

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

№ 4 – 2016 (20)

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 (11,25 п.л.)
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно

**ОНКО
ПРОГРЕСС**

ЖУРНАЛ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Л.В. Болотина, д.м.н.

О.А. Гладков, д.м.н.,
профессор

В.А. Горбунова, д.м.н.,
профессор

Н.В. Жуков, к.м.н.

Е.Н. Имянитов, д.м.н.,
профессор

М.В. Копп, д.м.н.,
профессор

В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор

Д.А. Носов, д.м.н.

Р.В. Орлова, д.м.н.,
профессор

И.В. Поддубная, д.м.н., профессор

В.В. Птушкин, д.м.н.,
профессор

А.Г. Румянцев, д.м.н.,
профессор

Д.Л. Строяковский, к.м.н.

И.В. Тимофеев, к.м.н.

И.Е. Хатьков, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н.С. Бесова, к.м.н.

В.В. Бредер, к.м.н.

Н.В. Деньгина, к.м.н.

М.Г. Ефанов, д.м.н.

В.Г. Иванов, к.м.н.

Р.Е. Израилов, д.м.н.,
профессор

Л.М. Когония, д.м.н., профессор

А.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 4 – 2016 (20)

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 (11.25 p.s.)

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. Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor

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

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

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc

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

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

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

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

D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD

I.V. Timofeev, MD, PhD

I.E. Khatkov, MD, PhD, DSc, Professor

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 **БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**
Ермаков А.В., Зирияходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В., Усов Ф.Н.

- 15 **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЮМИНАЛЬНОГО В ФЕНОТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Рябчиков Д.А., Титов К.С., Воротников И.К.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

- 21 **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАТОНИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**
Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Новик А.В., Клименко В.В., Анисимов В.Н.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 30 **ОСОБЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ СЛИЗИСТОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Абдураимов А.Б., Лесько К.А., Карпова С.Н.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

- 36 **ПРОФИЛАКТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**
Лядов В.К., Козырин И.А.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 41 **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЭКСТИРПАЦИЯ МАТКИ С ТАЗОВОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЕЙ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ЛАПАРОТОМИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**
Анпилогов С.В., Шевчук А.С., Новикова Е.Г.

- 49 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ИНТЕНСИФИЦИРОВАННОГО ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕГО РЕЖИМА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ**
Игнатов Е.О., Фролова М.А., Петровский А.В., Стенина М.Б., Глазкова Е.В., Крохина О.В., Тюляндин С.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

- 58 **РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТА ОКСАЛИПЛАТИН-РОНЦ® (ПРОИЗВОДСТВА ФИЛИАЛА «НАУКОПРОФИ» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ) С ПРЕПАРАТОМ ЭЛОКСАТИН® (АВЕНТИС ФАРМА, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ) В СОСТАВЕ СХЕМЫ mFOLFOX6 В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
Колемейцева А.А., Копачевская С.В., Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Еськина Т.Ю., Федянин М.Ю., Манзюк Л.В., Снеговой А.В., Скрыбина Л.С., Мухаметшина Г.З., Одинцова А.С., Трусилова Е.В., Мухаметгалеева Ф.Х., Сехина О.В., Вахабова Ю.В., Доброва Н.В., Черноглазова Е.В.

- 68 **ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТАМИ, БЛОКИРУЮЩИМИ КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ Т-ЛИМФОЦИТОВ**
Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., Саранцева К.А., Окружнова М.А., Перегудова М.В.

- 78 **ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015 ГОД**
Минаков С.Н.

- 82 **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗЕРНИСТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Зотов А.С., Самусева А.А., Дятел М.В.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 THE BIOLOGICAL CONCEPTUALIZATION OF THE SENTINEL LYMPH NODE (LITERATURE REVIEW)
Ermakov A. V., Zikiryahodzaev A. D., Saribekyan E. K., Ablitsova N. V., Usov F. N.

- 15 BIOLOGICAL FEATURES OF LYUMINAL B BREAST CANCER
Raybchikov D. A., Titov K. S., Vorotnikov I. K.

CLINICAL MAMMOLOGY

- 21 PERSPECTIVES OF MELATONIN USE IN CLINICAL ONCOLOGY
Semiglazova T. U., Osipov M. A., Novik A. V., Klimenko V. V., Anisimov V. N.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 30 DIAGNOSTIC FEATURES OF MAMMOGRAPHIC AND ULTRASOUND MUCINOUS CARCINOMA OF THE BREAST
Abduraimov A. B., Les'ko K. A., Karpova S. N.

CLINICAL MAMMOLOGY

- 36 PREVENTION OF NON-SURGICAL COMPLICATIONS AFTER HEPATIC RESECTIONS IN THE ELDERLY PATIENTS
Lyadov V. K., Kozyrin I. A.

OWN INVESTIGATIONS

- 41 LAPAROSCOPIC HUSTERECTOMY WITH A PELVIC LYMPHADENECTOMY, AS ALTERNATIVE LAPAROTOMY AT ENDOMETRIUM CANCER SURGERY
Anpilogov S. V., Shevchuk A. S., Novikova E. G.

- 49 EVALUATION OF EFFICACY AND TOXICITY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH DOSE-DENSE DOXORUBICIN, CISPLATIN, AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH EARLY TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER
Ignatova E. O., Frolova M. A., Petrovsky A. B., Stenina M. B., Glazkova E. V., Krokhina O. V., Tjulandin C. A.

CLINICAL MAMMOLOGY

- 58 THE COMPARISON OF THE THERAPEUTIC EQUIVALENCE OF OXALIPLATIN-RONC® (BRANCH "NAUKOPROFI" OF N.N. BLOKHIN RCRC) AND ELOXATIN® (AVENTIS PHARMA LTD, GREAT BRITAIN) IN mFOLFOX6 COMBINATION AS A FIRST LINE OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER
Kolomeytseva A. A., Kopachevskaya S. V., Orel N. F., Gorbunova V. A., Eskina T. Y., Fedyanin M. Y., Manzyuk L. V., Snegovoy A. V., Scriabina L. S., Mukhametshina G. Z., Odintsova A. S., Trusilova E. V., Mukhametgaleeva F. H., Sehina O. V., Vakhobova Y. V., Dobrova N. V., Chtrnoglazova E. V.

- 68 IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS THERAPY
Reutova E. V., Laktionov K. P., Breder V. V., Sarantseva K. A., Okruzhnova M. A., Peregudova M. V.

- 78 MAIN INDICATORS OF ONCOLOGY SERVICE MOSCOW REGION FOR 2015
Minakov S. N.

- 82 CLINICAL CASE GRANULAR CELL TUMOR OF BREAST
Zotov A. S., Samusieva A. A., Dyatel M. V.

CLINICAL MAMMOLOGY

ЕРМАКОВ А. В., ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А. Д., САРИБЕКЯН Э. К., АБЛИЦОВА Н. В., УСОВ Ф. Н.
ERMAKOV A. V., ZIKIRYAHODZHAEV A. D., SARIBEKYAN E. K., ABLITSOVA N. V., USOV F. N.

Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (Литературный обзор)

The biological conceptualization of the sentinel lymph node (Literature review)

Цитирование: Ermakov A. V., Zikiryahodzhaev A. D., Saribekyan E. K., Ablitsova N. V., Usov F. N. The biological conceptualization of the sentinel lymph node. *Malignant Tumours* 2016; 4: 5–13.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–5–13

Резюме

В работе отражены современные представления о состоянии дел в свете изучения концепции сторожевого лимфатического узла при злокачественных новообразованиях.

Статус лимфатических узлов остается наиболее важным прогностическим фактором выживаемости, а адекватное лечение зависит от количества вовлеченных узлов. Для идентификации сторожевого лимфатического узла используется радиологический метод как самостоятельно, так и в сочетании с красителем. Применяемая во время оперативного вмешательства методика лимфографии призвана идентифицировать сторожевой лимфатический узел. Для достижения соответствующей точности метода необходимы специальный отбор пациентов, эффективные препараты-маркеры и определенный хирургический опыт. Ключевым является междисциплинарный подход с привлечением радиолога и патоморфолога. Концепция сторожевого лимфатического узла не во всех случаях может быть использована для прогноза процесса метастазирования. Регион-специфичная модификация и коррекция необходимы для оптимизирования применения SLN-imaging (картирования сторожевых лимфатических узлов), особенно для пожилых пациентов с ранней стадией рака. Использование метода идентификации сторожевых лимфатических узлов представляется значимым в плане изучения индивидуальных особенностей лимфооттока от различных сегментов туловища, направления которого могут отличаться. Биопсия сторожевых лимфатических узлов процедура чрезвычайно важна для того, чтобы найти метастаз в узле на очень ранних стадиях рака. До развития метастазирования VEGF-A (человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А) индуцирует лимфангиогенез в сторожевом лимфатическом узле, что дает основание предполагать, что первичные опухоли могут готовить будущий путь метастазирования, продуцируя факторы лимфангиогенеза, которые обеспечивают эффективный транспорт опухолевых клеток

Abstract

The paper reflects the current understanding of the concept of sentinel lymph nodes in malignant tumors. The status of the lymph nodes is the most important predictor of survival and proper treatment depends on the number of involved nodes. The identification of the sentinel lymph node is the radiological method, both alone and in combination with the blue-dye. Applied during surgery lymphography technique is designed to identify the sentinel lymph node. In order to achieve appropriate accuracy of the method are required a special selection of patients, effective markers and some surgical experience. The key is a multi-disciplinary approach with the involvement of a radiologist and pathologist. The concept of sentinel lymph node does not be used in all cases for predicting metastasis process. Region-specific modification and correction are required to optimize the use of SLN-imaging, especially for elderly patients with early-stage cancer. Using the method of identification of sentinel lymph nodes seems important in terms of studying the individual characteristics of lymph from different segments of the body, which may be different directions. SLN-biopsy is extremely helpful to find metastasis in node in the very early stages of cancer. Prior to the development of metastasis, VEGF-A induces a lymphangiogenesis in the sentinel lymph node, which gives grounds to assume that the primary tumor can prepare future path of metastasis, producing factors lymphangiogenesis, which provide efficient transport of tumor cells in the sentinel lymph node. This mechanism is to stimulate lymphangiogenesis in the sentinel lymph node, facilitating metastasis, represents a new therapeutic target for preventing metastasis. In elderly patients with malignant tumors, histologic heterogeneity replaces homogeneous morphology with numerous or large secondary follicles in well-developed cortex. Histological heterogeneity can modulate the movement of cancer cells with a high probability to the lymph nodes, having the age architectural changes. Lymphangiogenesis and increased lymph flow through the tumor draining regional lymph node metastasis can strengthen the lymphatic tubules.

к сторожевому лимфатическому узлу. Этот механизм стимулирования лимфангиогенеза в сторожевом лимфатическом узле, способствующий метастазированию опухоли, представляет собой новую терапевтическую мишень для предотвращения метастаза. У пожилых пациентов со злокачественными новообразованиями гистологическая разнородность сменяет гомогенную морфологию с многочисленными или большими вторичными фолликулами в хорошо развитой коре. Гистологическая разнородность может модулировать перемещение раковой клетки с большой вероятностью к лимфатическим узлам, имеющим возрастные архитектурные изменения. Лимфангиогенез и усиление тока лимфы через дренирующий опухоль регионарный лимфатический узел может усилить метастазирование по лимфатическим канальцам. Описания морфологических перестроек в регионарных лимфатических узлах в процессе злокачественного роста носят сходный характер и различаются по степени выраженности изменений в зависимости от вида опухоли, локализации и времени развития.

Descriptions morphological rearrangements in the regional lymph nodes in the malignant growth are similar in nature and vary in severity depending on the changes in the tumor type, location, and time of development.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

сторожевой лимфатический узел, метастазирование, лимфангиогенез

KEY WORDS

sentinel lymph node, metastasis, lymphangiogenesis

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., рук. отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: azizz@mail.ru

Сарибекян Эрик Карлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: mammolog3@yandex.ru

Аблицова Наталья Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: ab_natasha@mail.ru

Усов Федор Николаевич – к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: fedus70@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

Saribekyan Eric Karlovich – MD, PhD, DSc, Leading Researcher MNI OI P. A. Herzen, e-mail: mammolog3@yandex.ru

Ablitsova Natalia Valerievna – MD, PhD, Researcher, MNI OI. P. A. Herzen, e-mail: ab_natasha@mail.ru

Usov Fedor Nikolaevich – MD, PhD, Researcher, MNI OI. P. A. Herzen, e-mail: fedus70@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Операция лимфаденэктомия, как важный этап диагностики и противоопухолевого лечения, сопровождается значительным риском развития осложнений, в частности лим-

фэдемы, потери чувствительности определенных участков кожи и худшего заживления ран. Эта операция, также, приводит к возрастанию финансовых затрат на лечение больных вследствие большей продолжительности анестезии, более длительного пребывания в операционной и за-

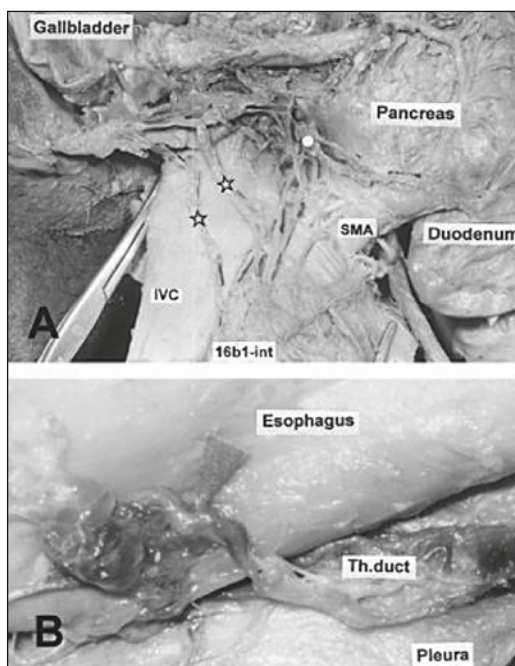


Рис. 1. Коллатеральные лимфатические сосуды потенциально могут быть путями метастазирования (Murakami G. et al., 2004)

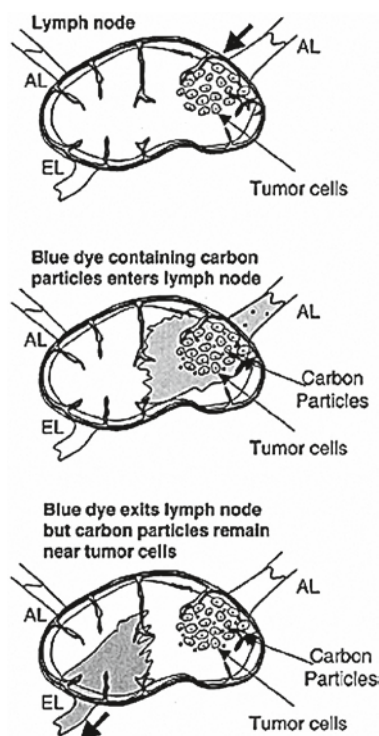


Рис. 2. Пути перемещения синего красителя, содержащего частицы углерода. Краситель проходит через узел, а частицы углерода депонируются в области вхождения афферентного лимфатического сосуда (AL). Присутствие этих углеродных частиц подтверждает статус сторожевого лимфатического узла и идентифицирует наиболее вероятную область в пределах узла для накопления опухолевых клеток. EL – выносящий лимфатический сосуд (Cochran A.J. et al., 2004) [2]

трат на послеоперационный уход. Несмотря на эти факты, статус лимфатических узлов остается наиболее важным прогностическим фактором выживаемости, а адекватное лечение зависит от количества вовлеченных узлов.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время для идентификации сторожевого лимфатического узла используется радиологический метод как самостоятельно, так и в сочетании с красителем. Использование красителя позволяет обнаруживать сторожевые лимфатические узлы в 82–87% случаев, а комбинированное использование красителя и радиоизотопа – в 99%. Применяемая во время оперативного вмешательства методика лимфографии призвана идентифицировать сторожевой лимфатический узел (или нескольких узлов). Для достижения соответствующей точности метода необходимы специальный отбор пациентов, эффективные препараты-маркеры и определенный хирургический опыт. Ключевым же является междисциплинарный подход с привлечением радиолога и патоморфолога. Тем не менее, исходя из данных литературы, концепция сторожевого лимфатического узла не во всех случаях может быть использована для прогноза процесса метастазирования [1].

ОБЗОР ПРЕДСТАВЛЕННОГО МАТЕРИАЛА

Группа авторов, в частности Murakami G. et al., в своей работе [1] продемонстрировала анатомическое обоснование возможных путей метастазирования опухоли. Метастазирование, по мнению авторов, могло осуществляться путем миграции клеток опухоли через коллатеральные сосуды или сосудистый ствол, который обходит один или более узлов лимфатического бассейна (рис. 1).

В то же время этими авторами [2] было отмечено, что гистология и клеточный состав лимфатических узлов может значительно изменяться в возрастном аспекте [3], что не учитывается хирургами. Так Hoshi H. et al. [4] описали регион-специфические различия в структуре лимфатических узлов в постнатальном периоде у мышей. При изучении лимфатических узлов кролика Fisher B., Fisher E.R. [5] экспериментально продемонстрировали, что способность к фильтрации отдельного узла ограничена и что для его оптимальной функции требуются последовательно выстраиваемые узлы. В работе Sainte-Marie G. et al. [6] показано, что «промежутки» поверхностной коры могут обеспечить быстрый шунт для тока лимфы от подкапсульного синуса к мозговому синусу в лимфатических узлах крысы (рис. 3А). По мнению авторов [1] «промежутки» поверхностной коры могут существенно ухудшать узловую фильтрацию.

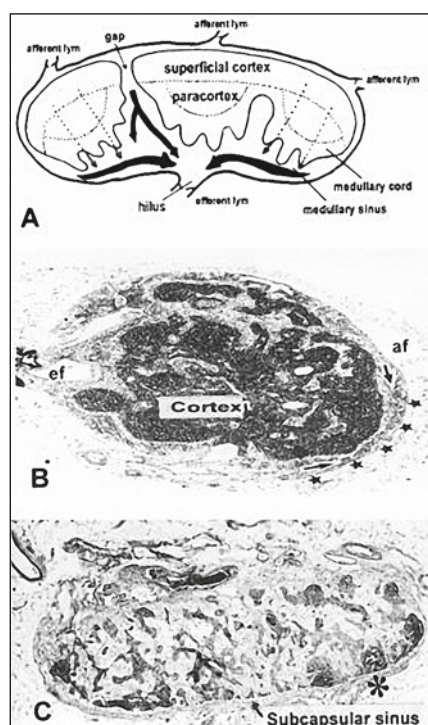


Рис. 3. «Промежутки» в корковой зоне лимфатического узла и атрофичные узлы

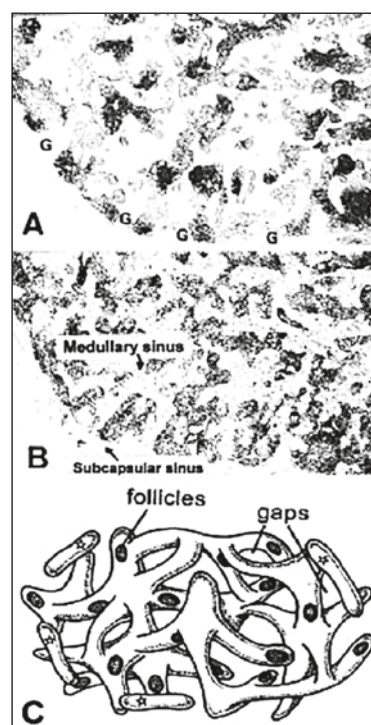


Рис. 4. Лимфатические узлы с архитектурой, подобной «острову»

(А) Архитектура лимфатических узлов. Введенные чернила в афферентный сосуд быстро проходят через «промежутки» в поверхностной коре к мозговому синусу (В). Маленькие узлы с полностью измененной гистологической конфигурацией (С). В этом узле незначительно развитый мозговой синус (стрелки) окружен подкапсульным синусом (звезды) (С). Небольшое развитие коры в узле. Узел содержит очень небольшое количество лимфоцитов. Фолликул, вероятно, содержит герминативный центр (звездочка), но может быть и артефактом (Murakami G. et al., 2004) [1].

