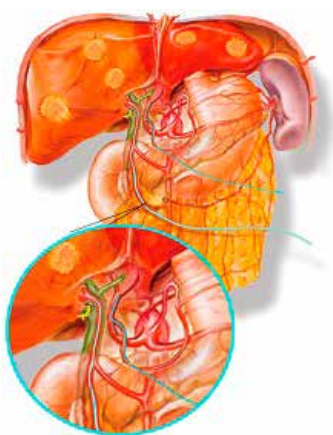


Рис. 3. Вариант раздельной катетеризации правой и левой долей печени с установкой двух катетеров

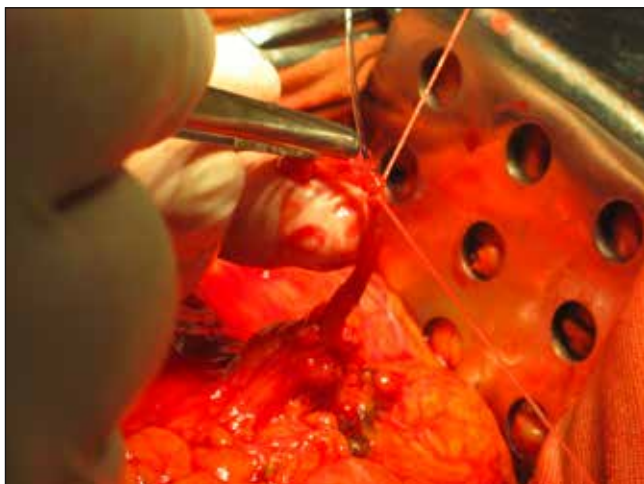


Фото 1. Расположение катетера в собственной печеночной артерии контролируют пальпаторно. Как правило длина катетера составляет 12–14 см



Фото 2. Выведение катетера на переднюю брюшную стенку через круглую связку печени обеспечивает возможность удаления катетера в последующем (после завершения химиотерапии) без повторной операции

правую желудочно-сальниковую артерию с установкой одного катетера.

Проводят катетер из правой желудочно-сальниковой артерии через желудочно-двенадцатиперстную артерию в собственную печеночную артерию.

Конец мобилизованной правой желудочно-сальниковой артерии с введенным в нее катетером с помощью подтягивания за длинные концы лигатур и фиксации последних в коже выводят на переднюю брюшную стенку через сформированный тоннель в контрапертурный прокол.

Во всех случаях катетеризации сосудов интраоперационно производился хроматоскопический контроль правильности установки катетера, для чего в установленный и фиксированный катетер медленно вводился 1% раствор метиленовой сини, при этом в качестве растворителя применялся раствор глюкозы 5%. Как правило, через 10–15 секунд наступает окрашивание зоны, кровоснабжаемой катетеризованным сосудом. При необходимости установка катетера корректируется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Селективная внутриартериальная химиотерапия по описанному методу проведена у 326 пациентов с метастазами в печень колоректального рака. В процессе или после лечения осложнения возникли у 17 больных, что составляет 5,2%. При определении степени токсичности реакций была использована шкала NCI – CTC (1999 г.).

Токсические реакции 1 степени были выявлены у 5 (5,8%) больных, 2 степени – у 7 (8,12%) больных, 3 степени – у 4 (4,64%) больных, а 4 степени – у 1 (1,16%) больного, соответственно.

Наибольшее количество осложнений (8–47%) было связано с общетоксическим действием химиопрепаратов. У 6 больных (35,3%) возникли осложнения, связанные с пребыванием катетера в сосуде, причем у половины отмечался тромбоз катетера в раннем послеоперационном периоде. Артериит, стойкий ангиоспазм, пролежень сосуда, местные реакции в виде дерматита отмечены в единичных наблюдениях. В связи с некорректной установкой внутриартериального катетера в единичном случае нами был зафиксирован ожог мягких тканей по ходу поясничных артерий, что по данным литературы является редким наблюдением.

В качестве клинического примера эффективности активной хирургической тактики приводим результаты компьютерной томографии пациента К. Функциональные пробы (класс В по Чайлд-Пью как следствие кардиогенного цирроза печени) не позволили выполнить правостороннюю гемигепатэктомию, вследствие чего была произведена катетеризация печеночной артерии с одномоментной криодеструкцией метастатического узла 6–7 сегментов правой доли печени.

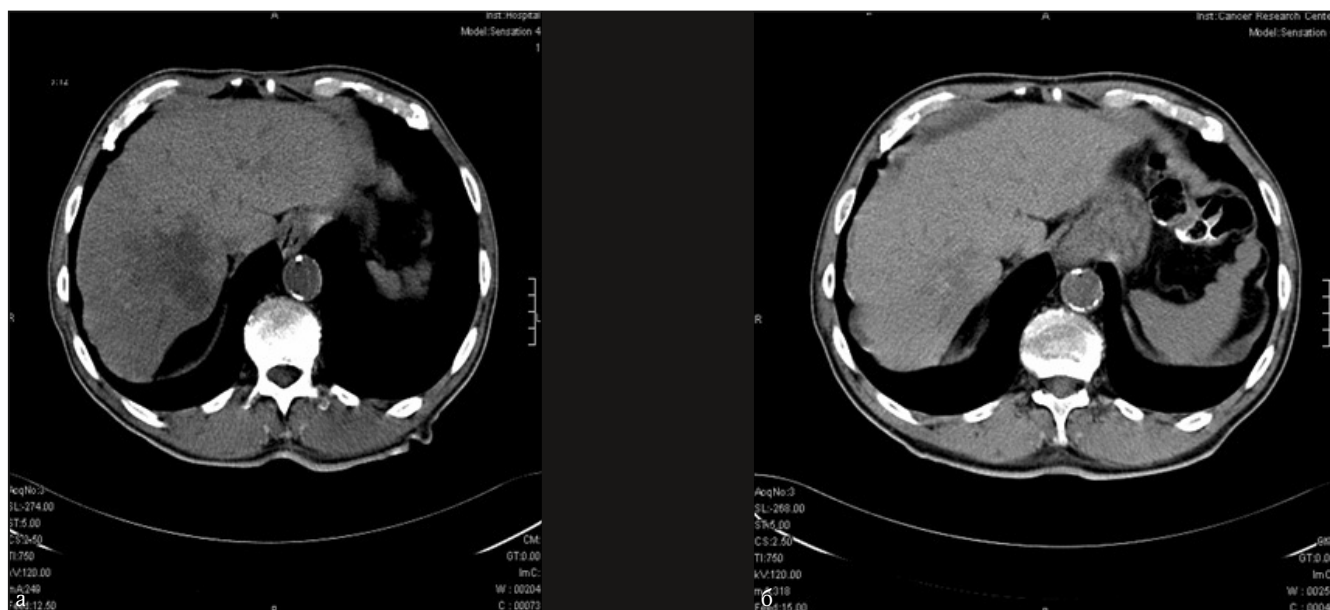


Рис. 4. Аксиальные компьютерные томограммы больного К. 64 лет. Метастаз рака поперечной ободочной кишки: а – метастаз в 7-сегменте печени до лечения, б – снимок спустя 6 недель после 3 курсов внутриартериальной ПХТ и криодеструкции. Уровень РЭА уменьшился до 20,1 нг/мл