Для доказательства того, что гипотеза сторожевого лимфатического узла не всегда работает, было проведено исследование лимфатических узлов различной локализации от трупов пожилых людей [1].

Было обследовано 419 лимфатических узлов (40 затылочных, 14 подмышечных, 154 грудных, 205 брюшных и тазовых, 6 паховых) от 27 трупов (12 японских мужчин и 15 японских женщин, в возрасте 72–95 лет). При взятии материала по возможности были маркированы выносящие сосуды каждого узла частицами углерода. Эти трупы не несли никаких макроскопически определяемых опухолей. Кроме того, было взято для исследования 150 лимфатических узлов от трупов 9 белых американских мужчин и 6 белых американских женщин, в возрасте 68–93 лет, которые использовали в качестве группы сравнения [1].

В результате проведенного исследования была выявлена специфичность архитектуры мелких лимфатических узлов. Из 419 узлов от японской группы 12 узлов были меньше чем 3 мм в максимальном диаметре. Эти узлы имели расположенную в центре кору. Подкапсульный синус был отделен от мозгового синуса и располагался снаружи (рис. 3В). В 18 средостенных и легочных узлах и 12 узлах, расположенных в области кишечника, поверхностная кора была более тонкой, чем максимальный диаметр фолликула. В этих узлах хорошо выявлялись промежутки коры. В то же время паракортикальную зону часто было трудно выделить [1].

Среди причин нарушения структуры и опустошения лимфатических узлов отмечали их жировое перерождение и фиброз. Инфильтрация жировой ткани в мозговой синус была обнаружена в 5 затылочных узлах, в 3 узлах около артерии левого желудочка и в 1 паховом узле. У пожилых белых американцев жировому замещению редко подвергалась большая часть узла. А у пожилых японцев в параортальной области вместо узлов иногда идентифицировали капсулу, заполненную жировой тканью.

Фиброз был обнаружен в 12 средостенных и легочных узлах (72 из 154) и, особенно, в тазовых узлах, хотя степень этого процесса была различной. В средостенных лимфатических узлах фибрирование отмечали в мозговом синусе, оно было представлено тонкими фибриллами

коллагена (40–50 нм в диаметре, по данным электронной микроскопии). Напротив, фиброз тазовых узлов был представлен толстыми фибриллами (100–150 нм), которые ветвились и распространялись по периваскулярным пространствам в коре (рис. 4А). Этот тип фиброзирования иногда отмечали в брюшных и подмышечных лимфатических узлах. Экземпляры узлов от пожилых белых американцев, также, часто имели структурные признаки обширного фиброза в этих зонах. Фиброз в средостенных узлах обычно ограничивался 20% от размера узла, но восемь узлов вокруг трахеи имели более значительное фиброзирование, занимавшее больше чем 50% от объема органа. Из 46 тазовых узлов от пожилых японцев 12 демонстрировали фиброз, составляющий от 20 до 40% от объема коры. Из 154 грудных узлов 98 средостенных и легочных узлов были заполнены макрофагами с частицами угля и макрофагами, которые являлись CD68-лимфоцитами, но не содержали углерода. Накопление углерода иногда определяли в корковых зонах и в синусах (рис. 4В). Накопление угольных частиц хорошо выявлялось в экземплярах от пожилых японцев, которые, по-видимому, были курильщиками. Напротив, почти «белые» средостенные и легочные узлы были найдены у 5 из 10 некурящих пожилых белых американцев.

Первичные фолликулы были всегда опознаваемы, даже в маленьких или почти опустошенных лимфатических узлах. Их диаметр составлял от 150 до 250 мкм. Большие первичные фолликулы были найдены в тазовых узлах, а маленькие фолликулы определялись в узлах, локализованных в области желудка и пищевода.

Множественные вторичные фолликулы были отмечены в 25 из 154 средостенных узлов и 12 из 252 брюшных и тазовых узлов. Все 12 брюшных и тазовых узлов с вторичными фолликулами были от 2 трупов. Вторичный фолликул был обычно большего размера, чем первичный фолликул и его максимальный диаметр составлял 200–370 мкм. Кора и мозговые тяжи обычно занимали 70–80% от объема лимфатического узла. Вариации между индивидуумами были очевидны. Авторами были обнаружены регион-специфические различия. Легочные узлы обычно имели небольшую величину коры (почти 30%), тогда как затылочные, подмышечные и верхние средостенные узлы имели тенденцию к большему размеру корковой зоны. Было замечено, что кора затылочных узлов была значительно ($P < 0,1$) больше в экземплярах от пожилых белых американцев ($64.7 \pm 9.4\%$), чем у пожилых японцев ($55.9 \pm 20.4\%$).

«Промежутки» в коре (рис. 4А) были найдены в почти каждом узле, исследованном на серийных срезах. Однако затылочные, подмышечные и паховые узлы (то есть, соматические узлы) имели толстую поверхностную кору с немногими «промежутками». Наоборот, половина груд-

ных узлов и одной трети брюшных и тазовых узлов имела тонкий слой коры с «промежутками» (1–3 «промежутка» в произвольно выбранных срезах). Кроме того, другая треть брюшных и тазовых узлов имела архитектуру коры, подобную «острову», характеризующуюся многократными «промежутками» в каждом срезе узла. Этот подобный «острову» образец был особенно представлен в парааортальных узлах (рис. 4А).

В узлах с архитектурой, подобной «острову», поверхностная кора была фрагментирована, в то время как мозговые тяжи были очень хорошо развиты. Области локализации В-лимфоцитов часто были расположены глубоко в «острове», также как и в поверхностной фрагментированной коре (рис. 4А). В половине случаев в лимфатических узлах со структурой, подобной «острову», волокнистая соединительная ткань занимала почти весь объем синуса.

Иммуногистохимические маркирования CD20-лимфоцитов (А) и CD3-лимфоцитов (В) имеют почти сходные характеристики. Локализация В и Т лимфоцитов сходна в большинстве корковых областей. Зона В-лимфоцитов расположена глубоко в среднем брюшном парааортальном узле. Обильные корковые «промежутки» (G) видны в подкапсульном синусе (С). В этом схематическом представлении, трехмерная конфигурация синусов и тяжей определяется как подобный «острову» образец. Большинство корковых тяжей связываются с другими тяжами, но имеют место и отдельные независимые, несвязанные «острова» (отмечены звездочками) (Murakami G. et al., 2004) [1].

В зависимости от степени фиброза синуса, распределение макрофагов менялось от диффузного типа до их локализации вокруг коры, расположенной подобно «островам». Лимфатические узлы с подобной «острову» архитектурой коры иногда наблюдали в затылочных и верхних грудных узлах. Полученные авторами данные исследования структуры лимфатических узлов от трупов пожилых людей свидетельствуют, что корковый щит по афферентной стороне узлов может быть неполон из-за «промежутков» в тонкой поверхностной коре, особенно в грудных и брюшных висцеральных узлах. По-видимому, внутриузловой шунт для тока лимфы является частым в висцеральных узлах пожилых людей. Вероятно маленькие, почти опустошенные или «разрушенные» узлы потеряли корковые функции, типа связывания антигена. Серьезный антракоз, также, может нарушать функцию связывания антигенов в коре и синусах. В результате, частицы или антигены могут легко пройти через измененные висцеральные узлы. По мнению авторов [1] регион-специфические различия в пропорции объема корковой зоны могут быть критическим индикатором иммунной способности узла. Легочные лимфатические узлы, в которых обычно выявлялся значительный антракоз, имели наименьшие размеры коры в структуре

всех узлов. Поэтому их защитная способность против раковых образований легкого должна отличаться и возможно является менее эффективной чем, например, у поднижнечелюстного лимфатического узла при раке языка, потому что поднижнечелюстные узлы имеют наибольший объем коркового вещества в органе. Лимфатические узлы от подмышечных, затылочных и паховых областей почти всегда имели большой объем корковой зоны, тогда как средостенные, брюшные и тазовые узлы характеризовались небольшими размерами коры с существенными изменениями в пределах индивидуумов и уникальной архитектурой [1]. Отмеченная подобная «острову» архитектура корковой зоны, вероятно, предполагает свободную связь между подкапсульным и другими синусами узла. Эта архитектура может соответствовать группе маленьких узелков, каждый из которых окружен общим синусом. Это является аргументом против функциональных единиц, сосредоточенных в области вхождения афферентного лимфатического сосуда. Тогда как в лимфатических узлах с «островной» архитектурой коркового вещества действия антиген-представляющих фолликулярных дендритных клеток могут зависеть от любого афферентного сосуда и из общего синуса. Эта уникальная архитектура, увеличивает корковые поверхностные зоны, в которых происходят различные критические взаимодействия между компонентами синусов и корой. Образование кластеров Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток – один из критических моментов в противораковой устойчивости. В отличие от различной локализации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов у большинства экспериментальных животных, такие группы клеток легко формируются в лимфатических узлах с подобной «острову» архитектурой коры, где происходит наложение зон локализации различных лимфоцитов и увеличена зона коры. Однако эти же факторы могут ускорить инактивацию Т-лимфоцитов в узлах при первичном раке. Из-за уникальной архитектуры с общим синусом метастазы в парааортальном узле могут с большой вероятностью говорить о том, что рак уже стал системной болезнью. Предполагаемые клетка-клетка взаимодействия в образцах узлов с подобной «острову» архитектурой или парааортальных узлах способны ускорить системный иммунный ответ вместо того, чтобы обеспечить местный барьер. Парааортальные узлы могут быть специализированы как последние ворота лимфатического дренажа брюшных и тазовых внутренних органов [1]. Авторы задают вопрос, почему клинические патологи игнорируют корковые «промежутки» или подобную «острову» архитектуру узла? И выдвигают гипотезу, что у пациентов с раковым заболеванием в пожилом возрасте гистологическая разнородность сменяет гомогенную морфологию с многочисленными или большими вторичными фолликулами в хорошо развитой коре. В то же время,

SLN-biopsy процедура чрезвычайно важна для того, чтобы найти метастаз в узле на очень ранних стадиях рака. Раковые клетки, вероятно, будут мигрировать к узлам с возрастными архитектурными изменениями. Гистологическая разнородность может модулировать перемещение раковой клетки. Способность к связыванию антигенов, вероятно, будет различной среди множества лимфатических узлов в пределах лимфатического бассейна, и даже в ближайших узлах. Поэтому авторы делают вывод о том, что регион-специфичная модификация и коррекция необходимы для оптимизирования применения SLN-imaging (картирования), особенно для пожилых пациентов с ранней стадией рака [1]. Следовательно, использование метода идентификации «сторожевых» лимфатических узлов представляется значимым в плане изучения индивидуальных особенностей лимфооттока от различных сегментов туловища, направления которого могут отличаться. В то же время механизмы метастазирования опухоли к сторожевому лимфатическому узлу недостаточно изучены и понятны [7]. Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)-А играет принципиальную роль в прогрессии опухоли и ангиогенезе, однако его роль в связанных с опухолью лимфангиогенезом и метастазированием неясна [8–10]. На модели трансгенных мышей с гиперэкспрессией VEGF-А (человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А) было показано, что VEGF-А не только обеспечивает быстрое развитие рака кожи, но и также вызывает активное увеличение экспрессии VEGF-А, способствующему развитию лимфатических сосудов и метастазированию в сторожевой лимфатический узел и к отдаленным лимфатическим узлам. Было обнаружено, что до развития метастазирования VEGF-А индуцировал лимфангиогенез в сторожевом лимфатическом узле. Это дает основание предполагать, что первичные опухоли могут готовить будущий путь метастазирования, продуцируя факторы лимфангиогенеза, которые обеспечивают эффективный транспорт опухолевых клеток к сторожевому лимфатическому узлу. Этот механизм стимулирования лимфангиогенеза в сторожевом лимфатическом узле, способствующий метастазированию опухоли, представляет собой новую терапевтическую мишень для предотвращения метастаза [7]. Кроме того, показано, что по плотности околоопухолевых и внутриопухолевых лимфатических микрососудов можно судить о возможности метастазирования в сторожевой лимфатический узел и выживаемости пациентов [11]. Другие авторы [1] при развитии опухоли отмечали расширение синусов в регионарном лимфатическом узле. В лимфатическом узле отмечали развитие лимфатических сосудов и заселение его опухолевыми клетками. Было показано значительное увеличение транзита наночастиц через лимфоузел. Авторы полагают, что лимфангиогенез

и усиление тока лимфы через дренирующий опухоль регионарный лимфатический узел может усилить метастазирование по лимфатическим канальцам [12].

Известно, что характер метастазирования зависит от иммунного статуса регионарного лимфатического узла. Показана регрессия метастазов в регионарных лимфатических узлах при лимфосаркоме WGT-4 на 10 день после инъекции опухолевых клеток в ткань бедра нормальных крыс и гибель животных в результате мощного опухолевого роста и метастазирования у иммуносупрессивных животных [13].

При изучении зависимости показателей иммуно-функционального состояния регионарного лимфатического коллектора от возраста больных установлено, что в группе пациентов старше 60 лет отмечается снижение общего количества лимфоидных клеток в лимфатическом узле, что свидетельствует о снижении регионарного противоопухолевого барьера [14].

Важную роль в иммунном ответе играет микроархитектоника лимфатического узла, которая в основном поддерживается ретикулярными клетками и внеклеточным матриксом. Хемокины, продуцируемые ретикулярными клетками, индуцируют хемотаксис и адгезию Т-клеток и дендритных клеток на поверхности ретикулярных клеток. В свою очередь, сигналы от лимфоцитов индуцируют ретикулярные клетки к образованию внеклеточного матрикса, который обеспечивает движение и взаимодействие иммунных клеток в лимфатическом узле [15]. Одним из положений теории рака является представление о перестройке стромальных компонентов, создающей более благоприятные условия для злокачественного роста [16]. Имеющиеся в литературе описания морфологических перестроек в регионарных лимфатических узлах в процессе злокачественного роста носят сходный характер и различаются по степени выраженности изменений в зависимости от вида опухоли, локализации и времени развития [16–21]. Так, при исследовании взятых интраоперационно подвздошных лимфатических узлов у больных раком шейки матки было показано, что структура 25–41% узлов сильно изменена [19]. Отмечали жировое перерождение большей части лимфоидной паренхимы и склерозирование. По мнению авторов, это было следствием выраженной антигенной стимуляции и преждевременного старения организма, наблюдаемого у онкологических больных [19]. Наблюдали большое содержание первичных и вторичных лимфоидных узелков. Среди вторичных лимфоидных узелков преобладали лимфоидные узелки с герминативными центрами III и VI – заключительных стадий развития. Паракортикальная зона, играющая ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе, была атрофирована и определялась в виде узкой полосы между лимфоидными узелками и мозговыми тяжами. Посткапиллярные венулы

встречались редко, как правило, имели плоский эндотелий и не обнаруживали признаки активной миграции лимфоцитов через их стенку. Морфофункциональное состояние лимфатических узлов соответствовало морфологической картине иммунодефицитного состояния [19].

Результаты исследования механизмов, развивающихся в регионарном лимфатическом узле при развитии опухолевого процесса, показывают, что опухолевая ткань оказывает регулирующее действие на процессы, связанные с рекрутированием антиген-представляющих дендритных клеток [20] и наивных лимфоцитов [21]. Близость опухоли нарушает процесс адгезии лимфоцитов к поверхности эндотелия венул с высоким эндотелием и способствует уменьшению экспрессии лимфоузлом хемокина CCL21. Параллельно с этими эффектами опухоль регулирует через Р-селектин-зависимый механизм вращение и адгезию циркулирующих полиморфноядерных клеток в пределах венул лимфатического узла, где обычно редко наблюдается этот процесс [21]. Отмеченные эффекты опухоли были независимы от присутствия метастаза в лимфатическом узле и имели место, пока развивалась опухоль. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что близость опухоли нарушает физиологию лимфатического узла, изменяя молекулярные, пространственные и клеточные механизмы, которые обычно контролируют лейкоцит – эндотелиальные взаимодействия в периферических лимфатических узлах [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пожилых пациентов со злокачественными новообразованиями гистологическая разнородность сменяет гомогенную морфологию с многочисленными или большими вторичными фолликулами в хорошо развитой коре. Гистологическая разнородность может модулировать перемещение раковой клетки с большой вероятностью к лимфатическим узлам, имеющим возрастные архитектурные изменения.
2. Регион-специфичная модификация и коррекция необходимы для оптимизирования применения SLN-imaging (картирования сторожевых лимфатических узлов), особенно для пожилых пациентов с ранней стадией рака. Следовательно, использование метода идентификации сторожевых лимфатических узлов представляется значимым в плане изучения индивидуальных особенностей лимфооттока от различных сегментов туловища, направления которого могут отличаться. В то же время, SLN-biopsy (биопсия сторожевых лимфатических узлов) процедура чрезвычайно полезна для того, чтобы найти метастаз в узле на очень ранних стадиях рака.

3. До развития метастазирования VEGF-A (человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста A) индуцирует лимфангиогенез в сторожевом лимфатическом узле, что дает основание предполагать, что первичные опухоли могут готовить будущий путь метастазирования, продуцируя факторы лимфангиогенеза, которые обеспечивают эффективный транспорт опухолевых клеток к сторожевому лимфатическому узлу. Этот механизм стимулирования лимфангиогенеза в сторожевом лимфатическом узле, способствующий метастазированию опухоли, представляет собой новую терапевтическую мишень для предотвращения метастаза.
4. При развитии опухоли отмечается расширение синусов в регионарном лимфатическом узле, где отмечается значительное увеличение транзита наночастиц через лимфатический узел. Лимфангиогенез и усиление тока лимфы через дренирующий опухоль регионарный лимфатический узел может усилить метастазирование по лимфатическим канальцам.
5. При изучении зависимости показателей иммунофункционального состояния регионарного лимфатического коллектора от возраста больных установлено, что в группе пациентов старше 60 лет отмечается снижение общего количества лимфоидных клеток в лимфатическом узле, что свидетельствует о снижении регионарного противоопухолевого барьера.
6. Описания морфологических перестроек в регионарных лимфатических узлах в процессе злокачественного роста носят сходный характер и различаются по степени выраженности изменений в зависимости от вида опухоли, локализации и времени развития. Отмечается жировое перерождение большей части лимфоидной паренхимы и склерозирование, что является следствием выраженной антигенной стимуляции и преждевременного старения организма, наблюдаемого у онкологических больных, а морфофункциональное состояние лимфатических узлов может соответствовать морфологической картине иммунодефицитного состояния.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Murakami G., Izumi Taniguchi I. Histologic Heterogeneity and Intranodal Shunt Flow in Lymph Nodes from Elderly Subjects: A Cadaveric Study // *Annals of Surgical Oncology*. 2004.– Vol.11.– P. 279S-284.
2. Cochran A. J., Roberts A., Wen D.– R., Huang R.– R., Itakura E., Luo F., Binder S. W. Optimized Assessment of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma: Implications for Regional Surgery and Overall Treatment Planning.//*Annals of Surgical Oncology*. 2004.– Vol.11.– P. 156S-161.
3. Bourgeois P. Effect of age and lateralization on lymphoscintigraphic interpretation // *Nuclear Med Comm* 2002; 23: 257–60.
4. Hoshi H., Horie K., Tanaka K., et al. Patterns of age-dependent changes in the numbers of lymph follicles and germinal centers in somatic and mesenteric lymph nodes in growing C57B1/6 mice. *J Anat* 2000; 198: 189–205.
5. Fisher B., Fisher E. R. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes // I. Normal nodes. *Cancer*.– 1967.– 20.– C. 1907–1913.
6. Sainte-Marie G., Peng F. S., Bélisle C. Overall architecture and pattern of lymph flow in the rat lymph node. *Am J Anat* 1982; 164: 275–309.
7. Hirakawa S., Kodama Sh., Kunstfeld R., Kajiya K., Brown L. F., Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis.// *JEM*. 2005.– Vol. 201.– N. 7.– P. 1089–1099.
8. Mylona E., Alexandrou P., Mpakali A. et al. Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast Carcinoma//*European Journal of Surgical Oncology*.– 2007.– V. 33.– N3.– P. 294–300.
9. Warburton G., Nikitakis N. G., Roberson P. et al. Histopathological and Lymphangiogenic Parameters in Relation to Lymph Node Metastasis in Early Stage Oral Squamous Cell Carcinoma//*Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007.– V. 65.– N3.– P. 475–484.
10. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J. C. et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours.// *Br J Cancer*. 2006.– N2.– P. 1425–1429.
11. Massi D., S. Puig, A. Franchi, J. Malvehy, S. Vidal-Sicart, M. González-Cao, G. Baroni, S. Ketabchi, J. Palou and M. Santucci. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case–control study.// *Journal of Clinical Pathology* 2006;59:166–173.
12. Harrel M. I., Iritani B. M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow

- precede melanoma metastasis // Am. J. Pathol. – 2007. – vol. 170. – N2. – P. 774–786.
13. Kodama T., Gotohda E., Takeichi N., Kuzumaki N., Kobayashi H. Histopathology of Regression of Tumor Metastasis in the Lymph Nodes. // Cancer Research. 1975. – Vol. 35. – P. 1628–1636.
14. Серов А. А. Оценка иммуногистологического состояния лимфатических узлов, регионарных к опухоли // Бюллетень эксперим. биол. мед. – 1980. – № 2. – С. 196–197.