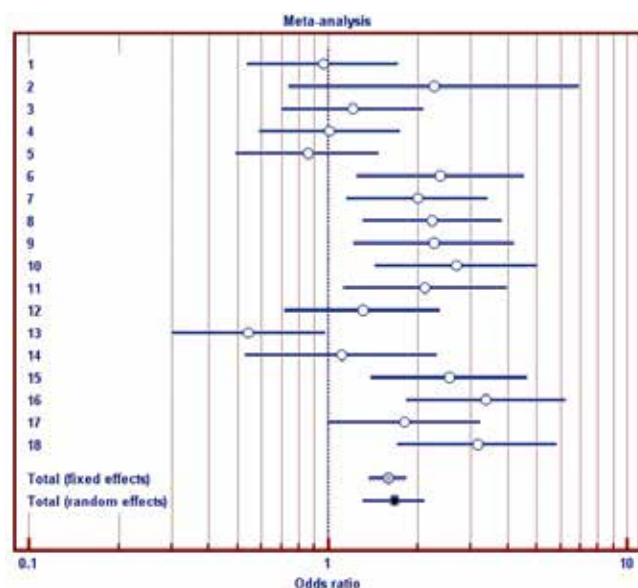


Рис. 5. Форест-диаграмма сравнения пятилетней выживаемости по литературным данным с собственными результатами: белыми кругами отмечены результаты сопоставления для литературного источника, серым кругом – обобщенный результат в модели фиксированных эффектов, черным кругом – обобщенный результат в модели случайных эффектов (приведено значение ШВ и 95% ДИ)

При проведении сравнения обобщенных отдаленных результатов рассчитывался показатель ШВ = (Шансы пережить 5 лет, полученные в нашем исследовании/Шансы пережить 5 лет, полученные в литературном источнике) для каждого литературного источника. Значение ШВ > 1 указывает на

преимущества предложенной методики, ШВ < 1 – преимущества методики литературного источника. Для обобщения результатов (Total Effect) проводился анализ гомогенности результатов, полученных в литературных источниках: при гомогенности для обобщения использовалась модель фиксированного эффекта, при гетерогенности – модель случайного эффекта. На рис. 5 приведена форест-диаграмма ШВ. При проверке гомогенности результатов, приведенных в литературных источниках, нулевая гипотеза отбрасывается ($p < 0,001$), для проведения оценки используется результат, полученный в модели случайного эффекта. Установлено, что пятилетняя выживаемость больных, подвергнутых селективной внутриартериальной полихимиотерапии, статистически значимо выше результатов, приведенных в литературных источниках ($p < 0,05$), обобщенное значение ШВ = 1,7 (95% ДИ 1,3–2,1).

ВЫВОДЫ

Предложенный метод лечения больных позволяет реализовать селективную внутриартериальную полихимиотерапию у больных с различными вариантами кровоснабжения печени. Целесообразно во всех случаях производить блочную лимфодиссекцию ворот печени с обнажением структур чревного ствола и холецистэктомией.

Предложенная последовательность действий при выполнении селективной внутриартериальной полихимиотерапии позволяет одновременно учитывать анатомические варианты, а также избегать возможных ошибок и осложнений.

СЛОВА БЛАГОДАРНОСТИ

Автор считает своим долгом выразить слова благодарности Академику АМНУ профессору Бондарю Г.В. и про-

фессору Седакову И.Е. за ценные замечания в процессе осуществления научной и практической части работы и всестороннюю поддержку.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Гранов А. М., Таразов П. Г., Гранов Д. А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени // Анн. хир. гепатол. – 2002. – № 2. – С. 9–17.

Granov A.M. Tarazov P.G., Gran D.A. et al. Current trends in the combined surgical treatment of primary and metastatic liver cancer // Ann. hir. gepatol. – 2002. – № 2. – S. 9-17.
2. Вашакмадзе Л. А. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени / Л. А. Вашакмадзе, В. М. Хомяков // Рос. онкол. журнал, 2004. – № 5. – С. 42–50.

Vashakmadze L.A. Current approaches to the treatment of colorectal cancer metastases in the liver / L.A. Vashakmadze, V.M. Homyakov // Ros. Oncol. magazine, 2004. – №5. – S.42-50.
3. Воробьев Г. И. Лечение метастазов колоректальной этиологии (с обзором современной литературы) / Г. И. Воробьев, З. С. Завенян, П. В. Царьков и др. // Анналы хирургической гепатологии, 2004. – Т. 9. – № 1. – С. 95–103.

G. I. Vorobiev Treatment of metastatic colorectal etiology (modern literature review) / G. I. Vorobiev, Z. S. Zavenyan, P. V. Tsar'kov et al. // Annals of Hepatology hirurgicheskoy, 2004. – Т.9. – № 1. – S.95–103.
4. Долгушин Б. И. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Б. И. Долгушин, Ю. И. Патютко, В. Н. Шолохов, В. Ю. Косырев; под ред. М. И. Давыдова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 187 с.

Dolgushin B. I. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors / B. I. Dolgushin, Y. I. Patyutko, V. N. Sholokhov, V. Y. Kosirev; ed. M. I. Davydova – M.: Practical Medicine, 2007. – 187 p.
5. Каганов О. И. Результаты паллиативных операций при лечении колоректального рака с применением метода радиочастотной абляции / О.И. Каганов, С. В. Козлов // Креативная хирургия и онкология, 2011. – № 1. – С. 53–57.

Kaganov O.I. The results of palliative surgery in the treatment of colorectal cancer with the use of radiofrequency ablation technique / O.I. Kaganov, S.V. Kozlov // Creative Surgery and Oncology, 2011. – № 1. – S.53–57.
6. Патютко Ю. И. – «Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень» / Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Котельников А. Г., Поляков А. Н. // Хирургия. Журнал им. Н. Н. Пирогова, Москва, 2008, № 7, стр. 20–23.

Patyutko Y.I. – “Combined treatment of patients with metastatic colorectal cancer to the liver” / Patyutko Y.I., Sagaidak I.V., Kotel'nikov A.G., Polyakov A.N. // Surgery. Journal of them. N.N. Pirogova, Moscow, 2008, № 7, p. 20–23.
7. Патютко Ю. И. – «Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени: роль трисегментэктомии» / Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Иванов А. А., Поляков А. Н., Пономаренко А. А., Баталова М. В. // Профилактика и лечение злокачественных новообразований в современных условиях. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 3–4 июля 2007 г., Барнаул, стр.66.

Patyutko Y.I. – “Surgical treatment of malignant liver tumors: role trisegmentektomii” / Patyutko Y.I., Sagaidak I.V., Ivanov A.A., Polyakov A.N., Ponomarenko A.A., M Batalov A.T. // Prevention and treatment of malignant neoplasms in the modern world. Materials of All-Russian scientific-practical conference with international participation. July 3–4, 2007, Barnaul, p.66.
8. Патютко Ю. И. – «Адьювантная химиотерапия в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени» // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии. Москва, 2008, стр. 122.

Patyutko YI – “Adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in the liver” // First International Conference on thoraco-abdominal surgery. Moscow, 2008. 122 p.
9. Сагайдак И. В. – «Роль адьювантной химиотерапии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени» / Сагайдак И. В., Котельников А. Г., Поляков А. Н., Абгарян М. Г., Иванов А. А., Чучуев Е. С., Пылев А. Л. // Материалы XIV Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ, «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 19–21 сентября 2007 г. Санкт-Петербург, стр. 149.