Sero A. A. Evaluation of immunohistological status of the lymph nodes, regional to a tumor // Bull. experimental biol. med. – 1980. – № 2. – p. 196–197.
15. Katakai T., Hara T., Sugai M. et al. Lymph Node Fibroblastic Reticular Cells Construct the Stromal Reticulum via Contact with Lymphocytes // JEM. – 2004. – Vol. – 200. – N6. – P. 783–795.
16. Имянитов Е. Н., Хансон Х. П. Фундаментальная онкология: наиболее примечательные события 2004 года // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. – № 1. – С. 1–5.

Imyanitov E. N. Hanson H. P. Fundamental oncology: the most notable events of 2004 // Practical Oncology. – 2005. – vol. 6. – № 1. – p. 1–5.
17. Асташов В. В., Афанасьева О. Г., Марханова И. В. Морфо-функциональные изменения регионарных лимфатических узлов при моделировании опухолевого процесса // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Материалы международного симпозиума. – Новосибирск, 2000. – С. 19–21.

Astashov V. V., Afanasyev O. G., Marhanova I. V. Morphological and functional changes of regional lymph nodes in the modeling of tumor // Problems of experimental, clinical and preventive lymphology: Proceedings of the International Symposium. – Novosibirsk, 2000. – p. 19–21.
18. Исакова Н. Б. Морфо-функциональные преобразования паховых лимфатических узлов, регионарных злокачественному росту, а также ткани опухоли в условиях энтерального введения биофлавоноидов Красного корня // Проблемы саногенных и патогенных эффектов экологических воздействий на внутреннюю среду организма: Материалы международной конференции. Бишкек, 2001. – С. 42–44.

Isakova N. B. Morphological and functional transformation of the inguinal lymph nodes, regional malignant growth, and tumor tissue in a enteral bioflavonoids of Red Root // Problems sanogenic and pathogenic effects of environmental influences on the internal environment: Proceedings of the international conference. Bishkek, 2001. – p. 42–44.
19. Красильников С. Э., Бабаянц Е. В., Тархов А. В., Герасимов А. В., Дюрягина О. Ю. Морфологические изменения в регионарных лимфатических узлах у больных раком шейки матки после введения ридостина // Проблемы лимфологии и интерстициального переноса. Труды ГУ НИИ КиЭЛ СО РАМН. – Новосибирск, 2004. – т. 10. – Ч. 1. – С. 209–210.

Krasilnikov S. E., Babayants E. V. Tarhov A. V., Gerasimov A. V. Dyuryagina O. J. Morphological changes in the regional lymph nodes in patients with cervical cancer after the introduction of ridostine // Problems of Lymphology and interstitial migration. Research Institute of SO RAMS KIEL Proceedings. – Novosibirsk, 2004. – vol. 10. – Part 1. – p. 209–210.
20. Vuylsteke R. J. C. L. M., Molenkamp B. G., Gietema H. A., van Leeuwen P. A. M., Wijnands P. G. J. T. B., Vos W., van Diest P. J., Scheper R. J., Sybren Meijer S., de Gruij T. D. Local Administration of Granulocyte/Macrophage Colony-stimulating Factor Increases the Number and Activation State of Dendritic Cells in the Sentinel Lymph Node of Early-Stage Melanoma. // Cancer Research. 2004. – Vol. 64. – P. 8456–8460.
21. Carrière V., Colisson R., Jiguet-Jiglaire C., Bellard E., Bouche G., Saati T. A., Amalric F., Girard J. – Ph., M'Rini Ch. Cancer Cells Regulate Lymphocyte Recruitment and Leukocyte-Endothelium Interactions in the Tumor-Draining Lymph Node. // Cancer Research. 2005. – Vol. 65. – P. 11639–11648.

РЯБЧИКОВ Д. А., ТИТОВ К. С., ВОРОТНИКОВ И. К.
RAYBCHIKOV D. A., TITOV K. S., VOROTNIKOV I. K.

Биологические особенности люминального В фенотипа рака молочной железы

Biological features of luminal B breast cancer

Цитирование: Raybchikov D. A., Titov K. S., Vorotnikov I. K. Biological features of luminal B breast cancer. *Malignant Tumours* 2016; 4: 15–20.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-15-20

Резюме

В статье представлен современный обзор литературы, посвящённый молекулярно-генетическим и иммунологическим особенностям люминального В подтипа рака молочной железы. Опухоли данного фенотипа встречаются в 14–18% случаев, имеют более худший прогноз и большую вероятность прогрессирования, чем люминальный А подтип. Наиболее глубокое понимание биологии данного вида рака молочной железы позволит в дальнейшем оптимизировать и повысить эффективность лечения у этой категории пациентов.

Abstract

The modern review of literatures devoted to molecular and genetic and immunological features of tumors of luminal B subtype of a breast cancer is presented in article. Tumors of this phenotype meet in 14–18% of cases, have considerably the worst forecast and a high probability of progressing, than luminal A subtype. Deeper understanding of biology of this type of a breast cancer will allow to optimize and improve further efficiency of treatment at this category of patients.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, люминальный В подтип, лимфоидная инфильтрация, биологические характеристики

KEY WORDS

breast cancer, luminal B subtype, lymphoid infiltration, biological characteristics

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рябчиков Денис Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: dr.densr@mail.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 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: ks-titov@mail.ru

Воротников Игорь Константинович – д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 5 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Raybchikov Denis Anatolevich – MD, RhD, researcher of the Oncosurgery Department tumors of breast N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, e-mail: dr.densr@mail.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

Vorotnikov Igor Konstantinovich – MD, RhD, DSc, professor, head of the Oncosurgery Department tumors of breast N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему занимает лидирующее место в онкологической заболеваемости женщин в России и во многих экономически развитых странах. Ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев рака молочной железы. В 2011 году в России диагностировано более 54000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс женщин [1, 2]. Рак молочной железы – это гетерогенное онкологическое заболевание, 70–80% всех случаев которого являются положительными по экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону и относятся по молекулярной классификации РМЖ к люминальным фенотипам А и В [3, 4]. Люминальный В фенотип РМЖ встречается у 14–18% пациенток раком молочной железы и делится на два варианта: 1. Не экспрессирующий HER-2 (ER- и/или PgR-положительный, HER-2/neu-0, Ki-67 высокий); 2. Гиперэкспрессирован или амплифицирован HER-2 (ER- и/или PgR-положительный, любой Ki-67, HER-2 положительный) [3]. К клиническим и прогностическим особенностям люминального В фенотипа РМЖ относятся: молодой возраст, низкая дифференцировка и высокий пролиферативный индекс клеток рака, большой размер опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Пациенты с данным фенотипом имеют более худший прогноз, чем люминальный А подтип, так как их опухоли менее чувствительны к гормонотерапии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Молекулярно-генетические особенности фенотипа данной опухоли – это амплификация онкогена HER-2 и генов 17q ампликона и повышенная частота амплификаций в частности, 8p11-p12, 8q21-q24, 20q13 и гиперактивация ключевых промоторов клеточного цикла (например, cyclin E1) и клеточного роста (например, TOPO II) [21, 22]. Люминальный В фенотип РМЖ имеет наибольший уровень метилирования генома опухоли среди всех остальных подтипов РМЖ (специфически метилированные гены RASSF1, GSTP1, CH13L2) [23].

Российские исследователи изучали у 97 больных люминальным раком молочной железы I–IIb стадий взаимосвязи экспрессии рецепторов эстрогенов альфа и полиморфных вариантов 8 экзона гена ERα с эффективностью адъювантной гормонотерапии тамоксифеном. В образцах опухолевой ткани изучалась экспрессия к ERα иммуногистохимическим методом. Изучались полиморфные варианты 8 экзона гена рецептора с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Авторы пришли к выводу, что характер распределения рецепторов эстрогенов альфа и наличие мутации в 8 экзоне гена ERα в ткани опухоли можно рассматривать наряду со стандартными параметрами в качестве дополнительных предсказательных критериев эффективности антиэстрогенной терапии тамоксифеном у пациенток с люминальным В типом рака молочной железы [8].

Tsang J. Y. с соавт. в 2012 году были опубликованы интересные данные по изучению экспрессии трансмембранного рецептора неврального фактора роста (NGFR) у 602 пациенток РМЖ, который может выступать как в качестве супрессора, так и в качестве онкогена. Его роль в патогенезе РМЖ остается противоречивой, что возможно связано с неоднородностью подтипов РМЖ. Было установлено, что для люминального В HER2-положительного подтипа NGFR является наиболее типичным и специфичным по сравнению с ранее известными биологическими маркерами (ЭР, ПР, HER2 и Ki-67). Обратная корреляция наблюдалась при люминальном А подтипе, что свидетельствует о том, что экспрессия NGFR может выступать в качестве потенциального биомаркера люминального В HER2-положительного подтипа РМЖ [24]. В 2014 г. Новикова И. А. с соавторами провели исследование, в котором изучали пролиферативные и иммунологические особенности различных молекулярных подтипов рака молочной железы. Ими было установлено, что среднее содержание анеуплоидных клеток в опухолях люминального А подтипа составило $8,49 \pm 0,9\%$, а в тройном негативном раке – $17,6 \pm 3,2\%$. Максимальное содержание анеуплоидных клеток ($26,5 \pm 2,8\%$) отмечено в опухолях люминального В подтипа, что в 3,1 и 1,5 раза выше, чем в опухолях люминального А и тройного негативного подтипов соответственно ($P \leq 0,05$) [9].

В настоящее время повышен интерес онкологов к экспрессии андрогеновых рецепторов (AR) на клетках рака молочной железы [11]. По данным различных авторов, AR встречаются на опухолевых клетках в 10–90% всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам [30, 31, 32]. В исследовании 2010 года Castellano et al. рассматривалось два подтипа РМЖ: люминальный В (HER+) и люминальный В (HER-) в зависимости от экспрессии рецепторов к андрогенам. Авторы пришли к выводу, что более лучший прогноз был в группе больных люминальным В (HER+) с экспрессией AR, чем у пациентов без экспрессии AR, а у пациентов с люминальным В (HER-) негативным подтипом достоверной разницы не было [18]. M. C. Hodgson et al. также установили, что более благоприятный прогноз среди люминального В подтипа у больных с экспрессией AR [19]. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в ER+ и PR+ опухолях экспрессия AR широко варьирует от 9% до 50% [12, 13, 14] и чаще хорошо выражена в ER+ опухолях с апокриновой дифференцировкой [15].

Авторами L.A. Niemeier et al. в 2012 г. было проведено тройное проспективное исследование пациенток с метастатическим раком молочной железы. AR были обнаружены у 12% ER+, PR+, причем уровень экспрессии андрогеновых рецепторов был более 10% [16]. В исследовании Julia Y.S. Tsang et al. 2014 г. анализировалась экспрессия AR у 1144 пациенток РМЖ с первично-операбельным РМЖ. Экспрессия AR была обнаружена, в основном, в ER+ опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона низкой степени злокачественности и вовлечением в процесс лимфатических узлов [17].

R. Nishimur и соавт. получили очень интересные данные, анализируя в качестве прогностического маркера индекс Ki-67 при РМЖ, который был определен у 3652 пациенток с первичным раком молочной железы, оценивались, одновременно определялись и рецепторы эстрогенов и прогестерона. Оказалось, что при люминальном В (Her+) подтипе индекс Ki-67 ниже 20% был у 22 больных, а от 20 до 50% был у 177 пациенток [20]. Ben Tran и Philippe L. Bedard была проведена интересная исследовательская работа по изучению перспективных факторов прогноза люминального В подтипа рака молочной железы. В исследовании была показана связь между экспрессией инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R) с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) у больных люминальным раком молочной железы. Было установлено, что при наличии экспрессии IGF-1R в 25% случаев присутствовала также экспрессия ER. Данные значения намного больше при люминальном В, чем при люминальном А подтипе рака. В 2009 г. подобная закономерность повторилась и в исследовании Ignatiadis M. [26].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) является благоприятным прогностическим фактором при раке молочной железы и может быть одним из ключевых факторов, от которых зависит результат химио- и иммунотерапии. Пятнадцать исследований (n=13914) с заранее определенными критериями были рассмотрены в декабре 2015 года. В среднем 11% (диапазон 5%-26%) случаев рака молочной железы демонстрируют лимфоцит-доминирующий тип рака молочной железы (LPBC) и 16% не показывают никаких признаков TILs-инфильтрации. Различные молекулярные подтипы рака молочной железы показали разные частоты встречаемости лимфоцит-доминирующего типа. Так, трижды негативный рак показал наиболее высокую частоту LPBC (20%), тогда как люминальный В подтип – наименьшую (6%). CD8-клеточные лимфоидные инфильтраты встречались в 48% исследованных опухолей. В большинстве случа-

ев они были найдены в трижды негативных и HER2+, реже – в люминальных опухолях. Самые высокие уровни FOXP3+ клеток наблюдались при трижды-негативном раке (70%) и HER-2+ (67%). Величина TIL варьирует в пределах и между подтипами рака молочной железы. Уровень лимфоцитарных субпопуляций может идентифицировать рак молочной железы, более склонный к иммуностимуляции, и указать дополнительные стратегии для активации противоопухолевого иммунитета у пациентов с низким уровнем лимфоцитов с фенотипом TILs [21, 27].

Люминальный В подтип рака молочной железы демонстрирует высокий уровень инфильтрации TILs в 3,5%, что гораздо меньше, чем в остальных подтипах рака молочной железы [28].

Прогностическое значение FOXP3+ опухолевые инфильтрации лимфоцитов (TILs) при раке молочной железы, однако, остается спорным. При многомерном анализе выживаемости, высокий уровень FOXP3+ TILs был в значительной степени связан с плохой выживаемостью в ER+ рака молочной железы, где отмечался низкий уровень CD8+ Т-клеточных инфильтратов. Однако в случаях подтипов HER2+/ER наличие FOXP3+ TILs было тесно связано с улучшением выживаемости. FOXP3+ регуляторные TILs являются плохим прогностическим показателем в ER+ раке молочной железы, но благоприятным прогностическим фактором в HER2+/ER- подтипе. Прогностическое значение FOXP3+ TILs при раке молочной железы различается в зависимости от экспрессии ER и HER2 и степени выраженности CD8+ Т-клеточной инфильтрации [29]. По данным J. Transl Med., различия между люминальными и нелюминальными подтипами рака молочной железы также отличаются по плотности клеток различных субпопуляций лимфоцитов в центре и по краям опухоли. Так, люминальные подтипы демонстрируют большую плотность всех субпопуляций лимфоцитов в центре опухоли, но меньшую по её краям, по сравнению с нелюминальными подтипами.

По данным проведенных исследований, иммунный ответ на люминальные подтипы оказался слабее, чем на нелюминальные [30].

Одно из таких направлений – Т-клеточная терапия, основанная на заборе Т-клеток пациента, обогащении их специфическими опухолевыми антигенами, стимуляции интерлейкином-2 и реинфузии пациенту. В одном из исследований, посвящённых данному методу, отмечалась регрессия метастатических клеток рака молочной железы в костном мозге, но не солидных метастазов. В другом исследовании цитотоксичные Т-лимфоциты были взяты из периферической крови и стимулированы MUC1 пептидом, после чего возвращены пациентам. Терапия была безопасной, но не было регрессии опухолей среди двух пациентов,

которые имели макроскопические размеры опухоли. Тем не менее у двух пациентов после лечения наблюдалась ремиссия. Т-лимфоциты, выделяемые после стимуляции и реинфузии, имели более высокую противоопухолевую активность, чем до процедуры. В дополнение к Т-клеточной терапии в данное время разрабатываются противоопухолевые вакцины, в создании которых используются антигены рака молочной железы, такие как HER-2/neu, MUC1, carcinoembryonic antigen, and alpha-lactalbumin. Вакцины показали безопасность и отсутствие убедительных доказательств, преимущество выживания в крупных исследованиях.

Ещё одним подходом в лечении рака молочной железы является блокада CTLA-4 рецептора препаратами тремелидумаб или ипилимумаб. В фазе 1 исследования, 26 пациентов с прогрессирующим гормоноположительным раком молочной железы получали тремелидумаб 3–10 мг/кг, один раз каждые 28 дней или один раз в 90 дней, в комбинации с экземестаном 25 мг перорально ежедневно. Стабилизация заболевания отмечалась у 11 больных (42%). Лечение было связано с увеличением отношения CD4 и CD8 Т-клеток к клеткам Foxp3+ Treg, предполагающего усиление клеточного иммунитета [31]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина исследователи также изучали иммунологи-

ческие особенности рака молочной железы. Было установлено, что подтипы люминального РМЖ достоверно различаются по уровням опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов и их субпопуляциям. Так, при люминальном А раке уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами были в 5 раз более высокими, чем при люминальном В (10,5% и 2,2%, $p=0,026$). Вместе с тем, люминальный подтип В характеризовался достоверно более высокой инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами – 81% и 70%, $p=0,016$ [10].

Таким образом, на основании полученных данных, в литературе имеется повышенный интерес зарубежных и отечественных онкологов к изучению роли паратуморальной лимфоидной инфильтрации, ее иммунофенотипа, наличия экспрессии рецепторов андрогенов и генетического профиля опухолей у больных с люминальным В подтипом рака молочной железы. Несомненно весьма перспективным является дальнейшее изучение данных молекулярно-генетических и иммунологических характеристик, которые позволят более лучше понять биологические особенности, определить прогностические предикторы и самое главное разработать новые подходы к биотерапии и гормонотерапии больных с люминальным В раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 6–15.
Axel E.M. Incidence and mortality from malignant new growths of bodies of women's reproductive system in Russia. // Onkoginekologiya. – 2015. – No. 1. – Page 6–15.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
Axel E.M. Statistics of malignant new growths of a female genital. // Onkoginekologiya. – 2012. – No. 1. – Page 18–23.
3. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B. Molecular portraits of humbreast tumours // Nature. – 2000. – № 406. – P. 747–752.
4. Massarweh S., Osborne C. K., Creighton C. J., Qin L., Tsimelzon A., Huang S., Weiss H., Rimawi M., Schiff R. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function // Cancer Res. – 2008. – № 68 (3). P. 826–833.
5. В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. // Вопросы онкологии. – 2014. – С. 352.
V. F. Semiglazov, V. V. Semiglazov. Breast cancer. Biology, local and system treatment. // Oncology questions. – 2014. – Page 352.
6. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашян Г. А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство-М.: МЕД пресс-информ. – 2011. – С. 96 с.
Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. A. Endokrinoterapiya of an early breast cancer. The management – M.: HONEY press inform. – 2011. – Page 96.
7. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов В. Ф. Семиглазов, Р. М. Палтуев, В. В. Семиглазов, Г. А. Дашян,

- Т. Ю. Семиглазова, П. В. Криворотко, К. С. Николаев.
/ Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. –
№ 3. – С. 43–60.
- General recommendations about treatment of an early breast cancer of St. Gallen-2015 adapted by experts of the Russian society of onkomammolog V. F. Semiglazov, R. M. Paltuyev, V. V. Semiglazov, G. A. Dashyan, T. Yu. Semiglazova, P. V. Krivorotko, K. S. Nikolaev. / Tumors of women's reproductive system. – 2015. – No. 3. – Page 43–60.
8. Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин, Н.Н. Бабышкина, С.В. Паталяк. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток с люминальным раком молочной железы. / Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 39–44.
 - Е.М. Slonimskaya, S. V. Vtorushin, N.N. Babyshkina, S.V. Patalyak. A role of morphological and genetic features of a structure of receptors of an estrogen an alpha in development of resistance to an endokrinoterapiya tamoksifeny at patients with a lyuminalny breast cancer. / Siberian oncological magazine. – 2014. – No. 3. – Page 39–44
 9. Новикова И. А., Шатова Ю. С., Златник Е. Ю., Пржедецкий Ю. В., Ульянова Е. П., Черникова Е. Н. / Проллиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Международный журнал прикладных и фундаментальных наук. 2014. – № 11. – С. 116–119.
 - Novikova I.A., Shatova Yu.S., Zlatnik E.Yu., Przhedetsky Yu.V., Ulyanova E.P., Chernikova E.N. / Proliferative and immunological characteristics of molecular and biological subtypes of a breast cancer. International magazine of applied and fundamental sciences. 2014. – No. 11. – Page 116–119.
 10. Буров Д. А., В. Ю. Сельчук, И. К. Воротников, В. В. Тимошенко, О. А. Безнос, Т. А. Григорьева, Я. В. Вишневская, Н. Н. Тупицын. Клиническое значение экспрессии молекул гистосовместимости (HLA-I, HLA-DR) на клетках рака молочной железы. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина. – 2015. – № 4 (26). С. 14–17.
 - Burov D.A., V. Yu. Selchuk, I.K. Vorotnikov, V. V. Tymoshenko, O. A. Beznos, T.A. Grigorieva, Ya.V. Vishnevskaya, N. N. Tupitsyn. Clinical value of an expression of molecules of a gistosovmestimost (HLA-I, HLA-DR) on cells of a breast cancer. // The bulletin of the Russian oncological scientific center of N. N. Blochin. – 2015. – No. 4 (26). Page 14–17.
 11. Крылов А. Ю., Крылов Ю. В. Андрогены и рак молочной железы. Обзор литературы. Вестник ВГМУ. – 2015. № 5(14). С. 5–15.
 - Krylov A.Yu., Krylov Yu.V. Androgens and breast cancer. Review of literature. VGMU bulletin. – 2015. No. 5(14). Page 5–15.
 12. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? M. Brys // Med. Sci. Monit. – 2000. – № 2(6). – P. 433–438.
 13. Liao D. J., R. B. Dickson. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2002. – № 2(80). P. 175–189.
 14. J. J. Isola, J. Pathol. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors / – 1993. № 1 (170) P. 31–35.
 15. L. A. Niemeier. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation // Mod. Pathol. – 2010. № 2 (23). P. 205–212.
 16. A. Gucalp. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC) // J. Clin. Oncol. – 2012. (20). 18 suppl.
 17. J. Y. Tsang. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers // Ann. Surg. Oncol. – 2014 № 7 (21). P. 2218–2228.
 18. Castellano A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2010. № 3 (124) P. 607–617.
 19. M. C. Hodgson. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice // PLoS. One. – 2013. № 4 (8) P. 604–55.
 20. Cheang M. C., Chia S. K., Voduc D., Gao D., Leung S. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J. Natl. Cancer. Inst. 2009. (101). P. 736–750.
 21. К. С. Титов, Ф. А. Шапилов, Д. А. Рябчиков, А. В. Егорова, М. В. Киселевский, Н. Н. Тупицын, В. Ю. Сельчук. Современные возможности иммунотерапии при раке молочной железы. // Врач. – 2015. – № 7. – С. 37–41.

- K.S. Titov, F.A. Shamilov, D. A. Ryabchikov, A.V. Egorova, M. V. Kiselevsky, N. N. Tupitsyn, V. Yu. Selchuk. Modern opportunities of an immunotherapy at a breast cancer.// Doctor. – 2015. – No. 7. – Page 37–41.
22. Melchor L., Benítez J. An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes // *Carcinogenesis*.– 2008. (29).– P. 1475–1482.
23. Holm K., Hegardt C., Staaf J., VallonChristersson J., Jönsson G., Olsson H., Borg A., Ringnér M. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns // *Breast Cancer Res.*– 2010. № 3(12).– P. 36.
24. Tsang J. Y., Wong K. H., Lai M. W. et al. Nerve growth factor receptor (NGFR): a potential marker for specific molecular subtypes of breast cancer// *J. Clin. Pathol.*– 2012.– Dec. 25.
25. Reiki Nishimura, Tomofumi Osako, Yasuhiro Okumura, Mitsuhiro Hayashi, Yasuo Toyozumi. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine* 1: 2010.– P. 747–754.
26. Ignatiadis M., Haibe-Keins B., Bedard P. et al. // *Proc Am Assoc Cancer Res* 2009 Apr. 18–22. Denver, CO. Philadelphia (PA): AACR; 2009. Gene expression module associated with insulin-like growth factor 1 (IGF1) pathway activation predicts poor response to tamoxifen in women with ER+/HER2- early breast cancer. P. Abstract 2743.
27. Stanton S. E., Adams S., Disis M. L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2016.– Jun 23.– P.1061.
28. Kotoula V., Chatzopoulos K., Lakis S., Alexopoulou Z. Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget*.– 2016.– Jan 26;7(4). P. 5074–87.
29. Liu S., Foulkes W. D., Leung S., Gao D., Lau S., Kos Z., Nielsen T. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res.* 2014 Sep 6;16(5).– P. 432.
30. M. Miyan, J. Schmidt-Mende, R. Kiessling, I. Poschke and J. de Boniface. Published online 2016 Jul 29. Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer.// *J. Transl Med.* 2016; 14.– P. 227.
31. Murali Janakiram, M.D., Yael M. Abadi, Ph.D., Joseph A. Sparano, M.D., and Xingxing Zang, M.D. T-Cell Coinhibition and Immunotherapy in Human Breast Cancer. *Discov Med.* Author manuscript; available in PMC.– 201.– 4 Jul 23.

СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., ОСИПОВ М.А., НОВИК А.В., КЛИМЕНКО В.В., АНИСИМОВ В.Н.
SEMIGLAZOVA T.U., OSIPOV M.A., NOVIK A.V., KLIMENKO V.V., ANISIMOV V.N.

Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии

Perspectives of melatonin use in clinical oncology

Цитирование: Semiglazova T.U., Osipov M.A., Novik A.V., Klimenko V.V., Anisimov V.N. Perspectives of melatonin use in clinical oncology. *Malignant Tumours* 2016; 4: 21–29.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–21–29

Аннотация

В 21-м веке достигнуты значительные успехи в лекарственном лечении злокачественных опухолей. Применение новых препаратов позволяет увеличить время до прогрессирования заболевания, продолжительность жизни больных, улучшить ее качество. В последнее время активно изучается противоопухолевая активность гормона эпифиза мелатонина. Этой теме посвящены многочисленные опыты *in vitro/in vivo*, в которых показана способность мелатонина тормозить злокачественный рост и потенцировать действие цитостатиков. В данном обзоре освещены данные о использовании мелатонина при лечении пациентов с солидными опухолями. Мелатонин использовался как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией. Согласно результатам этих исследований применение мелатонина приводит к увеличению объективных ответов и общей выживаемости пациентов и к снижению частоты побочных эффектов химиотерапии. Однако этот гормон эпифиза до сих пор рутинно не используется в клинической онкологии и его активность следует изучать в дальнейшем в рамках рандомизированных клинических исследований.

Abstract

Nowadays great successes have been reached in chemotherapy treatment of cancer. New medications let increase time to progression, overall survival and to improve a quality of life. Recently, antitumor activity of melatonin is actively investigated. Many *in vitro/in vivo* studies are devoted to this topic. In these trials was shown ability of melatonin to inhibit tumor growth and to potentiate the cytotoxic effects of chemotherapy. This review describes the use of melatonin in the treatment of patients with solid tumors. Melatonin has been used in both monotherapy and in combination with chemotherapy and immunotherapy. According to these studies, the use of melatonin increases the objective response and overall survival of patients and reduce the incidence of side effects of chemotherapy. However, this epiphyseal hormone does not routinely used in clinical oncology and will be must to investigate it in more clinical trials.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мелатонин, химиотерапия, клинические исследования

KEY WORDS

melatonin, chemotherapy, clinical trials

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д.м.н., заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Semiglazova Tatiana Yuryevna – MD, PhD, DSc, professor, Head of Department, Leading Researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Осипов Михаил Анатольевич – лаборант–исследователь отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: ocipovmikhail@mail.ru

Новик Алексей Викторович – к.м.н., врач–онколог ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: anovik@list.ru

Клименко Вероника Викторовна – к.м.н., врач–онколог ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: veronika30081987@mail.ru

Анисимов Владимир Николаевич – член–корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: aging@mail.ru

Osipov Mikhail Anatolievich – assistant-researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: ocipovmikhail@mail.ru

Novik Aleksey Viktorovich – MD, PhD, medical oncologist in Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: anovik@list.ru

Klimenko Veronika Viktorovna – MD, PhD, medical oncologist in Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: veronika30081987@mail.ru

Anisimov Vladimir Nikolaevich – MD, PhD, DSc, professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Department of Carcinogenesis and Oncogerontology in Federal State Budget Institution "Scientific Research Institute of Oncology na N. N. Petrov" Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: aging@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В 21-м веке поиск новых лекарственных препаратов для снижения риска развития злокачественных опухолей и улучшения результатов лечения онкологических больных остается одной из ведущих задач современной онкологии. В последние десятилетия много внимания посвящено изучению гормона эпифиза мелатонина. Мелатонин (МЛТ) – индольное соединение, секреторируемое в основном шишковидной железой из аминокислоты триптофана в течение темного времени суток, был открыт А. Лернером в 1958 г. [1]. Основная функция МЛТ это регулирование цикла сон–бодрствование [2, 3]. Помимо этого, МЛТ является сильным антиоксидантом [4], обладает геропротекторными свойствами [5] и проявляет иммуномодуляторный эффект [6–8]. Рецепторы к МЛТ обнаружены в сетчатке, головном мозге, супрахиазматических ядрах гипоталамуса, яичниках, мозговых и периферических артериях, почках, поджелудочной железе, иммунных клетках и адипоцитах [9]. Таким образом, МЛТ обладает большим количеством функций в организме. В последние годы наибольший интерес вызывает противоопухолевая активность этого биогенного амина, которая показана в опытах in vitro/in vivo [10–14]. МЛТ обладает способностью потенцировать эффект цитостатиков и оказывает значительное влияние на иммунную систему [15, 16]. Это

достигается благодаря различным механизмам сдерживания опухолевого роста – активации и переориентации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1 типа и увеличению продукции ряда цитокинов (IL-2, IFN-γ, интерлейкина-6) [17, 18], снижению экспрессии VEGF рецептора [19], активации апоптоза в опухолевых клетках [20–23], уменьшению активности теломеразы [24]. Прослежена корреляция между противоопухолевым действием МЛТ и уровнем экспрессии МТ 1 рецепторов в клетках опухоли [24]. Дополнительные эффекты препарата в качестве антиоксиданта могут также вносить свой вклад в позитивное терапевтическое действие мелатонина и являются дополнительным обоснованием для изучения препарата в качестве компонента противоопухолевой терапии [25]. Таким образом, мелатонин может рассматриваться как противоопухолевое средство. Накопленные на сегодняшний день данные по клиническому использованию мелатонина обобщены в данном обзоре.

УРОВНИ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

С начала 40-х гг. 20-го века проводились исследования, в ходе которых выявлено, что у онкологических больных наблюдаются морфологические изменения эпифиза. Это проявляется как гипертрофией [26], так и атрофией шишковидной железы [27], появлением множества кист [28, 29], кальцификацией эпифиза у пациенток с раком молоч-

ной железы (РМЖ) [30, 31]. Достаточно противоречивые данные об уровне МЛТ у пациентов со злокачественными опухолями показали первые работы на эту тему. Raiklin с соавт. выявили повышение уровня МЛТ у больных независимо от локализации опухолевого процесса [32] и, напротив, низкий уровень МЛТ в моче у больных РМЖ [33], а также снижение ночных пиковых концентраций в крови при гормонположительном РМЖ [34]. В исследовании Lissoni P. сравнивались концентрации МЛТ у пациентов со злокачественными новообразованиями (n=64) и здоровых добровольцев (n=52). Оказалось, что у больных наблюдаются нормальный или повышенный уровень МЛТ, а у пациентов, подвергшихся химиотерапии, уровни МЛТ снижались [35]. Однако дальнейшие исследования в этом направлении однозначно доказали, что у пациентов с солидными опухолями концентрация МЛТ в крови ниже, чем у здоровых людей. Кветной И. в 1987 г. показал снижение суточных концентраций МЛТ в моче у 37 пациентов с раком желудка и прямой кишки [36]. Bartsch и соавт. в 1989 г. обнаружили снижение концентрации МЛТ у пациенток с РМЖ, причем уровень МЛТ был меньше при более продвинутой стадии заболевания [37]. В 1991 г. теми же авторами установлено, что уровень МЛТ снижается только у пациенток с первичными опухолями молочной железы, в то время как при рецидиве заболевания наблюдаются нормальные значения МЛТ [38].

МОНОТЕРАПИЯ МЕЛАТОНИНОМ

Рядом авторов были проведены клинические исследования этого нейrogормона с целью оценки его противоопухолевого эффекта у пациентов с метастатическим опухолевым процессом как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками, гормонотерапией и иммунотерапией. Нами был проведен поиск в базах данных PubMed (melatonin and (neoplasm or cancer) and therapy and clinical trial), РИНЦ (мелатонин) и анализ списков литературы выявленных работ для поиска возможных описаний клинических исследований. Было найдено 17 оригинальных исследований, суммированных в таблице 1, в 14 из которых проведена оценка эффективности лечения. Данные исследований суммированы в таблице 1.

Первое исследование монотерапии МЛТ в сравнении с поддерживающей терапией датировано 1992 годом. В него включено 63 пациента с НМРЛ, прогрессировавшие после лечения препаратами платины. Больные получали поддерживающее лечение с МЛТ 10 мг в день внутрь или без него. В группе с МЛТ выявлено увеличение количества стабилизаций и 1-годовой выживаемости [39]. В следующем рандомизированном исследовании также было показано увеличение 1-годовой выживаемости ($p < 0.05$)

в группе пациентов с различными злокачественными опухолями – колоректальным раком (КРР), РМЖ, немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), почечноклеточной карциномой (ПКР), саркомами, меланомой, получавших МЛТ 20 мг в день внутрь по сравнению с симптоматической терапией, однако общее количество включенных пациентов было лишь 50 [40]. В работе 2002 года проанализировано 1440 пациентов с солидными опухолями (НМРЛ, РМЖ, КРР, рак поджелудочной железы (РПЖ), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР), рак желудка (РЖ), опухолями головы и шеи (ОГШ), саркомы, ПКР, меланомой, рак шейки матки (РШМ), холангиокарцинома, рак предстательной железы (РПРЖ), рак яичников (РЯ), герминогенные опухоли (ГО), эндометриодный рак (ЭР), рак мочевого пузыря (РМП)), которые рандомизировались в группу поддерживающей терапии с или без МЛТ. Выявлено увеличение 1-годовой выживаемости ($p < 0.05$) при применении мелатонина в дозе 20 мг в день и увеличение стабилизаций заболевания ($p < 0.001$) – на общем количестве пациентов. Стабилизации наблюдались у 171 из 722 пациентов на МЛТ и у 54 из 718 пациентов на поддерживающем лечении [41]. Последнее исследование с включением 571 пациентов с солидными опухолями (НМРЛ, РЖ, РПЖ, ГЦР, холангиокарцинома, КРР) также продемонстрировало статистически значимое увеличение 1-годовой выживаемости в группе с мелатином ($p < 0.05$) по сравнению с группой, получавшей поддерживающую терапию [42]. Представляет интерес работа, где оценивалась безрецидивная выживаемость пациентов после радикальных операций по поводу РЖ и КРР, принимавших после операции МЛТ в дозе 3 мг в сутки на ночь в периоды: 1 марта–31 мая и 1 сентября–30 ноября. Для сравнения результатов лечения была набрана ретроспективная группа. Впервые продемонстрировано увеличение 30-месячной безрецидивной выживаемости у пациентов, страдающих РЖ, принимавших МЛТ, на 27%: с 43% до 70% ($p < 0.05$), и также выявлено увеличение 30-месячной безрецидивной выживаемости у пациентов, страдающих колоректальным раком, принимавших МЛТ, на 14%: с 58% до 72% ($p < 0.05$) [43].

МЕЛАТОНИН СОВМЕСТНО С ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ И ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В одном из первых исследований Lissoni, 1995 г., 14-и больным РМЖ, резистентным к гормонотерапии, к тамоксифену был добавлен МЛТ в дозе 20 мг на ночь, у 4-х пациенток был достигнут частичный ответ опухоли на лечение в течение 8 месяцев. Следует отметить отсутствие группы контроля и малое количество включенных

пациенток [44]. Далее в рандомизированном исследовании у предлеченных пациенток с гормоннегативным РМЖ, получавших тамоксифен с МЛТ, показано увеличение общей выживаемости ($p < 0.01$) и объективных ответов на лечение ($p < 0.05$) по сравнению с группой контроля [45]. Этим же автором были проведены несколько рандомизированных исследований. В работе 1997 г. сравнивалась эффективность химиотерапии этопозидом и цисплатином (ЕР) при НМРЛ в сочетании или без применения МЛТ 20 мг на ночь ежедневно. В исследование включено было 70 пациентов. В группе с мелатонином было большее число объективных ответов (11/34 по сравнению с 6/35), однако различия не были статистически значимы и увеличение медианы общей выживаемости с 19% до 44% ($p < 0.05$) [46]. В последующем анализе данных было показано, что 6% больных с НМРЛ, получавших химиотерапию с МЛТ, достигли 5-летней выживаемости, в то время как пациенты из группы стандартной химиотерапии не пережили 2 года [47]. Еще одно исследование включало 250 пациентов с метастатическими солидными опухолями – РМЖ, КРР, ОПШ, РЖ – которые получали стандартную химиотерапию с или без МЛТ 20 мг внутрь ежедневно. Было показано увеличение числа объективных ответов, 1-годовой выживаемости в группе пациентов, получавших совместно со стандартным лечением МЛТ по сравнению с больными только на химиотерапии ($p < 0.001$) [48]. У больных РЖ, НМРЛ, мягкоткаными саркомами, КРР, лечившихся химиотерапией с МЛТ по сравнению с контрольной группой, помимо увеличения числа объективных ответов ($p < 0.05$) и одно-годовой выживаемости ($p < 0.05$), также отмечено снижение числа нежелательных явлений – стоматитов ($p < 0.05$), тромбоцитопений ($p < 0.001$), кардиотоксичности ($p < 0.05$) [41]. У пациентов с ГЦР, принимавших МЛТ в дозе 20 мг внутрь и подвергшихся трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), был отмечен больший процент объективных ответов ($p < 0.05$), двухступенчатых резекций ($p < 0.05$), и соответственно наблюдалось увеличение 2-годовой выживаемости по сравнению с группой без МЛТ ($p < 0.05$) [49]. В клиническое исследование Cerea G., 2003 г., включались пациенты с КРР с прогрессированием заболевания после лечения 5-фторурацилом. Больные были рандомизированы на 2 группы – первая группа из 16-и пациентов получала иринотекан в дозе 125 мг/м² еженедельно, вторая группа из 14-и пациентов – иринотекан еженедельно и МЛТ 20 мг на ночь каждый день весь период лечения. Не было получено полных ответов, частичный ответ был достигнут у 2 из 16-и пациентов, получавших только иринотекан, и у 5 из 14-и пациентов, которые принимали МЛТ дополнительно к химиотерапии. Более того, стабилизация процесса была у 5 из 16-и и у 7 из 14-и пациентов в группах иринотекан и иринотекан + МЛТ соответственно. Таким образом, процент контроля над заболеванием у паци-

ентов, получавших химиотерапию совместно с МЛТ, был значительно выше, чем у тех, кто получал только химиотерапию ($p < 0.05$) [50]. Одно из последних рандомизированных исследований включило 370 пациентов с РЖ, КРР, НМРЛ. Участники получали стандартное лечение с мелатонином 20 мг внутрь или без него. В группе с мелатонином было достигнуто увеличение 2-летней выживаемости и объективных ответов [51]. В настоящее время есть данные о промежуточных итогах рандомизированного исследования II фазы по оценке применения дакарбазина в сочетании с мелатонином или метформинном по сравнению с монотерапией дакарбазином в качестве 1-й линии терапии диссеминированной меланомы кожи. В группе дакарбазина у 1 больного отмечена стабилизация процесса, у остальных – прогрессирование заболевания. У 1 из 2-х больных в группе дакарбазина с МЛТ выявлен полный регресс после 12-и циклов терапии. У данной пациентки лечение дакарбазином завершено после 14-и циклов, лечение мелатонином продолжается. Длительность лечебного эффекта составляет 15+ мес [52].