- Sagaidak I.V. – “The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in the liver” / Sagaidak I.V., Kotel'nikov A.G., Polyakov A.N., Abgaryan M.G., Ivanov A.A., Chuchuev E.S., et al. // Proceedings of the XIV International Congress of surgeons-hepatologists of CIS countries, “Actual problems of surgical hepatology” on September 19–21, 2007. St. Petersburg, p. 149.
10. Adson M. A. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer / Adson M. A., Van Heerden J. A., Adson M. H. et al. // Arch. Surg.–1984.– V. 119.– P. 647–651.
 11. Fong Y. Resection of hepatic colorectal metastases: patient selection for treatment // Am. Soc. Clin. Oncol.–2013.– P. 695–698.
 12. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer / R. Doci, L. Gennari, P. Bignami [et al.] // J. Surg.– 1995.– V. 82.– P. 377–381.
 13. Multicenter phase II study of modified FOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer in Japan: ROOF study / T. Takahashi, Y. Shibata, Y. Tojima [et al.] // Int J. Clin Oncol.– 2012, Mar 2.
 14. Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection. / J. G. Fortner, J. S. Silva, E. B. Cox [et al.] // Ann. Surg.– 1984.– V. 199.– P. 306–316.
 15. Perioperative chemotherapy for hepatic metastases of colorectal cancer / K. Hasegawa, M. Takahashi [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat Sci.– 2011, May 2.
 16. Perioperative chemotherapy and liver resection for hepatic metastases of colorectal cancer / K. Hasegawa, M. Takahashi [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat Sci.– 2012, Mar 17.
 17. Yamagami T., Kato T., Iida S. et al. Management of end hole in placement of port-catheter system for continuous hepatic arterial infusion chemotherapy using the fixed catheter tip method // Am. J. Roentgenol.– 2005.– Vol. 184.– P. 1332–1339.
 18. Zhu A., Liu L., Piao D. et al. Liver regional continuous chemotherapy: Use of femoral or subclavian artery for percutaneous implantation of catheter-port systems // World J. Gastroenterol.– 2004.– Vol. 10.– P. 1659–1662.

ЕРМАКОВ А. В., ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А. Д., ЛАЗУТИНА Т. Н., ЛЕОНТЬЕВ А. В.,
ВОЛЧЕНКО Н. Н., БЕЛЯКОВ М. М., КАПРИН А. Д., КОСТИН А. А.
ERMAKOV A. V., ZIKIRYAHODZHAEV A. D., LAZUTINA T. N., LEONTYEV A. V.,
VOLCHENKO N. N., BELYAKOV M. M., KAPRIN A. D., KOSTIN A. A.

Методика непрямо́й лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи

Sentinel lymph nodes biopsy in early breast cancer and melanoma patients using "Tehnefit 99mTc" radioactive colloid technetium ^{99m}Tc

Цитирование: ERMAKOV A. V., ZIKIRYAHODZHAEV A. D., LAZUTINA T. N., LEONTYEV A. V., VOLCHENKO N. N. et al. Sentinel lymph nodes biopsy in early breast cancer and melanoma patients using "Tehnefit 99mTc" radioactive colloid technetium ^{99m}Tc. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Изучены возможности и отработана методика использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований на модели рака молочной железы и меланомы кожи. Определены оптимальная дозировка активности, объем и особенности введения радиоактивного коллоида для возможного исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы и меланомы кожи туловища и конечностей с наилучшими показателями в 1 серии исследования. При изучении возможности срочного гистологического и цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов в диагностике метастазов наиболее оптимально использование сочетания обоих методов для получения наиболее достоверных результатов. При отработке методики и изучении возможности использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований не получено результатов, отвечающих характеристикам зарубежных аналогов, что свидетельствует о невозможности его использования в диагностике метастазов в лимфатических узлах.

Abstract

The possibilities and technique of using the radioactive colloid technetium^{99m}Tc "Tehnefit 99mTc" to identify and 35 biopsy of sentinel lymph nodes with their morphological examination during operations in patients with early breast cancer and melanoma were studied.

The optimal dosage of the active volume and the features the injection of the radioactive colloid for sentinel lymph nodes biopsy using "Technetium99mTc" in patients with breast cancer and melanoma with the best results in the Trial № 1 was determined. The most reliable results of histological and cytological intraoperative examination of sentinel lymph nodes in the diagnosis of metastases was the best in using a combination of both methods.

The results of Trials in using radioactive colloid technetium^{99m}Tc "Tehnefit 99mTc" to identify and biopsy with morphological examination of sentinel lymph nodes in patients with early breast cancer and melanoma did not display the same results that been compared to the special characteristics of their foreign counterparts, reflecting the impossibility of its use in the diagnosis of metastases in the lymph nodes.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, коллоидные радиофармпрепараты, биопсия сторожевого лимфатического узла

KEY WORDS

breast cancer, radioactive colloid, sentinel lymph node biopsy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ермаков Анатолий Викторович – к.м.н. научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: kamrey@rambler.ru

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., руководитель отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: azizz@mail.ru

Лазутина Татьяна Николаевна – к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – к.м.н., руководитель отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: aleksleont@yandex.ru

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: mnioict@mail.ru

Беляков Михаил Михайлович – к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: mephistophel_ru@yahoo.com

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор Института МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: kaprin@mail.ru

Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор, зам. директора Института МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: andocrey@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Ermakov Anatoly Victorovitch – MD, PhD, researcher, MNI OI P. A. Herzen, e-mail: kamrey@rambler.ru

Zikiryahodzhaev Aziz Dilshodovich – MD, PhD, DSc, head of dept., MNI OI P. A. Herzen, e-mail: azizz@mail.ru

Lazutina Tatjana Nikolaevna – MD, PhD, researcher, MNI OI P. A. Herzen, e-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Leontiev Aleksey Viktorovich – MD, PhD, head of dept., MNI OI P. A. Herzen, e-mail: aleksleont@yandex.ru

Volchenko Nadezhda Nikolaevna – MD, PhD, DSc, professor, head of dept., MNI OI P. A. Herzen, e-mail: mnioict@mail.ru

Belyakov Mikhail Mikhailovich – MD, PhD, researcher, MNI OI P. A. Herzen, e-mail: mephistophel_ru@yahoo.com

Kaprin Andrei Dmitrievich – MD, PhD, professor, corresponding member of. Russian Academy of Sciences, director of the Institute MNI OI P. A. Herzen, e-mail: kaprin@mail.ru

Kostin Andrey Alexandrovich – MD, PhD, professor, deputy director of the Institute MNI OI P. A. Herzen, e-mail: andocrey@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

В существующей мировой медицинской практике нанокolloидные препараты, меченные короткоживущим радионуклидом технеция ^{99m}Tc , достаточно широко используются для проведения диагностических исследований в онкологии [1, 9, 12], кардиологии, для обнаружения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, нарушений анатомо-морфологической структуры при опухолях, циррозах, гепатитах и других заболеваниях. По данным мировой литературы для непрямого радиоизотопной лимфографии и определения сторожевых лимфатических узлов применяется широкий ряд коллоидных радиофар-

мпрепаратов (РФП), которые различаются между собой по способу приготовления и диаметру получаемых коллоидных частиц (табл. 1). Вместе с тем, создается впечатление, что предпочтения при клиническом использовании тех или иных коллоидных РФП диктуются не столько особенностями их фармакодинамики, сколько сложившейся производственной практикой. В частности, в европейских странах, где выбор доступных нанокolloидных РФП наиболее широк, чаще всего используются нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде также доминируют коллоидные комплексы небольшого размера (3–30 нм). В США единственным зарегистрированным нанокolloидом для идентификации и биопсии сторожевых

Таблица 1

Радиофармпрепарат	Производитель	Размеры частиц
Nanocoll	GE Amersham	<80 нм
^{99m} Tc-nanocolloid	GE, Uppsala, Sweden	<80 нм
Nanocis	CIS bio International	~100 нм
Hepatocis	CIS bio International	~500 нм
Microlite	Du Font	~10 нм
Sulfur colloid	CIS bio International	40–10000 нм