МЕЛАТОНИН СОВМЕСТНО С ИММУНОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Первая работа на эту тему проведена в 1990 г. Lissoni. У пациентов, получавших IL-2 подкожно в комбинации с мелатонином, статистически значимо снижалось количество эпизодов тяжелой гипотензии по сравнению с контрольной группой [53]. В более позднем рандомизированном исследовании, включавшим 80 пациентов с метастатическим опухолевым процессом – НМРЛ, РМЖ, КРР, РПЖ, ГЦР, РЖ, в группе IL-2 п/к в дозе 3 миллиона МЕ + МЛТ 40 мг внутрь, было показано увеличение числа объективных ответов на лечение по сравнению с группой IL-2 ($p < 0.001$) и однолетней выживаемости ($p < 0.05$) [54]. При применении TNF внутривенно 0,75 мг совместно с МЛТ 40 мг внутрь у пациентов с метастатическими солидными опухолями ($n = 14$) было достигнуто снижение гипотензии и астении индуцированной иммунотерапией [55]. Снижение гипотензии ($p < 0.05$) индуцированной иммунотерапией у больных солидными опухолями (НМРЛ, РМЖ, КРР, РПЖ, ГЦР, РЖ, мезотелиома, холангиокарцинома) при приеме МЛТ выявлено в исследовании Lissoni в 1996 г. [56]. Увеличение объективных ответов ($p < 0.05$) и 2-летней выживаемости ($p < 0.01$) при использовании МЛТ 20 мг внутрь в комбинации с IL-2 подкожно было продемонстрировано на пациентах с ПКР [57]. Данные вышеперечисленных и аналогичных по дизайну исследований были включены в два метаанализа, в которых было подтверждено увеличение общей выживаемости и объективного ответа опухоли на лечение в тех группах

Автор, год	Локализация опухоли	Режим с МЛТ	n	Режим без МЛТ	n	Объективный ответ, % с МЛТ	без МЛТ	р	Выживаемость (общая, безрецидивная) Показатель	с МЛТ	без МЛТ	р
Монотерапия мелатонином												
Lissoni, 1992	НМРЛ	Поддерживающая терапия + МЛТ	31	Поддерживающая терапия	32	35	9	<0.01	1лОВ, %	8	2	<0.05
Lissoni, 1994	КРР, РМЖ, НМРЛ, ПКР, саркома, меланома	Поддерживающая терапия + МЛТ	24	Поддерживающая терапия	26	-	-	-	1лОВ, %	37.5	11	<0.05
Lissoni, 2002	НМРЛ, РМЖ, КРР, РПЖ, ГЦР, РЖ, ОГЩ, саркомы, ПКР, меланома, РШМ, холангиокарцинома, рак РПРЖ, РЯ, герминогенные опухоли, эндометриодный рак, РМП	Поддерживающая терапия + МЛТ	722	Поддерживающая терапия	718	23,5	7,5	<0.001	1лОВ, %	-	-	<0.05
Lissoni, 2008	НМРЛ, РЖ, РПЖ, ГЦР, холангиокарцинома, КРР	Поддерживающая терапия + МЛТ	285	Поддерживающая терапия	286	35	6	<0.05	1лОВ, % 2лОВ, %	22 2	10 0	<0.05
Ермаченков, 2013	РЖ КРР	МЛТ	57 47	-	175 175	-	-	-	2,5лОБВ%(РЖ) 2,5лОБВ%(КРР)	70 72	43 58	<0.05 <0.05
Мелатонин совместно с гормонотерапией, химиотерапией												
Lissoni, 1995	РМЖ	Т + МЛТ	19	Т	21	36	9,5	<0.05	1лОВ, %	63	23	<0.01
Lissoni, 1997	НМРЛ	ЕР + МЛТ	34	ЕР	36	32	17	>0.05	1лОВ, %	44	19	<0.05
Lissoni, 1999	КРР, РЖ, ОГЩ, РМЖ	ЕР, МТ, ПТ, ГЦ, ДР, 5 ФУ + МЛТ	124	ЕР, МТ, ПТ, ГЦ, ДР, 5 Ф.	126	34	15	<0.01	1лОВ, %	51	23	<0.01
Lissoni, 2002	РЖ, НМРЛ, КРР, мягкотканые саркомы,	ЕР, ТС, ГТ, Р, 5ФУ, И, ЕСФ + МЛТ	98	ЕР, ТС, ГТ, Р, 5ФУ, И, ЕСФ + МЛТ	102	77	55	<0.05	1лОВ, %	-	-	<0.05
Yan, 2002	ГЦР	ТАХЭ + МЛТ	50	ТАХЭ	50	28	16	<0.05	1лОВ, % 2лОВ, %	68 40	54 26	<0.05 <0.05
Gerea, 2003	КРР	И + МЛТ	14	И	16	86	33	<0.05	1лОВ, %	-	-	-
Lissoni, 2007	НМРЛ, РЖ, КРР	ЕР, ЕСФ, FOLFOX	187	ЕР, ЕСФ, FOLFOX	183	73	50	<0.01	2лОВ, %	25	13	<0.05
Новик, 2015	Меланома	Д + МЛТ		Д				Исследование не завершено				
Мелатонин совместно с иммунотерапией												
Lissoni, 1994	НМРЛ, КРР, ГЦР, РЖ, РПЖ, РМЖ	IL-2 + МЛТ	41	IL-2	39	26	3	<0.001	1лОВ, %	46	15	<0.05
Lissoni, 2000	ПКР	IL-2 + МЛТ	14	IL-2	16	28	6	<0.05	2л ОВ, %	-	-	<0.01
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, КРР – колоректальный рак, РМЖ – рак молочной железы, РЖ – рак желудка, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, РПЖ – рак поджелудочной железы, ПКР – почечноклеточный рак, ОГЩ – опухоли головы и шеи, РШМ – рак шейки матки, РПРЖ – рак предстательной железы, РМП – рак мочевого пузыря, РЯ – рак яичников, Т – тамоксифен, ЕР – цисплатин + этопозид, МТ – митоксантрон, 5ФУ – 5 фторурацил +лейковрин, ПТ – паклитаксел, ГЦ- гемцитабин, ТС – цисплатин + паклитаксел, ДР – доксорубин, ГТ – гемцитабин + цисплатин, Р – ралтитрексел, И – ифосфамид, ЕСФ – цисплатин+эпирубин + 5 фторурацил, ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация, И – иринотекан, Д – дакарбазин, FOLFOX – оксалиплатин + 5 фторурацил + лейковорин												

пациентов, в которых к традиционным методам лечения был добавлен мелатонин. Стандартная доза мелатонина составляла 10–40 мг на ночь в течение всего периода лечения. В первое исследование, проведенное Wang Y. M. et al. (2012) [58], по использованию мелатонина совместно с химиотерапией были включены результаты 8-и различных исследований, в которых суммарно проводилось лечение 761 больному. Лечение стандартными методами с добавлением мелатонина ассоциировалось со значимым повышением частоты объективных ответов (ОР 1.95, 95% ДИ 1.49–2.54; 8 исследований) и общей одногодичной выживаемости (ОР 1.90, 95% ДИ 1.28–2.83; пять исследований). Также при применении МЛТ достигнуто значимое снижение побочных эффектов, таких как тромбоцитопения (ОР 0.13, 95% ДИ 0.06–0.28; пять исследований), нейротоксичность (ОР 0.19, 95% ДИ 0.09–0.40; пять исследований) и слабость (ОР 0.37, 95% ДИ 0.28–0.48; пять исследований). Во втором крупном метаанализе D. Seely и соавт., 2012 г. [59], проанализировали данные 21-го клинического исследования (3671 пациент), в которых пациенты были рандомизированы для лечения в группу с мелатонином и контрольную группу, включающую только стандартную терапию. Все исследования были посвящены

солидным опухолям. Пациенты получали химиотерапию, иммунотерапию и поддерживающее лечение с мелатонином или без него. Было показано, что мелатонин также значительно снижал частоту лейкопений (ОР 0.65, 95% ДИ 0.43–0.97), тошноты (ОР 0.84, 95% ДИ 0.72–0.97), рвоты (ОР 0.21, 95% ДИ 0.10–0.47), тромбоцитопении (ОР 0.21, 95% ДИ 0.15–0.30), увеличивал частоту полных ответов (ОР 2.33, 95% ДИ 1.29–4.20), частичных ответов (ОР 1.90, 95% ДИ 1.43–2.51) и стабилизаций (ОР 1.51, 95% ДИ 1.08–2.12), увеличивал общую одногодичную выживаемость (ОР 0.63, 95% ДИ 1.82–3.46).

Таким образом, использование мелатонина ведет к существенному увеличению ответа опухоли на лечение, одногодичной выживаемости и снижению побочных эффектов химиотерапии. Мелатонин можно рассматривать как возможное средство подавления метаболической иммуносупрессии, которое может быть использовано в составе комплексной терапии больных злокачественными опухолями. Вместе с тем, разносторонний характер действия препарата и очевидная гетерогенность клинических эффектов требуют более глубокого изучения данного препарата в рамках клинических исследований с использованием как стандартных, так и инновационных методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Parkin M., Fernández L. Use of Statistics to Assess the Global Burden of Breast Cancer // *Breast J.*— 2006.— Vol.12.— S.70–80.
2. Lerner A., Case J., Takahashi Y., Lee T. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // *J. Am Chem Soc.*— 1958.— Vol.80 (10).— P. 2587–2587.
3. Saper C., Scammell T., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // *Nature.*— 2005.— Vol. 437.— P. 1257–1263.
4. Анисимов В. Н. Физиологические функции эпифиза // *Рос. Физиол. ж. им. И. М. Сеченова* — 1997.— Т. 83.— № 8.— С. 1–13.
Anisimov V. N., The physiological function of the pineal gland // *Rus.Phys.J.*—1997.— Vol.83(8).— P. 1–13.
5. Reiter R. J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen – centered free radicals: a brief review // *Braz J Med Res.*— 1993.— Vol. 25.— P. 1141–1145.
6. Anisimov V. N. The solar clock of aging // *Acta Geront.*— 1994.— Vol.45.— P. 10–18.
7. Carrillo-Vico A., Lardone P., Varez – Sanchez et al. Melatonin: buffering the immune system // *Int. J. Mol. Sci.*— 2013.— Vol.14.— P. 8638–8683.
8. Haldar C., Rai S., Singh R. Melatonin blocks dexamethasone-induced immunosuppression in a seasonally breeding rodent indian palm squirrel, *Funambulus pennant* // *Steroids.*— 2004.— Vol.69.— P. 367–377.
9. Dubocovich M., Delagrange P., Krause et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors // *Pharmacol Rev.*— 2010.— 62.— P. 343–380.
10. Wang J., Xiao X., Zhang Y. Simultaneous modulation of COX-2, p300, Akt, and Apaf-1 signaling by melatonin to inhibit proliferation and induce apoptosis in breast cancer cells // *J Pineal Res.*— 2012.— Vol.53(1).— P. 77–90.
11. Jung-Hynes B., Schmit T., Reagan-Shaw S. Melatonin, a novel Sirt1 inhibitor, imparts antiproliferative effects against prostate cancer in vitro in culture and in vivo in TRAMP model // *J Pineal Res.*— 2011.— Vol.50(2).— P. 140–9.
12. Zisapel N., Babis M. Inhibition by melatonin of protein secretion and growth of melanoma cells in culture // *Adv. Pineal Res.*— 1994.— Vol.7.— P. 259–268.
13. Anisimov V., Zabezhinski M., Popovich I. et al. Inhibitory effect of melatonin on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-

- induced carcinogenesis of the uterine cervix and vagina in mice and mutagenesis in vitro // *Cancer Lett.*— 2000.— Vol.156.— P. 199–205.
14. Blask D. Melatonin Inhibition of Cancer Growth in Vivo Involves Suppression of Tumor Fatty Acid Metabolism via Melatonin Receptor-mediated Signal Transduction Events // *Cancer Res.*— 1999.— Vol.59.— P. 4693–4701.
15. Попович И. Г., Панченко А. В., Тындык М. Л., Аникин И. В., Забежинский М. А., Семиглазова Т. Ю., Осипов М. А., Анисимов В. Н. Влияние противоопухолевых препаратов и их комбинаций с мелатонином на рост перевиваемой опухоли молочной железы с инкорпорированным геном HER2/ neu у самок мышей FBV // *Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии.*— Казань, 2014.— С. 116.

Popovich I. G., Panchenko A. V., Tyndyk M. L., Anikin I. V., Zabezhinski M. A., Semiglazova T. U., Osipov M. A., Anisimov V. N. Influence of cytotoxic drugs with melatonin on growth of transplantable breast tumor incorporated HER2 neu gene in female FBV mice // *Materials of the VII congress of oncologists and radiologists of CIS and Eurasia.*— Kazan, 2014.— P. 116.
16. Осипов М. А., Попович И. Г., Тындык М. Л., Панченко П. А., Забежинский М. А., Семиглазова Т. Ю., Анисимов В. Н. Мелатонин усиливает противоопухолевый эффект доксорубина на модели перевиваемой опухоли эрлиха у самок мышей SHR // *Материалы Петербургского онкологического форума Белые Ночи.*— СПб, 2015.— С. 371.

Osipov M. A., Popovich I. G., Tyndyk M. L., Panchenko A. V., Zabezhinski M. A., Semiglazova T. U., Anisimov V. N. Melatonin enhance antitumor effect of doxorubicin on the model of transplantable Ehrlich tumor in female SHR mice. // *Materials of Saint-Petersburg Oncologic conference White nights.*— 2015.— P.— 371.
17. Kidd P. Th1/th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease//*Altern Med Rev.*—2003.— V.8-I.3-P.223–246.
18. Miller S. C., Pandi-Perumal S.R., Esquifino A. I. et al. The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer//*Int J Exp Pathol.*—2006.— V.87-I.2-P.81–87.
19. Jardim-Perassi B., Ali S. Arbab, Ferreira L. et al. Effect of Melatonin on Tumor Growth and Angiogenesis in Xenograft Model of Breast Cancer // *PLoS One.* 2014; 9(1): e85311.
20. Paroni R., Terraneo L., Bonomini F. Antitumor activity of melatonin in a mouse model of human prostate cancer: relationship with hypoxia signaling // *J. Pineal Res.*— 2014.— 57.— Vol.57.— P. 43–52.
21. Wang J., Xiao X., Zhang Y. et al. Simultaneous modulation of COX-2, p300, Akt, and Apaf-1 signaling by melatonin to inhibit proliferation and induce apoptosis in breast cancer cells // *J. Pineal Res.*— 2012.— Vol.53(1).— P. 77–90.
22. Chuffa L., Alves M., Martinez M. et al. Apoptosis is triggered by melatonin in an in vivo model of ovarian carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer.*— 2015. Nov 10. pii: ERC-15-0463.
23. Xi S. C., Siu S. W., Fong S. W., Shiu S. Y. Inhibition of androgen-sensitive LNCaP prostate cancer growth in vivo by melatonin: association of antiproliferative action of the pineal hormone with mt1 receptor protein expression // *Prostate* — 2001.— Vol.46(1).— P. 52–61.
24. Leon Blanco M., Guerrero J., Reiter R. et al. Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro // *J. Pineal Res.*— 2003.— Vol.35.— P. 204–11.
25. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen// *Biochim Biophys Acta.*—2006.— V.1757-I.5–6-P.573–589.
26. Rodin A., Overall J. Statistical relationships of weight of the human pineal gland to age and malignancy // *Cancer* — 1967.— Vol.20.— P. 1203–1214.
27. Tapp E., Blumfield M. The weight of the pineal gland in malignancy // *Br. J. Cancer* — 1970.— Vol. 24.— P. 67–70.
28. Hajdu S., Porro R., Lieberman P., Foote F. Degeneration of the pineal gland in patients with cancer // *Cancer* — 1972.— Vol.29.— P. 706–709.
29. Tapp E. The human pineal gland in malignancy // *J. Neural Transm.*— 1980.— Vol.48.— P. 119–129.
30. Drexler J., Meaney T., McCormack L. The calcified pineal body and carcinoma // *Clew. Clin. Q.*— 1957.— Vol.24.— P. 242–247.
31. Kutcherenko B. On the changes in cases of malignant neoformations // *Probl. Endokrinol. (Mosk).*— 1941.— Vol.1.— Vol.131–135.
32. Райхлин Н., Кветной И., Тюрин Е. Мелатонин в сыворотке крови онкологических пациентов // *Клин. Мед.*— 1980.— № 58.— С. 77–79.

- Reichlin N, Kvetnoy I, Tyurin E. Melatonin in serum of cancer patients // Clin. Med.— 1980.— Vol.58.— P. 77–79.
33. Bartsch C., Bartsch H., Jain A. et al. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients // J. Neural Transm.— 1981.— Vol.52.— P. 281–294.
34. Tamarkin L., Danforth D., Lichter A. et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer // Science.— 1982.— Vol.216.— P. 1003–1005.
35. Lissoni P., Bastone A., Sala R. et al. The clinical significance of melatonin serum determination in oncological patients and its correlations with GH and PRL blood levels // Eur. J. Cancer Clin. Oncol.— 1987.— Vol.23(7).— P. 949–57.
36. Кветной И., Левин И. Суточная экскреция мелатонина у больных раком желудка и толстой кишки // Вопр. Онкол.— 1997.— № 33.— С. 23–32.
- Kvetnoy I., Levin I., The daily excretion of melatonin in patients with gastric cancer and colon cancer // Probl. In Oncol.— 1997.— Vol.33.— P. 23–32.
37. Bartsch C., Bartsch H., Fuchs U. et al. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer: Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone and steroid receptors // Cancer — 1989.— Vol. 64.— P. 426–433.
38. Bartsch S., Bartsch H., Bellmann O. et al. Depression of Serum Melatonin in Patients With Primary Breast Cancer Is Not Due to an Increased Peripheral Metabolism // Cancer — 1991.— Vol.67.— P. 1681–1684.
39. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced non small cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin // Oncology.— 1992.— Vol.49(5).— P. 336–9.
40. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms // Cancer.— 1994.— Vol.73(3).— P. 699–701.
41. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? // Support. Care Cancer — 2002.— Vol.10(2).— P. 110–6.
42. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. Neuroimmunomodulation in medical oncology: application of psychoneuroimmunology with subcutaneous low-dose IL-2 and the pineal hormone melatonin in patients with untreatable metastatic solid tumors // Anticancer Res.— 2008.— Vol.28(2B).— P. 1377–81.
43. Ермаченков М. Н. Влияние мелатонина на течение рака желудка и толстой кишки // автореф. дисс. кандидата мед. наук, Санкт-Петербург.— 2013.— 22 с.
- Ermachenkov M. N. The influence of melatonin on course gastric and colon cancer // PhD Thesis, Saint – Petersburg.— 2013.— 22p.
44. Lissoni P. et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone // Br. J Cancer.— 1995.— Vol. 71(4).— P. 854–856.
45. Lissoni P., Barni S. A randomized study of tamoxifen plus melatonin in estrogen receptor – negative heavily pretreated metastatic breast cancer patients // Oncol. Rep.— 1995.— Vol.2.— P. 871–873.
46. Lissoni P., Paolorossi F., Ardizzoia A. et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state // J. Pineal Res.— 1997.— Vol. 23.— P.15–19.
47. Lissoni P., Chilelli M., Villa S. et al. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial // J. Pineal. Res.— 2003.— Vol. 35.— P. 12–15.
48. Lissoni P., Barni S., Mandalà M. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status // Eur. J. Cancer.— 1999.— Vol.35(12).— P. 1688–92.
49. Yan J., Shen F., Wang K., Wu M. Patients with advanced primary hepatocellular carcinoma treated by melatonin and transcatheter arterial chemoembolization: a prospective study // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.— 2002.— Vol.1(2).— P. 183–6.
50. Cerea G., Vaghi M., Ardizzoia A. et al. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low – dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5 – fluorouracil – containing combinations // Anticancer res.— 2003.— Vol. 23(2c).— P. 1951–1954.
51. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms // Pathol Biol (Paris) — 2007.— Vol.55 (3–4).— P. 201–4.

52. Новик А. В., Проценко С. А., Балдуева И. А., Анисимов В. Н., Берштейн Л. М., Ткаченко Е. В., Семиглазова Т. Ю. Рандомизированное исследование II фазы по оценке применения дакарбазина в сочетании с мелатонином или метформином по сравнению с монотерапией дакарбазином в качестве 1 линии терапии диссеминированной меланомы кожи: первый промежуточный анализ результатов // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4(s2). – С. 267.

Novik A. V., Procenko S. A., Baldueva I. A., Anisimov V. N., Berstain L. M., Tkachenko E. V., Semiglazova T. U. Randomized Phase II study evaluating the use of dacarbazine in combination with melatonin or metformin compared with monotherapy dacarbazine as a 1-line treatment of disseminated melanoma: first interim analysis of results // J. Malignant tumors. – 2015. – Vol.4(s2). – P. 267.
53. Lissoni P., Brivio F., Barni S. Neuroimmunotherapy of human cancer with interleukin-2 and the neurohormone melatonin: its efficacy in preventing hypotension // Anticancer Res. – 1990. – Vol.10(6). – P. 1759–61.
54. Lissoni P., Barni S., Tancini G. et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol.69(1). – P. 196–9.
55. Brackowski R., Zubelewicz B., Romanowski W. Preliminary study on modulation of the biological effects of tumor necrosis factor-alpha in advanced cancer patients by the pineal hormone melatonin // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 1994. – Vol.8(3). – P. 77–80.
56. Lissoni P., Pittalis S., Ardizzoia A. Prevention of cytokine-induced hypotension in cancer patients by the pineal hormone melatonin // Support Care Cancer. – 1996. – Vol.(4). – P. 313–6.
57. Lissoni P., Mandalà M., Brivio F. et al. Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin // Eur. Urol. – 2000. – Vol.38(1). – P. 115–8.
58. Wang Y., Jin B., Ai F. et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2012. – Vol. 69(5). – P. 1213–1220.
59. Seely D., Ping Wu., Heidy F. et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review an meta-analysis of randomized trials // Integr. Cancer Ther. – 2012. – Vol.11(4). – P. 293–303.

АБДУРАИМОВ А. Б., ЛЕСЬКО К. А., КАРПОВА С. Н.
ABDURAIMOV A. B., LES'KO K. A., KARPOVA S. N.

Особенности рентгенологической и ультразвуковой диагностики слизистого рака молочной железы

Diagnostic features of mammographic and ultrasound mucinous carcinoma of the breast

Цитирование: Abduraimov A. B., Les'ko K. A., Karpova S. N. Diagnostic features of mammographic and ultrasound mucinous carcinoma of the breast. *Malignant Tumours* 2016; 4: 30–35.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–30–35

Резюме

Цель данной статьи заключается в описании основных эпидемиологических, морфологических и клинико-диагностических особенностей редкой формы рака молочной железы – слизистого рака. Для достижения этой цели приведены данные современной научной литературы, сопровождающие результаты собственных исследований за двенадцатилетний период исследований. Слизистый рак молочной железы характеризуется сложностями, возникающими при интерпретации данных лучевых методов исследования. Улучшить диагностику слизистого рака может применение комплексного рентгенологического и ультразвукового исследования молочной железы с использованием современных технологий ультразвуковой диагностики.

Abstract

The aim of this article is to describe the main epidemiological, clinical and morphological diagnostic features of one of the rare breast cancer form – mucinous carcinoma of the breast. Authors present their own results of twelve-year period of research accompanying by current scientific data. Radiology patterns of mucinous carcinoma are difficult for interpretation. Mucinous carcinoma diagnosis can be improved by integrating of combination mammography with breast ultrasound with modern technologies, like sonoelastography.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

слизистый рак молочной железы, маммография, ультразвуковое исследование молочной железы

KEY WORDS

mucinous carcinoma of the breast, mammography, breast ultrasound

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Абдураимов Адхамжон Бахтиерович – д.м.н., руководитель проекта развития маммологии, заместитель директора по образовательной деятельности ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, e-mail: a.abduraimov@mknc.ru

Лесько Константин Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения, заведующий отделом последипломного образования и науки ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, e-mail: k.lesko@mknc.ru

CONTACT INFORMATION

Abduraimov Adhamzhon Bakhtierovich – MD, PhD, DSc, head of Mammology Development Project, Deputy Director, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department. Professor of radiology department, FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, e-mail: a.abduraimov@mknc.ru

Les'ko Konstantin Alexandrovich – MD, PhD, senior Researcher, Department of Radiological Techniques of Diagnosis and Treatment, Head of Educational and Scientific Department, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, e-mail: k.lesko@mknc.ru

Карпова Светлана Николаевна – к.м.н., врач-онколог
клинико-диагностического отделения ГБУЗ «Московский
клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы,
e-mail: s.karpova@mknc.ru

Karpova Svetlana Nikolaevna – MD, PhD, oncologist,
Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare
Department, Moscow, e-mail: s.karpova@mknc.ru

ВВЕДЕНИЕ

В России ведущей онкологической патологией у женщин в возрасте 15–89 лет является рак молочной железы (РМЖ), занимающий первое место по показателям заболеваемости (21,2%) и смертности (16,7%) среди злокачественных заболеваний у женщин в возрасте 15–89 лет [1]. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения, наряду с наиболее часто встречающимся неспецифическим типом РМЖ, выделяют ряд редких гистологических форм РМЖ – слизистый, тубулярный, медуллярный, папиллярный и метастатический РМЖ [2, 3]. Слизистый РМЖ (синонимы: муцинозный, коллоидный, желатинозный) представляет значительный интерес ввиду сложности клинично-диагностической картины.

Слизистый РМЖ является вторым по распространенности из редких гистологических форм после тубулярного РМЖ. Частота его встречаемости составляет 0,7–7,2% [2, 4, 5, 6]. По данным большинства авторов, слизистый рак чаще регистрируется у женщин в возрасте старше 60 лет [2, 7, 8]. Средний возраст заболевших составляет 65–71 лет [8, 9, 10, 11]. Возрастной диапазон выявления слизистого рака очень широк и составляет, по мнению разных исследователей, 25–85 лет. При этом выраженного возрастного максимума по встречаемости слизистого РМЖ не наблюдается [3, 10, 14]. В исследовании Li с соавторами выделен умеренно выраженный пик заболеваемости слизистым РМЖ, приходящийся на возрастную группу 70–79 лет [8].

Слизистый рак чаще встречается у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией, а также в менопаузе, продолжающейся более 10 лет [3]. У мужчин слизистый рак встречается крайне редко [15, 16].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОГО РМЖ

Макроскопически слизистый рак представляет собой хорошо очерченный узел, крепящийся при пальпации и более мягкий по сравнению с часто встречающимися формами РМЖ. На разрезе опухолевый узел имеет желеобразную консистенцию из-за большого количества слизи с тонкими фиброзными прослойками. Нередко встречаются участки кровоизлияний. Размеры узла переменны. Диаметр узла на момент выявления составляет в среднем

от 1 см до 10 см, достигая в редких случаях 20 см и более [2, 17]. Размер образования зависит от объема внеклеточной слизи, наполняющей опухоль [18, 19].

Впервые морфология слизистого рака была описана F. Lange в 1896 г. Выделяют «чистую» форму слизистого рака, перстневидно-клеточный рак, слизистую цистаденокарциному и слизистый рак с цилиндрическими клетками, а также смешанные формы РМЖ, характеризующиеся наличием участков протокового, папиллярного или тубулярного РМЖ. Однако чаще наблюдаются скопления слизи в узлах инвазивного протокового и долькового РМЖ [2, 4, 20, 29].

«Чистая» форма, собственно слизистый РМЖ при микроскопическом исследовании, более чем на 30% состоит из слизи. Определяются небольшие мономорфные клетки с эозинофильной цитоплазмой, располагающиеся в обширных скоплениях слизи. Клетки собираются в скопления различные по форме и размерам. Признаки фокальной атипии, фигуры митоза и микрокальцинаты не характерны, но иногда выявляются. Внутриклеточные скопления слизи встречаются редко [2, 21, 29].

Для «чистой» формы слизистого РМЖ характерны эстроген- и прогестерон-позитивность, отсутствие экспрессии HER-2, а также низкий уровень пролиферативной активности Ki-67 [8, 10, 14]. Хотя некоторые авторы обращают внимание на отсутствие четких закономерностей [4].

Выделяют гиподулярную и гипердулярную «чистую» формы слизистого РМЖ. Особенную важность представляет гипердулярная форма ввиду необходимости дифференциальной диагностики с РМЖ смешанного гистологического строения [12, 29].

«Чистая» форма слизистого РМЖ имеет наиболее благоприятный прогноз по сравнению с остальными видами РМЖ. Уровень 5-летней выживаемости слизистого РМЖ достигает 90% [10, 14].

Локорегиональное метастазирование наблюдается, по разным данным, в 3–20% [2, 3, 10]. Такой разброс значений может быть связан с особенностями ранней диагностики слизистого РМЖ, поскольку для опухолей размером до 1 см характерна 5% встречаемость вовлечения подмышечных лимфатических узлов [24, 30]. Средний срок появления отдаленных метастазов составляет 2,11 года, когда преобладает метастатическое поражение скелета [3].

В ряде крупных исследований слизистый РМЖ редко диагностировали на стадиях III и IV. Это связано как с достаточно ранней диагностикой РМЖ, так и с более бла-

гоприятным и медленным развитием заболевания, по сравнению с другими гистологическими формами РМЖ. В подавляющем большинстве наблюдений слизистого рака определялись I и II стадии [8, 9, 12].

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При клиническом осмотре слизистый РМЖ чаще всего определяется в виде округлого узла эластической консистенции. Специфические клинические симптомы РМЖ встречаются менее чем в трети наблюдений. Непальпируемые опухоли наблюдаются крайне редко – менее 1% наблюдений [2, 3].

Патогномоничных признаков слизистого РМЖ при маммографии не существует. Как правило, слизистый рак представлен образованием круглой, овальной или дольчатой, редко неправильной формы, контуры ровные и достаточно четкие, реже мелкобугристые. Структура преимущественно однородная, чаще отмечается высокая рентгенологическая плотность. При прицельной маммографии может проявиться умеренно выраженная нечеткость контуров. Тяжистые контуры возникают в случае малой продукции слизи и инфильтрации периферии образования, что нередко определяется в смешанных формах слизистого РМЖ. Особенности сложности возникают при развитии дисгормональных дисплазий молочной железы, при которых дифференциация контуров затруднена даже при использовании специальных методик при маммографии. Крайне редко в образовании определяются микрокальцинаты [21, 25].

Ультразвуковая семиотика слизистого рака неспецифична. Форма образований чаще округлая или овальная, границы четкие и ровные, реже размытые. В подавляющем большинстве наблюдений структура образования гипохогенная и относительно однородная, принципиально соответствующая таковой при фиброаденоме. Слизистый рак может визуализироваться в виде кистоподобных анэхогенных структур. Наблюдаются как различные дорсальные акустические феномены – тень и усиление. Иногда определяется лишь перестройка архитектоники тканей молочной железы [25, 26]. При доплеровском картировании обычно определяется кровоток смешанного типа. При ультразвуковой эластографии слизистый РМЖ схож с инвазивным протоковым раком. Определяется 4 и 5 тип эластограммы по Cupo, что улучшает дифференциальную диагностику слизистого РМЖ с доброкачественными образованиями [27].

Низкая клеточность, по сравнению с другими опухолями молочной железы, и большое количество свободной слизи ведут к существенным затруднениям в дифференциальной диагностике слизистого рака не только с прочи-

ми видами злокачественных опухолей молочной железы, но и с доброкачественными образованиями, что крайне важно для ранней диагностики слизистого рака и определения тактики дальнейшего лечения [10, 25].

Слизистый рак отличается от прочих видов РМЖ более благоприятным прогнозом. В ряде исследований было показано, что при скрининге РМЖ в 38% наблюдений отмечается поздняя диагностика слизистого рака, что не привело к росту смертности в группе пациенток со слизистым РМЖ [10, 25, 28].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 2004–2015 гг. диагностировано 16 наблюдений «чистой» формы слизистого РМЖ у женщин в возрасте 43–82 лет. Все наблюдения гистологически верифицированы. При клиническом обследовании, состоящем из внешнего осмотра и пальпации, в положении стоя, лежа на спине и боку, опухоль выявлена в 14 (87,5%) наблюдениях. Отрицательные результаты пальпации в 2 (12,5%) наблюдениях связаны с глубоким расположением опухоли в молочной железе. Слизистый РМЖ определялся при пальпации как подвижное округлое образование. Всем пациентам проведена рентгеновская маммография в двух проекциях – косой медиолатеральной и прямой краниокаудальной. При выявлении завуалированного контура образования в 5 (31,2%) наблюдениях выполняли прицельную маммографию с локальной компрессией. Всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским картированием, а в 11 наблюдениях (68,8%) в комбинации с ультразвуковой компрессионной эластографией.

При рентгеновской маммографии округлая форма образования определялась в 11 (68,8%) наблюдениях, овальная форма – в 5 (31,2%) наблюдениях. Образования с четким ровным контуром при маммографии определялись в 12 (75%) наблюдениях. В остальных 4 (25%) наблюдениях контур был мелкобугристый. Во всех наблюдениях образование имело однородную структуру.

При УЗИ молочных желез округлая форма определялась в 11 (68,8%) наблюдениях, включавших образования округлой формы, описанные при маммографии. В 5 (31,2%) наблюдениях диагностировали образование овальной формы. Четкие ровные контуры определялись во всех наблюдениях. Различия во внешних признаках слизистого РМЖ при маммографии и при УЗИ связаны с компрессией образования при маммографии в условиях десмопластической реакции тканей, окружающих опухоль. В 14 (87,5%) наблюдениях слизистый рак имел относительно однородную гипохогенную структуру. В 2 (12,5%) наблюдениях в образовании определялись кистоподобные анэхогенные структуры.

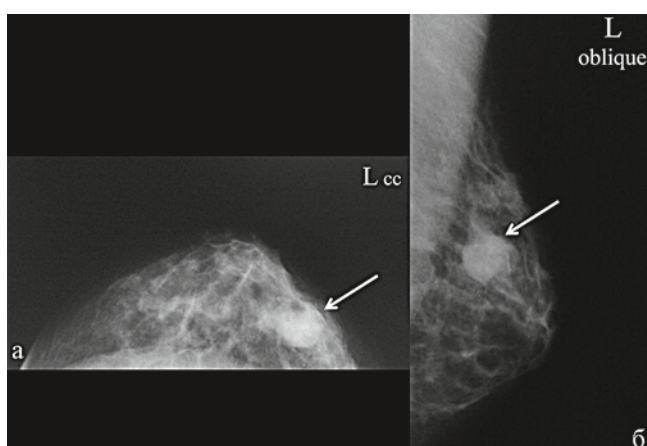


Рис. 1. Рентгеновская маммография в прямой (а) и косой (б) проекциях. В верхне-наружном квадранте левой молочной железы определяется участок уплотнения овальной формы однородной структуры, высокой рентгенологической плотности, с четкими ровными частично скрытыми за окружающими тканями контурами (стрелка)

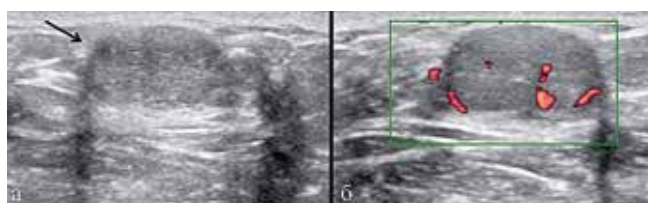


Рис. 2. УЗИ левой молочной железы в В-режиме (а) и в режиме энергетического доплеровского картирования (б). Определяется образование овальной формы с четкими ровными контурами, неоднородной изоэхогенной структуры с гипоэхогенными и гиперэхогенными элементами (стрелка), отмечаются дорсальное акустическое усиление и боковые акустические тени (а). При энергетическом доплеровском картировании выявлены признаки умеренного кровотока по смешанному типу (б)

В 9 (56,3%) наблюдениях фиксировали феномен дорсального акустического усиления, в 7 (43,7%) наблюдениях определялась дорсальная акустическая тень.

Всем пациенткам проведено доплеровское картирование, по данным которого умеренно выраженные доплерографические признаки кровотока по смешанному типу с преобладанием периферического компонента определялись во всех наблюдениях.

Ультразвуковая эластография проведена в 11 (68,8%) наблюдениях. Из них в 8 (72,7%) наблюдениях определялось снижение эластичности образования – выявляли 4 тип эластографической картины, согласно классификации Ueno, соответствующей участку твердой несжимаемой патологической ткани, характерной для злокачественного образования. В 2 (18,2%) наблюдениях эластографическая картина соответствовала 2 типу, характерному для фи-

броаденомы. В 1 (9,1%) наблюдении эластографическая картина соответствовала 5 типу, при котором снижение эластичности злокачественного образования распространяется за его контуры.

При ретроспективном изучении маммографического архива пациенток со слизистым РМЖ, соответствующим Т 3, образование определялось в 9 (56,3%) наблюдениях. В 5 (31,2%) наблюдениях выявлено постепенное увеличение образования в размерах в течение 4 лет. В 3 (18,7%) наблюдениях – в течение 3 лет. В 1 (6,3%) наблюдении опухоль медленно увеличивалась в размерах в течение 5 лет. Ни в одном из наблюдений не диагностировано вовлечения в патологический процесс лимфатических узлов или развития отдаленных метастазов. Таким образом, выявленные нами признаки в целом соответствовали современным представлениям о классической семиотике слизистого РМЖ.

Для иллюстрации описанных особенностей рентгенологической и ультразвуковой картины слизистого РМЖ приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 62 лет, обратилась в ГБУЗ МКНЦ ДЗМ с жалобами на пальпируемое образование в верхненаружном квадранте левой молочной железы.

При клиническом осмотре молочные железы симметричны, кожные покровы не изменены. Околососковые зоны не деформированы, выделений из сосков нет. При пальпации в верхненаружном квадранте левой молочной железы определяется образование плотноватой консистенции, подвижное при пальпации.

При рентгеновской маммографии в верхненаружном квадранте левой молочной железы определяется образование овальной формы однородной структуры, высокой рентгенологической плотности, с четкими ровными частично завуалированными за окружающими тканями контурами, размерами 18x13 мм (рис. 1).

При УЗИ в верхненаружном квадранте, на «11 часах», левой молочной железы определяется образование овальной формы с четкими ровными контурами, неоднородной изоэхогенной структуры с гипоэхогенными и гиперэхогенными элементами, размерами 16x10 мм. Отмечается дорсальное акустическое усиление и боковые акустические тени (рис. 2а). При энергетическом доплеровском картировании выявлены признаки умеренного кровотока по смешанному типу (рис. 2б). Неравномерное снижение эластичности образования, определяемое при компрессионной эластографии, в наибольшей степени соответствует 4 типу эластограммы по Ueno (рис. 3).