лимфатических узлов является сульфурколлоид [10] с широким диапазоном коллоидных частиц от 15 до 5000 нм и средним размером частиц 200–300 нм [13, 14, 19]. Данные о нанокolloидных препаратах технеция ^{99m}Tc, производимых в Европе, представлены в таблице 1. Все приведенные нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. При этом решающим фактором успеха является не их химический состав, а размер наночастиц [8]. Известно, например, что оптимальный размер частиц для проведения лимфосцинтиграфии составляет 20–100 нм. Такие частицы выводятся из тканей со скоростью, не позволяющей им проникать в кровяное русло. Частицы с размерами менее 20 нм легко проходят в кровяное русло, что препятствует визуализации лимфатических узлов [8]. Наночастицы с размерами более 200 нм (Hepatocis) могут быть использованы для меченя аутолейкоцитов с целью выявления очагов воспалений в кардиологии. В настоящее время зарегистрированных в Российской Федерации лимфотропных коллоидов для использования в диагностике метастазов злокачественных новообразований в лимфатических узлах нет. А срок действия регистрации в Российской Федерации ранее использовавшегося в МНИОИ им. П. А. Герцена препарата Nanocis истек более 7 лет назад. Для клинического применения на территории Российской Федерации разрешен радиоколлоид «Технефит 99mTc» с ориентировочным диаметром коллоидных частиц 200–1000 нм и более. В предполагаемом исследовании для отработки методики и получения результатов будет использован отечественный коллоидный препарат «Технефит 99mTc» (рег. номер ЛС-002365), предназначенный для оценки анатомо-топографических особенностей печени и селезенки (формы, размеров, структуры) при опухолях, циррозе, гепатите и других заболеваниях. Препарат интенсивно поглощается ретикуло-эндотелиальной системой печени и селезенки. Готовится ex tempore на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата ^{99m}Tc из генератора технеция 99m. Изотоп ^{99m}Tc имеет период полураспада 6,04 часа. При распаде ^{99m}Tc испускает гамма-кванты с энергией 140 КэВ и выходом 90%.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных со злокачественными новообразованиями – рак молочной железы и меланома кожи туловища и конечностей.

Задачи исследования

1. Определить дозировку, активность, объем и характер введения радиоактивного коллоида для возможного исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы и меланомы кожи туловища и конечностей.
2. Определить пути лимфооттока от опухоли к сторожевым лимфатическим узлам при планарной лимфосцинтиграфии у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы, меланомы кожи туловища и конечностей с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc».
3. Изучить возможности использования портативного гамма-детектора NEO2000 при выполнении прицельной биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc».
4. Изучить возможности срочного гистологического и цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов.
5. Провести анализ полученных результатов срочного и планового морфологического исследования удаленных лимфатических узлов.
6. Разработать алгоритм исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc».

ПРИНЦИП МЕТОДА

В основе метода лежит избирательная способность неизмененных ретикулоэндотелиальных клеток лимфатических узлов захватывать меченные радионуклидами коллоидные частицы, поступающие с лимфой из тканевого депо после введения в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную перитуморально. При этом получают информацию о направлении путей лимфооттока от опухоли к лимфатическим узлам, являющимися регионарными [4]. Один или несколько регионарных лимфатических узлов, которые первыми стоят на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками, являются «сторожевыми».

Показания

I. Рак молочной железы

1. Рак молочной железы до 2,5 см (T1–2N0M0).
2. Моноцентрический рост опухоли молочной железы.
3. Любая локализация опухоли в молочной железе.

II. Меланома кожи туловища и конечностей

1. Первичный опухолевый процесс или состояние после экзистенциального иссечения.
2. Отсутствие клинически определяемых метастатических изменений в регионарных лимфатических узлах.
3. Любая локализация меланомы кожи.
4. По результатам комплексного обследования отсутствие данных за генерализацию процесса.

Противопоказания

I. Общие

1. Гиперчувствительность к препарату или его компонентам.
2. Беременность.
3. Острый гепатит.
4. Гипертермия.

II. Рак молочной железы

1. Предшествующее лечение (операция, лучевая и лекарственная терапия).
2. Рубцовые изменения в молочной железе (операция, травма) и в подмышечной области (операция, воспалительный процесс).
3. Отечная форма рака молочной железы.
4. Метастатические изменения в подмышечных лимфатических узлах.
5. Мультицентрический рост опухоли.

III. Меланома кожи туловища и конечностей

1. Предшествующее широкое иссечение меланомы кожи;
2. Рубцовые изменения в области регионарного лимфатического коллектора (операция, воспалительный процесс).

3. Метастатические изменения в регионарных лимфатических узлах.

4. Генерализация опухолевого процесса.

Приготовление препарата

- 5 мл раствора натрия пертехнетата с объемной активностью 185–1480 МБк/мл вводят с помощью шприца во флакон с лиофилизатом, прокалывая резиновую пробку иглой.
- Перемешивают содержимое флакона встряхиванием до полного растворения лиофилизата.
- Препарат готов к применению сразу после полного растворения лиофилизата.
- Далее для визуализации путей лимфооттока и лимфатических узлов «Технефит 99mTc» активностью 75–200 МБк вводится в окружающие опухоль ткани в подкожную клетчатку, расположенную перитуморально.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

- 1) Генератор технеция-99m ГТ-4К Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/06695. Активность технеция ^{99m}Tc 19,0 ГБк.
- 2) Лиофилизат для приготовления раствора «Технефит 99mTc», регистрационный номер: ЛС-00002365 от 28.09.2011 г.
- 3) Радиометр (дозкалибратор).
- 4) Двухдетекторный однофотонный-эмиссионный компьютерный томограф E.CAM, фирмы Siemens.
- 5) Двухдетекторный однофотонный-эмиссионный компьютерный томограф, совмещенный с компьютерным томографом, AnyScan SC, фирмы Mediso.
- 6) Двухдетекторный однофотонный-эмиссионный компьютерный томограф, совмещенный с совмещенным с компьютерным томографом, Discovery NM/CT 670, фирмы General Electric.
- 7) Для визуализации лимфатических узлов используют ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ с параллельным коллиматором для низких энергий.
- 8) Окно дискриминатора устанавливается на значение энергетического пика ^{99m}Tc 140 кэВ с шириной 25–30%.
- 9) Портативный гамма-детектор NEO2000 (Johnson & Johnson) для пред- и интраоперационной идентификации очагов накопления ^{99m}Tc в сторожевых лимфатических узлах.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Специальной подготовки больного к исследованию не требуется.

Для определения путей лимфооттока и визуализации сигнальных лимфоузлов можно использовать коллоидные препараты с диаметром частиц от 10 до 200 нм, меченные ^{99m}Tc. В предлагаемом способе используется отечественный коллоидный препарат «Технефит 99mTc» (рег. номер ЛС-002365), который готовится ex tempore на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата, полученного из генератора технеция-99m. Радиоактивный коллоид «Технефит 99mTc» активностью 75–200 МБк вводится по периметру опухоли:

- При меланоме кожи туловища и конечностей – внутри и подкожно, отступая от видимой границы опухоли на 5–10 мм; при инфильтрации тканей вокруг опухоли инъекции коллоида производятся, отступая на 10–15 мм от видимых границ инфильтрации [11].
- При раке молочной железы – внутри и подкожно на расстоянии 1–2 мм от границ опухоли.

Через 30 мин и 2 часа после введения радиофармпрепарата выполняется скintiграфия в режиме «все тело» (Whole Body) в передней и задней прямых проекциях. Также возможно выполнение скintiграфии в режиме ОФЭКТ (SPECT) в 128 проекциях и в режиме совмещенного ОФЭКТ-КТ (SPECT-CT) исследования. При отсутствии изображения путей лимфооттока и сторожевых лимфоузлов в указанные сроки целесообразно выполнить дополнительное исследование через 4 часа и более после введения препарата.

Основной вид получаемой информации

1. Скintiграммы.
2. Скintiтомограммы и/или томограммы.
3. Цитологические и гистологические препараты удаленных сторожевых лимфатических узлов.

АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Основной вид анализа получаемой информации – визуальная оценка скintiграмм. При анализе скintiграфических изображений определяется зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также очаги накопления препарата, соответствующие региональному лимфатическому коллектору. Оцениваются количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды. Определяются сторожевые лимфатические узлы, которые должны соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

- единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоиды;
- первый визуализированный лимфатический узел;
- лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

Все лимфатические узлы, визуализированные в той или иной анатомической области после появления в данной области сторожевого лимфатического узла, рассматриваются как лимфатические узлы второго или третьего порядка.

При этом учитывается направление лимфооттока от опухоли, а также топография лимфатических узлов, их форма, четкость контуров, степень контрастности (нормальная, повышенная), снижение или отсутствие накопления РФП в симметричных группах цепочки лимфатических узлов, наличие препарата в приводящих лимфатических сосудах. Понятие патологических изменений лимфатических узлов, выявленных на скintiграммах (скintiтомограммах и/или томограммах), имеет относительный характер и должно предусматривать сравнение симметричных групп лимфатических узлов. Оценка анатомического расположения лимфатических узлов предусматривает сравнение их локализации с анатомическими ориентирами, характерными для каждой исследуемой области.

АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Используя возможности портативного гамма-детектора NEO2000 во время операции для идентификации очагов накопления [2, 3] радиофармпрепарата «Технефит 99mTc», возможно выполнение прицельной биопсии сторожевых лимфатических узлов.
- Удаленные при биопсии сторожевые лимфатические узлы исследуются вне операционного поля для подтверждения накопления радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» и направляются на срочное цитологическое и гистологическое исследование.
- Для точного выявления метастазов в сторожевых и несторожевых лимфатических узлах далее применяется стандартное гистологическое исследование операционного материала на парафиновых срезах.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено 35 исследований (Табл. 2) с применением радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у 33 пациентов с начальными стадиями опухолевого процесса, из которых 3 пациента с начальными стадиями меланомы кожи туловища и конечностей [7], 1 пациент с диагнозом рак дна полости рта [5], остальные с диагнозом рак молочной железы (Табл. 3). Для проведения непрямо́й радиоизотопной лимфосцинтиграфии использовался отечественный коллоидный препарат «Технефит 99mTc» (рег. номер ЛС-002365), предназначенный для оценки анатомо-топографических особенностей печени и селезенки.

РФП готовился на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата ^{99m}Tc из генератора технеция-99m. Изотоп ^{99m}Tc имеет период полураспада 6,04 часа, при распаде ^{99m}Tc испускает гамма-кванты с энергией 140 КэВ и выходом 90%.

Для визуализации путей лимфооттока из лимфатических узлов «Технефит 99mTc» активностью 75–200 МБк вводился перитуморально (Рис. 1).

Через 30 минут после введения радиоактивного коллоида проводилось исследование на ОФЭКТ (Е.CAM, фирмы Siemens), ОФЭКТ-КТ (AnyScan SC, Mediso; Discovery NM/CT 670, General Electric) с параллельным коллиматором для низких энергий. Окно дискриминатора устанавливалось на значении энергетического пика ^{99m}Tc 140 кэВ с шириной 25–30%. Основной вид анализа получаемой информации – визуальная оценка скинтиграмм. При анализе скинтиграфических изображений определялись зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также, в ряде случаев, очаги накопления препарата, соответствующие регионарному лимфатическому коллектору. Сторожевые лимфатические узлы должны соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

- единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоид;
- первый визуализированный лимфатический узел;
- лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

В тех случаях, когда контрастирования сторожевых лимфатических узлов не происходило, выполнялись повторные исследования на ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ через 2, 6, 12 часов.

В целом данный инвазивный метод исследования хорошо переносился больными. Ни у одного из обследованных нами не было отмечено проявлений индивидуальной непереносимости.

Принимая во внимание достаточно большие размеры коллоидных частиц в диапазоне 200–1000 нм, для отра-



Рис. 1. Перитуморальное введение радиоактивного коллоида «Технефит 99mTc»

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту

Возраст	41–50	51–60	61–70	Старше 71
Количество Пациентов 35	15	13	6	1
Количество пациентов в%	42,9	37,1	17,1	2,9

Таблица 3. Распределение пациентов РМЖ (31) по cTNM стадии опухолевого процесса

Стадия	0 ст TisN0M0	I ст T 1N0M0	II А ст T 2N0M0
Количество Пациентов 31	3	18	10
Количество пациентов в%	9,7	58	32,3

Таблица 4. Распределение пациентов РМЖ (31) по rTNM стадии опухолевого процесса

Стадия	0 ст. TisN0M0	I ст. T 1N0M0	II A ст. T 2N0M0	II A ст. T 1N1M0	II B ст. T 2N1M0	III A ст. T 1N2M0	III A ст. T 2N2M0	III C ст. T 2N3M0
Кол-во пациентов 31	2	10	11	3	2	1	1	1
Кол-во пациентов в %	6,45	32,25	35,5	9,7	6,45	3,2	3,2	3,2

Таблица 5. Распределение пациентов РМЖ (31) по локализации опухолевого процесса

Локализация	Нижне- наружная	Центр.	Граница наружн.	Гран. внутр.	Верхне- внутр.	Нижне- внутр.	Верхне- наружн.	Граница верх.
Кол-во пациентов 31	3	1	3	1	6	2	9	6
Кол-во пациентов в %	9,7	3,2	9,7	3,2	19,35	6,45	29	19,35

Таблица 6. Распределение пациентов (35) по методу введения и активности РФП («Технефит 99mTc»)

Серия исследования	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Число исслед. (35)	5	3	6	4	1	3	4	5	3	1
Кол-во РФП	исслед.	исслед.	исслед.	исслед.	исслед. (*)	исслед.	исслед. (**)	исслед. (*)	исслед.	исслед. (*)
Инъекция РФП	1,0 мл в/к-п/к, над узлом	1,0 мл пери-тumor.	1,0 мл пери-тumor.	0,25мл в край узла	1,0 мл в/к-п/к	1,0 мл пери-тumor.	1,0 мл в/к-п/к	1,0 мл п/к-пери-тumor.	1,0 мл в/к-п/к пери-тumor.	1,0 мл в/к-п/к
Тип инъекции РФП	1 точка	4 точки	4 точки	1 точка	4 точки	4 точки	4 точки + новокаин	4 точки + новокаин	4 точки + новокаин.	4 точки + новокаин
Доза активности РФП	75 100 125 154 200 мбк	100 мбк	150 мбк	150 мбк	200 мбк	200 мбк	200 мбк 200 мбк 200 мбк 200 мбк 200 мбк Макротех	200 мбк	200 мбк	150 мбк
Время инъекции РФП	8–00	8–00	8–00 2 иссл. в 14–00	8–00 1 иссл. в 14–00	11–00	8–00	8–00	8–00	8–00	8–00
Экспозиция	неотсроченная	неотсроченная	2 отсроч. >17 час	1 отсроч. >17 час	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная
Темпер. РФП	21 град	21 град	21 град	21 град	21 град	1–21 град	21 град	37 град	37 град	21 град
Дисперсность РФП				2-после встрях.		2–37 град			После встрях.	
Лимфография Положительный результат (17)	Через 30 мин- 1 час миграция в л/узлы В 1 случае 2 л/узла	В 2 случаях визуал. стор. л/у (1+2л/у)	В 2 случаях по 1 стор. л/узла	В 1 случае через 40 мин 1 стор. л/у	Через 30 мин 2 сторож. л/узла	-	В 3 случ. через 30 мин 1 час миграция в 1 подм. л/узел	В 3 случ. через 20–30 мин и 3 часа миграция в 1 подм. л/узел	-	-
Лимфография Отрицательный результат (18)	-	В 1 случае нет миграции +КТ совмещ.	В 4 случаях нет миграции В 2 из них >чем 17 часов	В 3 случаях нет миграц. более 2,5 и 4 часов	-	Через 2, через 3 и 4 часа нет миграции	В 1 случае через 3 часа нет миграции	В 2 случаях нет миграции более 3 часов	Через 30 мин-через 2 часа нет миграции	Через 2 часа нет миграции

*Меланома кожи (3 случая)

**Дно полости рта (1 случай)

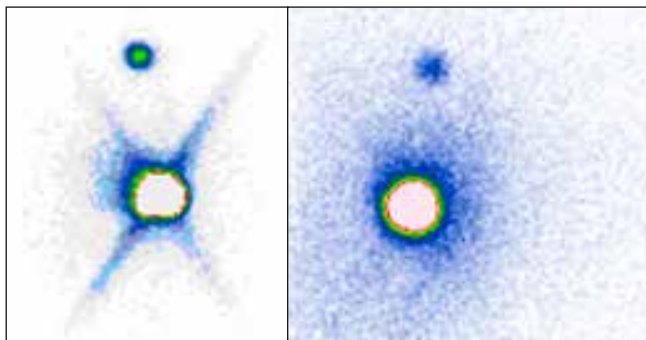


Рис. 2. Пациентка А., 62 года.