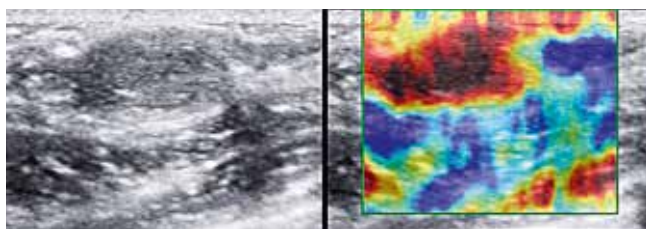


Рис. 3. Ультразвуковая качественная эластография молочной железы. Определяется неравномерное снижение эластичности образования, эластограмма в наибольшей степени соответствует 4 типу по Ueno

В результате трепанобиопсии выявленного образования получено большое количество слизи с включениями мелких мономорфных клеток. Клинико-диагностические и патоморфологические особенности соответствовали слизистой форме РМЖ. Произведена левосторонняя мастэктомия. При гистологическом исследовании

препарата молочной железы определяется патоморфологическая картина «чистой» формы слизистого РМЖ на стадии I (T1cN0M0).

ВЫВОДЫ

Диагностика слизистого рака представляет сложности ввиду особенностей его строения и диагностической картины. Применение маммографии или УЗИ молочной железы в В-режиме, в качестве единственного метода диагностики, не позволяет провести достоверную дифференциальную диагностику слизистого РМЖ от доброкачественных заболеваний молочной железы, что обусловлено своеобразным строением слизистого РМЖ.

Улучшить диагностику слизистого рака может внедрение комплексного рентгеносонографического исследования молочной железы с использованием современных технологий ультразвуковой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Злокачественные заболевания в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России» [под. ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой]. М., 2016. 134 с.
Zlokachestvennye zabolevaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'). FGBU «MNIOI im. P. A. Gercena Minzdravsoctvitiya Rossii» [pod. red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj]. M., 2016. 134 s.
2. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., P. H. Tan, van de Vijver M. J. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC, 2012. P. 8–32, 60–61.
3. Высоцкая И. В., Ермилова В. Д., Летягин В. П., Г. В. Мартынова, Е. А. Ким. Клинические и морфопрогностические особенности редких гистологических типов рака молочной железы. М.: АБВ-пресс, 2011. 142 с.
Vysockaja I. V., Ermilova V. D., Letjagin V. P., G. V. Martynova, E. A. Kim. Klinicheskie i morfoprognosticheskie osobennosti redkih gistologicheskix tipov raka molochnoj zhelezy. M.: ABV-press, 2011. 142 s.
4. Григорук О. Г., Михеева Н. А., Лазарев А. Ф. Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости. // Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология/Онкогинекология. 2011. № 4. С. 32–36.
Grigoruk O. G., Miheeva N. A., Lazarev A. F. Slizistyj rak molochnoj zhelezy: klinicheskie i citologicheskie osobennosti, rezul'taty lechenija, analiz vyzhivaemosti. // Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. Mammologija/Onkoginekologija. 2011. № 4. S. 32–36.
5. Louwman M. W., Vriezen M., van Beek M. W., Nolthenius-Puylaert M. C., van der Sangen M. J., Roumen R. M., Kiemeny L. A., Coebergh J. W. Uncommon breast tumor in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. // Int. J. Cancer. 2007. № 121. P. 127–135.
6. Lacroix-Triki M., Suarez P. H., MacKay A., Lambros M. B., Natrajan R., Savage K. et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. // J. Pathol. 2010. № 222. P. 282–289.
7. Bae S. Y., Choi M.-Y. Cho D. H. Mucinous carcinoma of the breast in comparison with invasive ductal carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis. // J. Breast Cancer. 2011. Vol. 14. № 4. P. 308–313.
8. Li C. I., Uribe D. J., Daling J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. // British Journal of Cancer. 2005. № 93. P. 1046–1052.

9. Anderson W. F., Chu K. C., Chang S., Sherman M. E. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma.// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. № 13. P. 1128–1135.
10. Dieci M. V., Orvieto E., Dominici M., Conte P., Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities.//*Oncologist.* 2014. Vol. 19. № 8. P. 805–813.
11. Dhillon R., Depree P., Metcalf C., Wylie E. Screen-detected mucinous breast carcinoma: potential for delayed diagnosis.// *Clin. Radiol.* 2006. Vol. 61. № 5. P. 423–430.
12. Park S., Koo S., Kim J.-H., Yang W.I., Park B.W., Lee K. S. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in Korea: comparison with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified.//*J. Korean Med. Sci.* 2010. № 25. P. 361–368.
13. Son B. H., Kwak B. S., Kim J. K. et al. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean patients with breast cancer during the last 15 years.//*Arch. Surg.* 2006. № 141. P. 155–160.
14. Di Saverio S., Gutierrez J., Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma.//*Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 111. № 3. P. 541–547.
15. Ingle A. P., Kulkarni A. S., Patil S. P., Kumbhakarna N. R., Bindu R. S. Mucinous carcinoma of the male breast with axillary lymph node metastasis: Report of a case based on fine needle aspiration cytology.//*J. Cytol.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 72–74.
16. Aggarwal R., Rajni, Khanna G., Beg S. Mucinous carcinoma in a male breast case report.//*J. Cytol.* 2011. № 28. P. 84–86.
17. Mizuta Y., Mizuta N., Sakaguchi K., Hachimine Y., Sawai K., Urasaki K. et al. A case of non-metastatic mucinous carcinoma of the breast.//*Breast cancer.* 2005. Vol. 12. № 4. P. 337–340.
18. Paramo J. C., Wilson C., Velarde D., Giraldo J., Poppiti R. J., Mesko T. W. Pure mucinous carcinoma of the breast: is axillary staging necessary.//*Ann. Surg. Oncol.* 2002. № 9. P. 161–164.
19. Komenaka I. K., El-Tamer M. B., Troxel A., Hamele-Bena D., Joseph K. A., Horowitz E. et al. Pure mucinous carcinoma of the breast.//*Am. J. Surg.* 2004. № 184. P. 528–532.
20. Рак молочной железы./ под ред. У. И. Чен, Э. Уордли; ред. серии А. Т. Скарин; пер. с англ. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. С. 66–71.
21. Insausti L. J. P., Garcia E. S. Mucinous breast carcinoma showing as a cluster of suspicious microcalcifications on mammography.// *Eur. Radiol.* 1998. № 8. P. 1666–1668.
22. Lam W. W. M., Chu W. C. W., Tse G. M., Ma T. K. Sonographic Appearance of Mucinous Carcinoma of the Breast.// *AJR.* 2004. № 182. P. 1069–1074.
23. Wong S. L., Chao C., Edwards M. J., Carlson D. J., Laidley A., Noyes R. D. et al. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes.// *Am. J. Surg.* 2002. № 184. P. 492–498.
24. Diab S. G., Clark G. M., Osborne C. K., Libby A., Allred D. C., Elledge R. M. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas.// *J. Clin. Oncol.* 1999. № 17. P. 1442–1448.
25. Kopans D. B. Breast Imaging. Breast Imaging. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 862.
26. Заболоцкая Н. В., Заболоцкий В. С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: ООО «Фирма СТРОМ». 2010. С. 216–218.
27. Zabolockaja N. V., Zabolockij V. S. Novye tehnologii v ul'trazvukovoj mammografii. М.: ООО «Фирма СТРОМ». 2010. С. 216–218.
28. Mori M., Tsunoda H., Kawauchi N., Kikuchi M., Honda S., Suzuki K., Yamauchi H. Elastographic evaluation of mucinous carcinoma of the breast.// *Breast Cancer.* 2012. Vol. 19. № 1. P. 60–63.
29. Dhillon R., Depree P., Metcalf C., Wylie E. Screen-detected mucinous breast carcinoma: potential for delayed diagnosis.// *Clin. Radiol.* 2006. Vol. 61. № 5. P. 423–430.
30. Toll A., Joneja U., Palazzo J. Pathologic spectrum of secretory and mucinous breast lesions.// *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016. Vol. 140. № 7. P. 644–650.
31. Skotnicki P., Sas-Korczynska B., Strzepek L., Jakubowicz J., Blecharz P., Reinfuss M., Walasek T. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: a comparison of clinical outcomes and treatment results.// *Breast J.* 2016.

ЛЯДОВ В. К., КОЗЫРИН И. А.
LYADOV V. K., KOZYRIN I. A.

Профилактика неспецифических осложнений после резекций печени у пациентов старческого возраста

Prevention of non-surgical complications after hepatic resections in the elderly patients

Цитирование: Lyadov V. K., Kozyrin I. A. Prevention of non-surgical complications after hepatic resections in the elderly patients. *Malignant Tumours* 2016; 4: 36–40.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–36–40

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста составляют все более значимую группу среди оперированных на печени больных. Высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также послеоперационной энцефалопатии делает актуальным поиск методов профилактики подобных неспецифических осложнений резекций печени в данной группе пациентов. Нами изучено влияние стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов с заболеваниями печени в возрасте до и старше 70 лет на частоту данных осложнений.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения пациентов, которым была выполнена резекция печени в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» за 2013–2016 гг. Проведен сравнительный анализ результатов 122 плановых резекций печени, проведенных у 99 больных в возрасте до 70 лет, и 30 аналогичных вмешательств, выполненных у 29 более пожилых пациентов. Среди пациентов старше 70 лет была отмечена значительно более высокая частота сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в то время как у более молодых пациентов значительно чаще проводилась предоперационная химиотерапия.

Результаты

Различий между группами по объему операций, продолжительности кровопотери, длительности вмешательств отмечено не было. Число тяжелых (III–IV ст. по классификации Dindo-Clavien) осложнений у пациентов до и старше 70 лет, соответственно, составило 22% и 20%, летальных исходов – 6% и 7%. Несмотря на сопоставимую долю обширных резекций в группах пациентов, у более пожилых пациентов чаще развивалась печеночная недостаточность (13 против 7%). Неспецифические осложнения развились у 3 пациентов: пневмония и сердечная недостаточность в группе больных до 70 лет, и фибрилляция предсердий в группе пожилых пациентов.

Заключение

Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов, нуждающихся в резекции печени, позволяет снизить число неспецифических осложнений операции вне зависимости от возраста.

Abstract

Elderly patients constitute a significant part of patients undergoing liver resection. Non-specific cardio-vascular and pulmonary complications as well as postoperative delirium are common in this group of patients. We analyzed the impact of a standardized perioperative care protocol on the rate of such complications after resections of the liver in patients younger and older than 70 years.

Material and methods

We analyzed the results of elective liver resections, performed in the Department of Surgical Oncology of the Medical and Rehabilitation Center under the Ministry of Health from 2013 to 2016. There were 122 resection in 99 patients less than 70 years old and 30 procedures in 29 elderly patients. Patients in the elderly group had significantly more cardio-vascular co-morbidities whereas younger patients have had preoperative chemotherapy more often.

Results

There were no differences regarding the extent of liver resection, bloodloss, operating time. Severe morbidity (Clavien-Dindo III–IV grade) developed in 22 and 20% among patients younger and older 70, respectively, mortality was 6 and 7%. Elderly patients developed liver failure more often (13 vs 7%). There were 3 non-specific complications: pneumonia and heart failure in patients younger than 70 years and atrial fibrillation in an elderly patient.

Conclusion

Standardized protocol of perioperative care in patients undergoing hepatectomy leads to a very low rate of non-specific postoperative complications.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастазы в печень, резекция печени, пожилой возраст, периоперационное ведение

KEY WORDS

liver metastases, hepatectomy, elderly age, perioperative care

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лядов Владимир Константинович – к.м.н., зав. отделением хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» МЗ РФ, ассистент кафедры онкологии РМАПО, г. Москва, e-mail: vlyadov@gmail.com

Козырин Иван Александрович – к.м.н., руководитель Центра торакоабдоминальной онкологии отделения хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: kozyrin82@yandex.ru

CONTACT INFORMATION

Lyadov Vladimir Konstantinovich – MD, PhD, chief Department of Surgical Oncology, Medical and Rehabilitation Center under the Russian Ministry of Health, Moscow, e-mail: vlyadov@gmail.com

Kozyrin Ivan Aleksandrovich – MD, PhD, chief Department of Surgical Oncology, Unit of Thoraco-abdominal Oncology, Medical and Rehabilitation Center under the Russian Ministry of Health, Moscow, e-mail: kozyrin82@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Резекционные вмешательства являются наиболее распространенным и эффективным методом лечения опухолей печени первичной и вторичной природы. Показано, в частности, что у больных с метастазами рака толстой кишки в печень успешная радикальная резекция позволяет добиться высоких показателей отдаленной выживаемости вне зависимости от исходного возраста пациента [1]. В то же время, старение населения и расширение показаний к операции делают оценку возможности проведения резекции печени у больных пожилого и старческого возраста, нередко страдающих серьезными сопутствующими заболеваниями, все более важной проблемой для хирургов-гепатологов [2]. Наряду со снижением уровня послеоперационной летальности и числа тяжелых хирургических осложнений, важнейшей задачей в этой группе пациентов является уменьшение количества неспецифических осложнений. Показано, что осложнения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем являются одной из значимых причин летальности у пожилых пациентов [3], а развитие послеоперационной энцефалопатии затрудняет реабилитацию и значительно продлевает пребывание больных в стационаре [4]. Считается, что эффективным способом решения данной задачи является применение в периоперационном периоде так называемой концепции ускоренной послеоперационной реабилитации (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery, или Fast-Track) в виде формализованных протоколов периоперационного ведения пациентов [5–7].

Нами проведен анализ результатов внедрения подобного протокола в отношении пациентов, перенесших резекции печени различного объема в нашем отделении с января 2013 по март 2016 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2013 года в Центре торакоабдоминальной онкологии отделения хирургической онкологии ЛРЦ в рутинную клиническую практику внедрены стандартизированные протоколы периоперационного ведения пациентов. До этого времени применялись отдельные компоненты данных протоколов, что не позволяет проанализировать эффект их применения в более раннем периоде. В рамках настоящего исследования проведен анализ записей проспективной базы данных отделения и электронных историй болезни пациентов, перенесших резекцию печени с начала 2013 по март 2016 г. Проведен сравнительный анализ результатов лечения в группе пациентов моложе 70 лет (122 операции) и более пожилой группе (30 вмешательств).

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В предоперационном периоде врач и медсестра-координатор программ ускоренной реабилитации проводят подробное информирование пациента и его родных о деталях операции и периоперационного ведения. Механическую подготовку кишечника не проводим за исключением ситуаций, когда требуется одномоментное вмешательство на печени и прямой кишке. В день перед операцией ограничений в диете у пациента нет. Вечером перед операцией проводится подкожная инъекция одного из антикоагулянтных препаратов в профилактической дозировке. Седативные препараты не применяем. За 2–3 часа до операции больной под контролем медсестры выпивает 200–400 мл жидкости (сладкий чай) с целью профилактики гиповолемии.

Перед подачей больного в операционную в отделении проводится антибиотикопрофилактика цефалоспорином 2 поколения, при длительности операции более 4 ч препарат вводится повторно. В дальнейшем антибиотики используются только при наличии таких факторов риска инфекционных осложнений, как высокая продолжительность операции, большой объем кровопотери, наличие в анамнезе холангита и других инфекционных процессов. Анестезиологическое пособие включает в себя применение газовых анестетиков в сочетании с фентанилом и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Перед открытыми операциями рутинно устанавливается эпидуральный катетер для послеоперационного обезболивания. Центральный венозный катетер (ЦВК) устанавливается перед обширными резекциями печени. Назогастральное дренирование не применяем. Инфузионная поддержка при отсутствии кровопотери минимальна (рестриктивный протокол). По окончании вмешательства стремимся к экстубации в операционной либо в палате пробуждения. Перевод в отделение реанимации осуществляем только после обширных резекций печени при наличии риска послеоперационной печеночной недостаточности.

После операции в палате интенсивной терапии или в отделении пациента активизируют медсестры и инструкторы ЛФК. С целью профилактики ателектазов используем побудительную спирометрию. Проводится антикоагулянтная профилактика. Обезболивание основано на сочетании двух НПВС разнонаправленного действия и продленной эпидуральной анальгезии, а также контролируемой пациентом анальгезии трамадолом. Вечером после операции пациент может пить и поужинать, со следующего дня ограничений по питанию нет. С первых суток послеоперационного периода поощряется полная двигательная активность пациента. При стабиль-

ных лабораторных показателях, отсутствии признаков печеночной недостаточности и значимого воспаления, а также при готовности пациента проводится выписка.

СТАДИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Для оценки осложнений применяли принятую на сегодняшний день классификацию Dindo-Clavien [8]. При наличии у пациента нескольких осложнений учитывали наиболее тяжелое. Стремимся к учету любых отклонений послеоперационного периода от нормы.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ SPSSv20. Для оценки различий между непрерывными переменными использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов до 70 лет 99 пациентам было выполнено 122 операции, в т.ч. у 1 пациента выполнено 3 оперативных вмешательства, у 21 – две операции. Среди пациентов старшей возрастной группы 2 операции выполнены у одного пациента. Основные характеристики исследуемых групп представлены в Табл. 1. Статистически значимые различия между группами обусловлены возрастными особенностями: в старшей возрастной группе значительно чаще отмечены сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания,

но реже проводилась химиотерапия в предоперационном периоде.

При анализе результатов проведенных операций (Табл. 2) необходимо отметить, что существенных различий между группами выявить не удалось по большинству из проанализированных показателей, включая общее число легких и тяжелых осложнений, госпитальную летальность и продолжительность пребывания пациента на койке после операции. Лишь частота послеоперационной печеночной недостаточности была выше у больных пожилого возраста (13% против 7%), однако в большинстве случаев речь шла о легкой степени тяжести данного осложнения (класс А по классификации ISGLF).

Таблица 1. Основные клиничко-эпидемиологические показатели исследуемой группы пациентов

Показатель	Группа 1 (до 70 лет), n=99	Группа 2 (после 70 лет), n=29	p
Возраст, лет (медиана±ст.откл.)	60±9	76±3	
Пол (ж: м)	48:51	14:15	0,984
Сопутствующие заболевания (%):			
Сердечно-сосудистые	55 (56)	26 (90)	0,001
Органов дыхания	41 (41)	20 (69)	0,009
Сахарный диабет	8 (8)	2 (7)	0,835
Гепатит/цирроз	14 (14)	6 (21)	0,395
	8 (8)	2 (7)	0,835
Диагноз (%):			
МКРР	68 (69)	17 (59)	0,315
МНКРР	10 (10)	3 (10)	0,970
ГЦР/ХЦР/ЖП	8/5/2 (15)	4/3/1 (28)	0,127
Прочее	6 (6)	1 (3)	0,588
Химиотерапия до операции (%)	57 (58)	7 (24)	0,020

Таблица 2. Результаты операций

Показатель	Группа 1 (до 70 лет), n=122	Группа 2 (после 70 лет), n=30	Р
Лапароскопическая операция (%)	20 (16)	4 (13)	0,681
Обширный (≥ 3 сегментов) объем (%)	69 (57)	19 (63)	0,502
Комбинированная операция (%)	33 (27)	8 (27)	0,966
Объем кровопотери, мл $\pm$ ст.откл.	400 $\pm$ 502	350 $\pm$ 452	0,245
Длительность операции, мин $\pm$ ст.откл.	270 $\pm$ 112	245 $\pm$ 100	0,357
Легкие осложнения (%)	22 (18)	6 (20)	0,804
Тяжелые осложнения (%)	28 (22)	6 (20)	0,729
Печеночная недостаточность (%)	8 (7)	7 (13)	0,006
Желчеистечение (%)	18 (15)	3 (10)	0,500
Нагноение раны (%)	9 (7)	2 (7)	0,893
Инфекционные осложнения (%)	29 (24)	6 (20)	0,661
Летальность (%)	7 (6)	2 (7)	0,847
Послеоперационный койкодень, сут $\pm$ ст.откл.	8 $\pm$ 7	11 $\pm$ 10	0,480

В то же время, необходимо отметить, что лишь 3 операции (2%) привели к развитию неспецифического осложнения. Среди пациентов моложе 70 лет были отмечены нижне-долевая пневмония, потребовавшая лечения антибиотиками, и острая сердечная недостаточность, купированная в условиях кардиореанимации. В группе пациентов старше 70 лет у одного больного развилась фибрилляция предсердий, купированная консервативно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что комплексный подход к различным аспектам периоперационного ведения пациентов позволяет добиться оптимальных результатов с точки зрения профилактики осложнений в абдоминальной хирургии [6]. Систематические обзоры проведенных исследований показали, что стандартизированные алгоритмы периоперационного ведения позволяют значительно снизить число послеоперационных осложнений, в т.ч. среди пожилых пациентов (по данным одного из рандомизированных исследований, с 57% до 27%), прежде всего, за счет неспецифических осложнений [9–10].