Диагноз: рак левой молочной железы, ниже-наружный квадрант. Введено 150 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут после введения радиофармпрепарата отчетливо определяется включение РФП в депо, а также 1 сторожевой подмышечный лимфатический узел слева

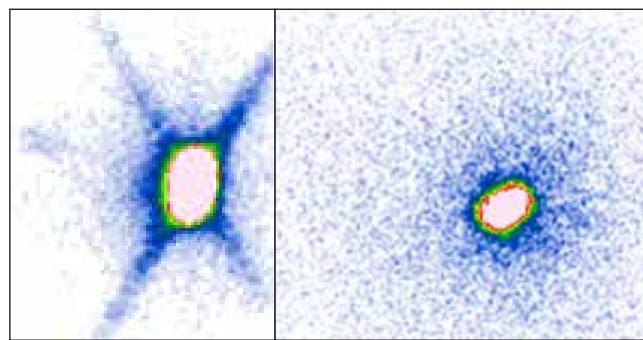


Рис. 4. Пациентка К., 54 года.

Диагноз – рак правой молочной железы, верхне-наружный квадрант. Введено 150 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут, 17 часов после введения РФП отчетливо определяется включение РФП в депо, накопление РФП в зонах регионарного лимфооттока не выявлено. Интраоперационно – выделено 2 сторожевых подмышечных лимфоузла, при срочном исследовании – без мтс

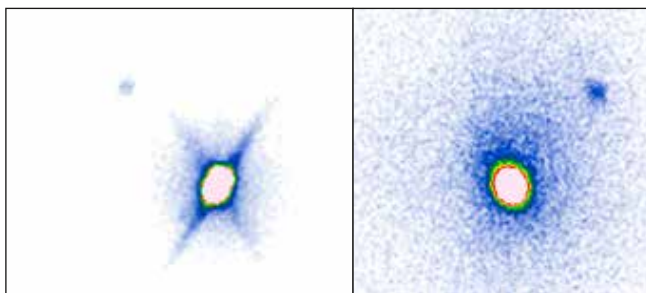


Рис. 3. Пациентка К., 47 лет.

Рак правой молочной железы, внутренняя локализация. Введено 100 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут после введения радиофармпрепарата отчетливо определяется включение РФП в депо, а также 1 сторожевой подмышечный лимфатический узел справа

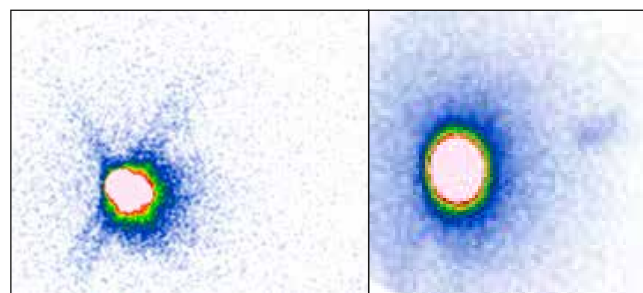


Рис. 5. Пациентка Ш., 68 лет.

Диагноз – рак левой молочной железы, граница наружных квадрантов. Введено 125 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут после введения радиофармпрепарата отчетливо определяется включение РФП в депо, а также 1 сторожевой подмышечный лимфатический узел слева. Интраоперационно при срочном цитологическом исследовании – метастаз

ботки методики были использованы различные варианты введения радиофармпрепарата «Технефит ^{99m}Tc » у больных с различной локализацией опухоли молочной железы (Табл. 5) с целью получения наиболее достоверного результата идентификации сторожевых лимфатических узлов.

Для оптимизации полученного результата изменялась дозировка активности, количество вводимого раствора, глубина инъекции [6], количество точек введения [20], использование раствора новокаина [16], с одной стороны улучшающего реологические свойства кровотока и лимфооттока в ткани [17], и с другой стороны с анестезирующей целью. Кроме этого была использована комбинация

двух РФП – «Технефит ^{99m}Tc » и «Макротех», изменялась экспозиция проводимого исследования сторожевых лимфатических узлов в гамма-камере от 30 минут до 17 часов после инъекции РФП [18], использовался разный температурный режим инъекции [15], и также изменялась дисперсность раствора путем встряхивания перед непосредственным введением раствора (Табл. 6).

Верхние квадранты – 17, наружные квадранты – 15, внутренние квадранты – 9, нижние квадранты – 5.

За период исследования было проведено 10 серий с различными вариантами введения РФП и идентификации сторожевых лимфатических узлов, которые представлены в таблице 6.

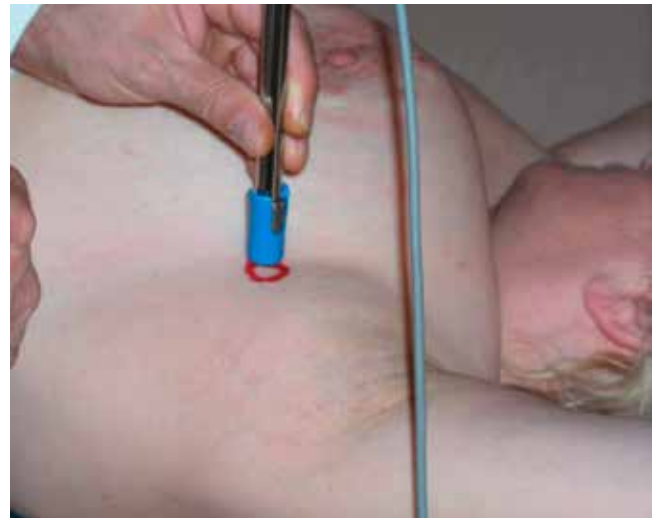


Рис. 5. Использование портативного гамма-детектора NEO2000

При анализе скintiграфических изображений определялась зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также очаги накопления препарата, соответствующие регионарному лимфатическому коллектору. Оценивались количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды.

Следует отметить, что вне зависимости от активности и количества вводимого РФП в 17 случаях из 35 (48%) при проведении планарной лимфосцинтиграфии его миграции из депо инъекции в сторожевые лимфатические узлы не было фиксировано ни через 30 минут, ни более. Также в 3 случаях даже через 17 часов после инъекции «Технефит 99mTc» не было получено изображение накопления изотопа в лимфатических узлах. В остальных случаях накопление РФП отмечалось топографически в подмышечной зоне, причем в 3 случаях было получено изображение накопления изотопа в 2 подмышечных лимфатических узлах.

Было отмечено, что в связи с высокой, по заданным характеристикам, активностью технефита от 75 до 200 МБк, требующейся для проведения исследования, при получении изображения на гамма-томографе, место депо инъекции нередко перекрывало картину накопления изотопа в сторожевых лимфатических узлах, что находило свое прямое отражение во время проведения интраоперационного поиска сторожевых лимфатических узлов в зоне лимфооттока и затрудняло выполнение их биопсии.

В одном клиническом случае при отсутствии получения изображения сторожевых лимфатических узлов было применено скintiграфическое исследование,

совмещенное с КТ, однако и данное исследование не позволило визуализировать сторожевые лимфатические узлы.

Таким образом, при проведении планарной лимфосцинтиграфии с использованием РФП «Технефит 99mTc» полученные данные свидетельствуют о невысокой достоверности результатов проводимого исследования, что позволило визуализировать сторожевые лимфатические узлы в менее чем 50% случаев. Следует отметить, что наилучшие результаты получения скintiграфического изображения сторожевых лимфатических узлов были зафиксированы в 1 серии исследования, когда во всех 5 случаях удалось получить положительный результат, при внутрикожно-подкожной инъекции технефита в одну точку над узлом опухоли, вне зависимости от активности РФП от 75 до 200 МБк, при комнатной температуре 21 градус, без предварительной анестезии раствором новокаина (Табл. 6).

При использовании портативного гамма-детектора NEO2000 (Рис.5) для идентификации очагов накопления технеция ^{99m}Tc перед операцией определялась активность очага депо непосредственно после инъекции «Технефит 99mTc», а также очагов накопления технеция ^{99m}Tc в лимфатических узлах через 1 и более часов после инъекции во время операции. Хирургическое вмешательство начиналось с поиска, идентификации и биопсии сторожевых лимфатических узлов.

Во всех случаях была зарегистрирована постоянная высокая неснижающаяся активность депо «Технефит 99mTc» в диапазоне от 58 до 80 тысяч импульсов в секунду, которая регистрировалась на мониторе гамма-детектора NEO2000, при всех вариантах введения радиофар-

мпрепарата. В отдельных случаях, даже через 17 часов после введения радиофармпрепарата, не наблюдались признаки значительного уменьшения активности, из чего можно сделать заключение, что фильтрация «Технефит 99mTc» через поры лимфатических капилляров происходила очень медленно.

Во время операции с помощью гамма-детектора NEO2000 во всех случаях производился поиск очагов накопления радиофармпрепарата в зоне лимфооттока, соответствовавших сторожевым лимфатическим узлам. Регистрировалась активность технеция в очагах накопления в операционном поле. Диапазон активности составлял от 280 до 5000 импульсов в секунду, что отражалось на дисплее монитора гамма-детектора.

Такой большой разброс показателей объясняется различной скоростью миграции «Технефит 99mTc» в лимфатические узлы вне зависимости от способа введения радиофармпрепарата у различных пациентов. При этом какой-либо закономерности в их конституциональных особенностях, в том числе в индексе массы тела, не выявлено. При близком расположении опухолевого узла в молочной железе и, соответственно, очага депо инъекции «Технефит 99mTc» к подмышечному лимфатическому коллектору происходило наложение сигнала от депо «Технефит 99mTc», даже несмотря на наличие коллиматора на наконечнике «гамма-щупа», то есть место депо инъекции нередко перекрывало картину накопления изотопа в сторожевых лимфатических узлах, и отмечались определенные трудности идентификации очагов накопления изотопа в лимфатических узлах. Это находило свое объяснение высокой, требующейся для проведения исследования по заданным характеристикам активностью «Технефит 99mTc» от 75 до 200 МБк. В таких случаях поиск очагов накопления изотопа изучался на удаленном операционном материале.

В 6 из 35 случаев очагов накопления РФП в лимфатических узлах не было выявлено, в том числе и при исследовании на удаленном операционном материале, то есть поиск сторожевых лимфатических узлов оказался безуспешным (17,1%). В 2 из них были выявлены множественные метастазы в лимфатических узлах, причем в 1 случае (2,85%) был выявлен сторожевой лимфатический узел в подключичной клетчатке, который при срочном морфологическом исследовании оказался метастатически измененным и затем уже при плановом морфологическом исследовании выявлены множественные метастазы в 8 лимфатических узлах (N3).

При исследовании операционного материала удаленных лимфатических узлов в 5 случаях (14,3%) сторожевыми были определены 2 лимфатических узла, располагавшихся в подмышечной клетчатке. В 3 случаях (8,6%) сторожевыми оказались три лимфатических узла

подмышечной области. В остальных 21 случаях было обнаружено по 1 сторожевому лимфатическому узлу, 17 (81%) из которых локализовались в подмышечной клетчатке, 3 – в подлопаточной и 1 – в подключичной клетчатке.

Выделенные и маркированные сторожевые лимфатические узлы исследовались вне операционного поля для подтверждения накопления радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» и после этого направлялись на срочное морфологическое исследование для выявления метастатических изменений в них. Было произведено 30 срочных морфологических исследований, при которых в 1 случае были диагностированы макроскопические изменения в лимфатических узлах, впоследствии классифицировавшиеся как N2. Из остальных 29 случаев лишь в 2 случаях (6,9%) было проведено срочное гистологическое исследование сторожевых лимфатических узлов на замороженных срезах с лимфатических узлов. Оставшийся биопсийный материал лимфатических узлов направлялся для проведения планового исследования. В одном случае при срочном гистологическом исследовании был выявлен метастаз в сторожевой лимфатический узел, что было подтверждено при плановом гистологическом исследовании, в других удаленных лимфатических узлах – без метастазов. Во втором случае при срочном и плановом исследовании метастазов не было обнаружено. Таким образом, срочное гистологическое исследование для обнаружения метастазов в лимфатических узлах в обоих случаях оказалось достоверным.

В дальнейшем в связи с техническими трудностями срочное гистологическое исследование было заменено цитологическим исследованием отпечатков с разрезанного на две половины каждого исследовавшегося сторожевого лимфатического узла. Было проведено 46 срочных цитологических исследований сторожевых лимфатических узлов. В 5 случаях было исследовано по 2 сторожевых лимфатических узла, в 3 случаях по 3 сторожевых лимфатических узла. По 1 выявленному сторожевому лимфатическому узлу было исследовано в 27 случаях. Срочное цитологическое исследование отпечатков со сторожевого лимфатического узла лишь в одном случае выявило его метастатическое изменение, в то время как данные гистологического исследования подтвердили метастаз в сторожевых узлах в 5 случаях. В одном случае гистологическое обнаружение метастазов меланомы в 2 сторожевых лимфатических узла не предварялось цитологическим исследованием. Еще в одном случае в сторожевом лимфатическом узле подмышечной области не было выявлено метастатических изменений ни при срочном цитологическом, ни при плановом гистологическом исследовании, а в 1 не-

Таблица 7. Распределение пациентов РМЖ по ИХГ подтипам опухоли

ИХГ подтип РМЖ	Люминальный А подтип		Люминальный В подтип		Люмин. В Her-2/new + подтип		Нелюмин. Her-2/new + подтип		Трипл-негативный подтип	
Число случаев, всего 31	15		3		3		3		7	
Число случаев, (%)	48,3		9,7		9,7		9,7		22,6	
Статус N	N0	N+	N0	N+	N0	N+	N0	N+	N0	N+
Число случаев	11	4	2	1	1	2	2	1	7	0

сторожевом лимфатическом узле был выявлен метастаз рака молочной железы (получен ложноотрицательный результат).

Плановое гистологическое исследование выявило метастазы в сторожевых лимфатических узлах в 6 случаях, причем у 1 пациента – метастазы меланомы в 2 сторожевых лимфатических узлах.

Следует отметить, что в 1 случае у пациентки 56 лет с диагнозом рак правой молочной железы II A стадия pT 2N0M0, с локализацией опухоли на границе верхних квадрантов, с трипл-негативным подтипом, Ki-67–60%, которая после завершения хирургического лечения проходила курсы химиотерапии в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, при пересмотре стекол гистологических препаратов, впоследствии патоморфологами перед назначением курсов химиотерапии для уточнения стадии заболевания был обнаружен метастаз рака молочной железы в сторожевой лимфатический узел (Табл. 4).

Как один из прогностических факторов у пациентов с диагнозом рак молочной железы был проведен анализ иммуногистохимических показателей. Из 31 клинического случая наибольшие показатели (15) пришлось на люминальный подтип А (48,3%). Наиболее неблагоприятная картина трипл-негативного подтипа пришлось на 7 случаев (22,6%), причем во всех случаях лимфатические узлы оказались неизмененными. Остальные три группы составили люминальный В подтип – 6 случаев (по 3 случая на Her-2/new-позитивный и негативный подтип), и нелюминальный Her-2/new-позитивный – 3 случая. Причем Her-2/new-позитивный рак отмечен в 6 случаях (19,35%), что требовало впоследствии назначение системной таргетной терапии в адъювантном режиме в течение 1 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены возможности и отработана методика использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований.

ВЫВОДЫ

1. Определены оптимальная дозировка активности, объем и особенности введения радиоактивного коллоида для возможного исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы и меланомы кожи туловища и конечностей с наилучшими показателями в 1 серии исследования.
2. При определении путей лимфооттока от опухоли к сторожевым лимфатическим узлам при проведении лимфосцинтиграфии в гамма-камере у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы, меланомы кожи туловища и конечностей с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» положительный результат достигнут в 48,57% случаев.
3. Во всех случаях была зарегистрирована постоянная высокая неснижающаяся активность депо «Технефит 99mTc» в диапазоне от 58000 до 80000 импульсов в секунду, которая регистрировалась на мониторе гамма-детектора NEO2000, при всех вариантах введения радиофармпрепарата. В отдельных случаях, даже через 17 часов после введения радиофармпрепарата, не наблюдались признаки значительного уменьшения активности, из чего можно сделать заключение, что фильтрация «Технефит 99mTc» через поры лимфатических капилляров происходила очень медленно.
4. При анализе возможностей использования портативного гамма-детектора NEO2000 при выполнении прицельной биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» в 17,1% случаев не удалось обнаружить сторожевые лимфатические узлы.
5. Активность в сторожевых лимфатических узлах изотопа технеция ^{99m}Tc регистрировалась на дисплее монитора гамма-детектора NEO2000 в диапазоне от 280 до 5000 импульсов в секунду, что объяснялось различной скоростью миграции «Технефит 99mTc» в лимфатические узлы вне зависимости от способа введения радиофармпрепарата у различных пациентов.

6. При близком расположении узла опухоли в молочной железе и, соответственно, очага депо инъекции «Технефит 99mTc» к подмышечному лимфатическому коллектору происходит наложение сигнала от депо «Технефит 99mTc», что вызывает трудности идентификации очагов накопления изотопа в лимфатических узлах.
7. При изучении возможности срочного гистологического и цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов в диагностике метастазов наиболее оптимально использование сочетания обоих

методов для получения наиболее достоверных результатов.

8. При отработке методики и изучении возможности использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований не получено результатов, отвечающих характеристикам зарубежных аналогов, что свидетельствует о невозможности его использования в диагностике метастазов в лимфатических узлах.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Blakeslee D. B., Becker G. D., Simpson G. T. Lymphoscintigraphy of the neck. *Otolaryngol Head and Neck.* // *Surg. Oncol.* – 1985. – V. 93. – P. 361–365.
2. Krag D. N., Weaver D. L., Alex J. C., Fairbank J. T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // *Surg. Oncol.* – 1993. – V. 101. – P. 335–339.
3. Alazraki N. P., Styblo T., Grant S. F., Cohen C., Larsen T. Aarsvold J. N. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe // *Semin. Nucl. Med.* – 2000. – V. 30. – P. 56–64.
4. Ames F., Laronga C., Ross M., Alderfer J. Tumor Location and Nodal Drainage Patterns on Lymphoscintigraphy Are Predictors of Axillary Sentinel Lymph Node Status // *J. of ASCO.* – 2001. – V. 20. – P. 40–43.
5. Романов И. С., Одзарова А. А., Ротин Д. Л., Нечушкин М. И. «Сторожевые» лимфатические узлы при плоскоклеточном раке головы и шеи. // *Вестник оториноларингологии.* – 2007. – № 6. – С. 14–17.

Romanov I. S., Odzharova A. A., Rotin D. L., Nechushkin M. I. Sentinel lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck. // *Herald of otorhinolaryngology.* – 2007. – № 6. – p. 14–17.
6. Kern K. A., Rosenberg R. J. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. // *J Am. Coll. Surg.* – 2000. – V. 191. – P. 479–489.
7. Прилепо Ю. В. «Способ диагностики метастазирования при раке молочной железы или меланоме». // Патент РФ – № 2195871. – 2003.
8. Prilepo Y. V. A method of diagnosis for metastatic breast cancer or melanoma. // Patent of Russia – № 2195871. – 2003.
9. Tu Weixia, Denizot B. Synthesis of small-sized rhenium sulfide colloidal nanoparticles. // *J. Colloid Interface Sci.* – 2007. – V. 310. – P. 167–170.
10. Khalkhali I., Cutrone J. A., Mena I. J. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m Sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma // *Radiology.* – 1995. – V. 196. – P. 421–426.
11. Tsopelas Ch. 99mTc-Labeled and Unlabeled Antimony Trisulfide and Rhenium Sulfide Colloids Intended for Lymphoscintigraphic Application. // *J. Nucl. Med.* – 2001. – V. 42. – P. 460–466.
12. Weiss M., Kunte Ch., Schmid R. A., Konz B. Sentinel node mapping in patients with malignant melanoma using melanoma Tc-99m colloidal rhenium sulfide. // *J. Clin. Nucl. Med.* – 2003. – V. 28. – P. 379–384.
13. Mochiki E., Kuwano H., Kamiyama. Y., Aihara R., Nakabayashi T., Endo K. Sentinel lymph node mapping with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with gastric carcinoma. // *Amer. J. Surg.* – 2006. – 191. – P. 465–469.
14. Núñez, Eutimio Gustavo Fernández / Faintuch, Bluma Linkowski / Teodoro, Rodrigo / Wiecek D. P., Martinelli J. R., Da Silva N. G., Castanheira C. E., Pasqualini R. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. // *J. Nucl. Med. Biol.* – 2009. – V. 36. – P. 741–747.
15. Jimenez I. R., Roca M., Vega E., García M. L., Benitez A., Bajén M. // Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. // *J. Nucl. Med. Commun.* – 2008. – V. 29. – P. 166–172.

15. Bensimhon L., Métayé T., Guilhot J., Perdrisot R. // Influence of temperature on the radiochemical purity of 99mTc-colloidal rhenium sulfide for use in sentinel node localization. // J. Nucl. Med. Commun.— 2008.— V 29.— P. 1015–1020.
16. Свешников К. А., Русейкин Н. С. Скорость движения лимфы в здоровой и травмированной конечностях. // Современные проблемы науки и образования.— 2008.— № 2 — С. 22–28.
Sveshnikov K. A., Ruseykin N. S. The speed of lymph movement in the healthy and the injured limbs. // Modern problems of science and education.— 2008.— № 2 — p. 22–28.
17. Панченков Р. Т., Ярема И. В., Сильманович Н. Н. Лимфостимуляция. М.: Медицина. 1986. 237 с.
Panchenkov R. T., Yarema I. V., Silmanovich N. N., Lymphostimulation. M.: Medicine. 1986. p. 237.
18. Koizumi M., Nomura E., Yamada Y. et al. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols and a dose-finding study. Nucl Med Commun 2003; 24: 663–670.
19. Mirzaei S., Rodrigues M., Hoffmann B. et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2003; 30: 874–878.
20. Krízová H., Wald M., Strnad P. et al. Detection of the sentinel node in breast carcinoma using method of a single subcutaneous injection of radiopharmaceutical. Neoplasma 2004; 51: 44–48.

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

№ 3 – 2016 (19)
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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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

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

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

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.



Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ"
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 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.