Учитывая комплексный характер предложенного протокола, существенное значение имеет анализ эффективности и безопасности отдельных аспектов ведения пациентов, отличающихся от традиционно применяемых подходов. Так, на протяжении длительного времени абдоминальные хирурги проводят механическую подготовку кишечника перед операциями, в т.ч. и на печени. В то же время установлено, что применение осмотических слабительных средств, особенно у пожилых пациентов, может привести к значимым

водно-электролитным нарушениям. В частности, мета-анализ проведенных в колоректальной хирургии исследований подтвердил, что механическая подготовка кишечника не способствует снижению числа осложнений, а у пожилых пациентов может привести к увеличению их числа [11].

Отказ от предоперационной седации, привычной для многих клиник, замедляет послеоперационную реабилитацию пациентов и может увеличивать длительность их пребывания в стационаре [12].

Большое значение, особенно в связи с широким использованием продленной эпидуральной аналгезии, имеет профилактика интраоперационной гиповолемии. Показано, что одним из наиболее серьезных факторов, обуславливающих развитие гиповолемии, является предоперационное голодание [13]. Однако в настоящее время твердо установлено, что прием 200–400 мл жидкости за 2–3 часа до вмешательства не ведет к повышенному риску аспирации. При этом вероятность развития гиповолемии и, в результате, повышенного объема внутривенной инфузии во время операции существенно ниже [14].

Еще одним важнейшим компонентом эффективной послеоперационной реабилитации является раннее восстановление нормального питания. Существует обширная доказательная база, демонстрирующая возможность раннего начала энтерального или перорального кормления после вмешательств на различных органах желудочно-кишечного тракта [7, 15, 16].

Наконец, принципиальное значение для профилактики неспецифических осложнений имеет ранняя (в первые часы после операции) активизация пациентов, которая в нашем отделении проводится совместно инструкторами ЛФК и медсестрами отделений. Оптимальным с точки зрения

восстановления является пребывание больных вне постели не менее 2 часов в день операции, а на следующие сутки не менее 6 часов. Постельный режим повышает инсулинорезистентность, потерю мышечной массы, снижает вентиляцию легочной паренхимы и, следовательно, оксигенацию тканей, повышает вероятность тромбоэмболических осложнений [6].

С нашей точки зрения, именно рутинное проведение операций на печени без предшествующей механической подготовки кишечника, седации и голодания, с последующими активизацией больных и ранним энтеральным пита-

нием позволило нам добиться снижения частоты неспецифических хирургических осложнений до 2%.

Ретроспективный характер нашего исследования и небольшой размер исследованной когорты пациентов не позволяют прийти к жестким рекомендациям. В то же время, показанное в нашем исследовании низкое для данной тяжелой группы пациентов количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем подтверждает наше мнение об эффективности и безопасности используемого нами стандартизированного алгоритма ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Adam R., Frilling A., Elias D. и др. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br. J. Surg.* 2010; 97:366–376.
- Cook E. J., Welsh F. K. S., Chandrakumaran K. et al. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Disease*. 2012; 14:1210–1216.
- Nozawa A., Kubo S., Takemura S., Sakata C., Urata Y., Nishioka T., Kinoshita M., Hamano G., Uenishi T., Suehiro S. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in super-elderly patients aged over 80 years and older in the first decade of the 21st century. *Surg Today*. 2015; 45(7): 851–7.
- Zhou Y., Zhang X., Zhang Z., Liu X., Wu L., Li Y., Li B. Hepatectomy in elderly patients: does age matter? *World J Surg*. 2013; 37(12): 2899–2910.
- Лядов К. В., Кочатков А. В., Лядов В. К. Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в лечении опухолевых заболеваний ободочной кишки. *Хирургия*, 2015. – № 6. – С. 84–90.

Lyadov K.V., Kochatkov A.V., Lyadov V.K. Enhanced recovery in the cancer colorectal surgery. *Chirurgiia* 2015; 6: 84–90.
- Kehlet H., Wilmore D. W. Multimodal strategies to improve surgical outcome // *Am J Surg.* – 2002. – Jun. – Т. 183, № 6. – С. 630–41.
- Coolsen M. Enhanced perioperative care in pancreatic and liver surgery. *Maastricht*: 2014. 274 p.
- Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug; 240(2):205–13.
- Mastracci T. M., Cohen Z., Senagore A. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. Fast-track programs in colonic surgery. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery // *Can J Surg.* – 2008. – Т. 51, № 1. – С. 70–2.
- Bagnall N. M., Malietzis G., Kennedy R. H., Athanasiou T., Faiz O., Darzi A. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. *Colorectal Dis*, 2014. – № 16(12). – С. 947–956.
- Slim K., Vicaut E., Panis Y., Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation // *Br J Surg.* – 2004. – Sep. – Т. 91, № 9. – С. 1125–30.
- Walker K. J., Smith A. F. Premedication for anxiety in adult day surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. № 4. – C. CD002192.
- Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2006. – Sep. – Т. 20, № 3. – С. 429–38.
- Holte K., Foss N. B., Svensen C., Lund C., Madsen J. L., Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume // *Anesthesiology.* – 2004. – Feb. – Т. 100, № 2. – С. 281–6.
- Andersen H. K., Lewis S. J., Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. № 4. – C. CD004080.
- Han-Geurts I. J., Hop W. C., Kok N. F., Lim A., Brouwer K. J., Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery // *Br J Surg.* – 2007. – May. – Т. 94, № 5. – С. 555–61.

АНПИЛОГОВ С. В., ШЕВЧУК А. С., НОВИКОВА Е. Г.
ANPILOGOV S. V., SHEVCHUK A. S., NOVIKOVA E. G.

Лапароскопическая экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией как альтернатива лапаротомии при лечении рака эндометрия

Laparoscopic hysterectomy with a pelvic lymphadenectomy, as alternative laparotomy at endometrium cancer surgery

Цитирование: Anpilogov S. V., Shevchuk A. S., Novikova E. G. Laparoscopic hysterectomy with a pelvic lymphadenectomy, as alternative laparotomy at endometrium cancer surgery. *Malignant Tumours* 2016; 4: 41–47.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–41–47

Резюме

В гинекологическом отделении онкологического института им. П. А. Герцена с июля 2010 г. по декабрь 2015 г. лапароскопическая гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по поводу рака эндометрия I стадии выполнена у 210 женщин. Техника операции модифицирована в соответствии с онкологическими требованиями. С целью увеличения абластичности операции до установки маточного манипулятора пересекались основные сосуды, участвующие в кровоснабжении матки.

Средний возраст всех пациенток составил $55 \pm 11,5$ лет.

Более половины (64%) пациенток имели избыточную массу тела, либо ожирение (медиана ИМТ = 27).

Продолжительность операции варьировала от 105 до 305 минут, в среднем составила $167,3 \pm 43,1$, медиана 173 минуты. Средняя кровопотеря составила 95 мл (медиана 65 мл). В ложе удаленных лимфоузлов у 37,1% больных (N=78) отмечено формирование лимфатических кист. Общая продолжительность пребывания в стационаре составила $9,8 \pm 2,8$ койко-дней, после операции – $6,9 \pm 1,7$ дней. Таким образом, послеоперационный период характеризовался в целом гладким течением и минимальным числом осложнений.

Лапароскопическая экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией может рассматриваться в качестве безопасной альтернативы классическим лапаротомным методам.

Abstract

In gynecology department of oncologic institute of P. A. Herzen from July, 2010 to December, 2015, the laparoscopic hysterectomy with a pelvic lymphadenectomy concerning endometrial cancer of the I stage is executed at 210 women. Technology of operation is modified according to oncologic demands. Before installation of the uterine manipulator the main vessels participating in blood supply of a uterus for an operation ablastichnost were alloyed.

Average age of all patients made $55 \pm 11,5$ years. More than a half (64%) of patients had the excess body weight, or an obesity (BMI median = 27). Duration of operation varied from 105 to 305 minutes, averaged $167,3 \pm 43,1$, a median 173 minutes.

An average hemorrhage made 95 ml (a median of 65 ml).

At 37,1% of patients (N=78) formation of lymphatic cysts is noted. The general duration of stay in a hospital made $9,8 \pm 2,8$ days, after operation – $6,9 \pm 1,7$ days. Thus, the postoperative period was characterized in general by a smooth current and the minimum of complications.

The laparoscopic hysterectomy with a pelvic lymphadenectomy can be considered as a safe alternative to classical laparotomy techniques.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

лапароскопическая экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией, рак эндометрия, маточный манипулятор

KEY WORDS

the laparoscopic hysterectomy with a pelvic lymphadenectomy, endometrial cancer, the uterine manipulator

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Анпилогов Сергей Владимирович – к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена, г. Москва, e-mail: ann0071@list.ru

Шевчук Алексей Сергеевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена, г. Москва

Новикова Елена Григорьевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Anpilov Sergey Vladimirovich – MD, PhD, research associate of office of gynecology MNI OI P. A. Herzen, Moscow, e-mail: ann0071@list.ru

Shevchuk Alexey Sergeyevich – MD, PhD, leading researcher of office of gynecology MNI OI P. A. Herzen, Moscow

Novikova Elena Grigoryevna – MD, PhD, DSc, Professor, the head of office of gynecology MNI OI P. A. Herzen, Moscow

ВВЕДЕНИЕ

Экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией – типичная онкологическая операция, не применяющаяся в гинекологии. Однако отдельные ее этапы, например гистерэктомия, выполняются как в ходе лечения неинвазивного рака тела матки, так и при чаще встречающейся доброкачественной патологии (миома матки, аденомиоз). Малоинвазивная методика, при этом, имеет преимущества, обусловленные лучшими показателями реабилитации, меньшими осложнениями, особенно у пациенток с ожирением.

Рак тела матки – наиболее часто встречающаяся патология в онкогинекологии. Распространенность данного заболевания имеет тенденцию к увеличению. Диаграмма 1. Удельный вес больных с начальными стадиями опухоли составляет около 80% [3, 20]. Несмотря на благоприятный прогноз рака эндометрия и в большинстве случаев высокую эффективность лечения как в клинической практике, так и в литературе, отмечены случаи генерализации и массивного прогрессирования (метастазы в легкие, кости) при начальных стадиях, что связывают с особенностями патогенеза опухолей эндометрия [15].

Вопрос забрюшинной лимфаденэктомии (тазовая и парааортальная) в хирургическом лечении рака эндометрия до сих пор остается дискуссионным. Стадирующая лимфаденэктомия при минимальных проявлениях опухолевого процесса не всегда оправдана, поскольку расширение объема операции приводит к ухудшению качества жизни и увеличению осложнений. Методики определения сторожевых лимфатических узлов, формирование факторов минимального риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов (отсутствие инвазии в миометрий, высокая степень дифференцировки опухоли, эндометриодная морфологическая форма) в клинической практике недостаточны, чтобы отказаться от лимфодиссекции [21]. Ответственность выбора объе-

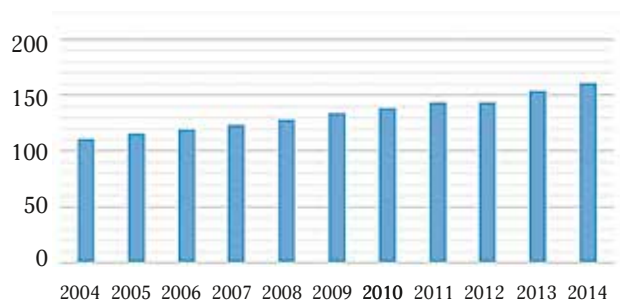


Диаграмма 1. Численность заболевших раком эндометрия на 100000 населения с 2004 по 2014 гг. [2]

ма операции в данной ситуации, безусловно, возложена на хирурга. В связи с чем, велика частота неоправданных тазовых лимфаденэктомий. В последнее время предпочтительным методом для ее выполнения является видеоэндоскопическая хирургия, поскольку обеспечивает лучшую визуализацию и прецизионное выполнение операции [12, 17].

Нельзя не отметить ятрогенные факторы лапароскопических вмешательств: диссеминация в условиях инсуффляции углекислого газа, «port-site» метастазы, применение маточного манипулятора у больных с опухолями матки. Сочетание повышенного внутрибрюшного давления с инсуффляцией углекислого газа создает условия для повреждения клеток мезотелия. Высвобождение из них химических соединений острой фазы воспаления в сочетании с угнетением фактора некроза опухолей формирует благоприятный фон для имплантации и роста опухолевых клеток (рис. 1).

Имплантационные метастазы в области троакарных ран («port-site» метастазы) объясняются тем, что аэрозоль, содержащий опухолевые клетки, выходит из брюшной полости через троакарные раны. Локальная иммуносупрессия и активация факторов роста способствуют имплантации и росту опухоли. При начальных стадиях рака эндометрия вероятность обнаружения зло-



Рис. 1. Port-site метастаз, 1,5 года без лечения

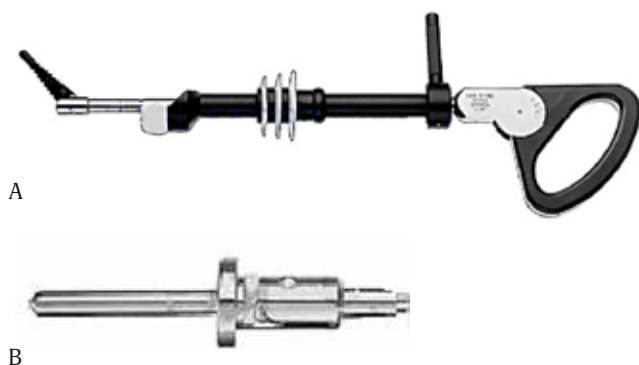


Рис. 2. Маточный манипулятор по Clermont-Ferrand
А – общий вид, В – наконечник манипулятора

качественных клеток в брюшной полости крайне мала, однако все внутриматочные манипуляции повышают риск перитонеального распространения опухоли из полости матки.

Сомнения в том, что видеоэндоскопические операции могут снизить эффективность лечения, обусловлены рядом объективных факторов: отсутствие возможности пальпаторной ревизии, разрушение структуры опухоли при манипуляции маткой во время операции. Техника лапароскопической гистерэктомии заимствована из гинекологической практики, а следовательно, с целью минимизации хирургических осложнений, предполагает использование маточного манипулятора (рис. 2).

На протяжении всей операции данный инструмент находится в матке (около 2-х часов). Несмотря на различные конфигурации насадок, в том числе атравматичные, он значительно повреждает ее полость и цервикальный канал, что приводит к большей частоте сосудистой инвазии опухоли и положительным перитонеальным смывам [6].

С учетом указанных выше факторов, абластично выполненная лапароскопическая экстирпация матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией в последнее время рассматривается в качестве альтернативы в лечении начального рака эндометрия [7, 9, 14, 16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В гинекологическом отделении онкологического института им. П. А. Герцена за пятилетний интервал, с июля 2010 г. по декабрь 2015 г., лапароскопическая гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по поводу рака эндометрия I стадии выполнена у 210 женщин.

Критерии включения:

1. Клиническая стадия заболевания

(по классификации FIGO 2009 г., TNM 7-е издание):

- IA стадия (без инвазии) cT1aNoMo в сочетании с умеренной или низкой степенью дифференцировки опухоли и тотальным поражением всей полости матки; рецидив либо продолженный рост опухоли после самостоятельной гормонотерапии у пациенток репродуктивного возраста;
- IB стадия cT1bNoMo.

2. Гистологические варианты: эндометриоидная аденокарцинома, эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, светлоклеточная аденокарцинома, аденоплоскоклеточный рак.

3. Отсутствие распространения опухоли на шейку матки и признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным МРТ и УЗИ.

Техника операции модифицирована в соответствии с онкологическими требованиями. С целью увеличения абластичности операции до установки маточного манипулятора пересекались основные сосуды, участвующие в кровоснабжении матки. Для предотвращения механического «выдавливания» опухолевых масс из полости матки по маточным трубам в брюшную полость выполнялась их коагуляция в области перешейка с обеих сторон. Одновременно пересекались собственные связки яичников, круглые связки матки, поочередно с обеих сторон коагулировались и пересекались воронко-тазовые связки. При осуществлении доступа к маточным артериям и венам париетальная брюшина над наружной подвздошной артерией рассекалась вдоль стенки таза от круглой связки матки в проксимальном направлении ориентировочно до уровня развилки общей подвздошной артерии. Далее лигировались маточные артерии и вены на расстоянии 1 см от места отхождения от передней ветви внутренних подвздошных сосудов и устанавливался маточный манипулятор.

Следующий этап операции – тазовая лимфаденэктомия. Выбранной проксимальной ее границей был уровень на 2 см выше бифуркации общей подвздошной артерии. В дистальном направлении клетчатка удалялась до вены, огибающей подвздошную кость. Наружной и внутренней границами лимфаденэктомии являлись подвздошно-поясничная мышца (в пределах генито-фemorального нерва) и пупочная артерия (ветвь внутренней подвздошной). Обтураторный нерв являлся задней границей лимфодиссекции. Удаленную клетчатку отдельно с каждой стороны извлекали из брюшной полости в контейнерах через троакарные раны.

Экстирпация матки выполнялась по стандартной методике. Операцию завершали повторной видеоревизией с дополнительным гемостазом и дренированием брюшной полости однопросветным силиконовым дренажом.

Основным рабочим звеном в ходе лапароскопических операций являлся эндохирургический комплекс, представляющий собой приборную стойку с расположенными на ней элементами системы видеоконтроля и записи видеоизображения, инсультатором, аппаратом для аспирации-ирригации и высокочастотным электрохирургическим генератором. В ходе операции применялся маточный манипулятор, разработанный в университетской клинике Clermont-Ferrand, производство Karl Storz (Германия), с атравматичным гладким наконечником.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст всех пациенток составил $55 \pm 11,5$ лет. Более половины (64%) пациенток имели избыточную массу тела, либо ожирение (медиана ИМТ = 27).

При анализе основных хирургических показателей были получены следующие значения. Продолжительность операции варьировала от 105 до 305 минут, в среднем составила $167,3 \pm 43,1$, медиана 173 минуты. Следует отметить, что на начальных этапах исследования данный показатель был наибольшим, а в течение последних двух лет продолжительность хирургического вмешательства постепенно снижалась, приблизившись к средним значениям (в среднем $175,4 \pm 12,5$ минут).

Методика выполнения лапароскопической операции характеризовалась в большинстве случаев минимальной кровопотерей. В среднем она составила 95 мл (медиана 65 мл), у половины больных находилась в интервале от 65 до 95 мл. У двух пациенток (1%) в ходе операции была травмирована стенка наружной подвздошной вены. В одном случае для гемостаза (в области развилки подвздошной вены) потребовалось выполнение конверсии. Во втором – образовавшийся дефект был устранен путем наложения клипс, частично закрывающих просвет вены

(на 1/3), при этом на фоне антикоагулянтной терапии тромботических и других осложнений не отмечено.

Дренаж устанавливали всем прооперированным больным. Сроки его удаления определяли индивидуально, у большинства пациенток (82%) – на вторые сутки. На основании динамического наблюдения за прооперированными больными было отмечено, что лимфорея продолжалась в течение нескольких недель и после удаления дренажа. При контрольном УЗИ на 2–3 неделе в малом тазу отмечалось наличие в среднем 110 ± 25 мл свободной жидкости (лимфа). Ее эвакуация через культю влагиалища применялась в отдельных случаях, сочетающих длительный субфебрилитет (более недели), отсутствие других причин для подъема температуры, наличие свободной жидкости более 150 мл по данным УЗИ.

В ложе удаленных лимфоузлов у 37,1% больных (N=78) отмечено формирование лимфатических кист. С целью их дренирования у 5 пациенток потребовалась установка чрезкожного дренажа по типу «pigtail». Ни в одном случае (N=210) не отмечено кровотечений после хирургического вмешательства. У одной пациентки через 3 недели после хирургического вмешательства, на этапе подготовки к лучевой терапии, диагностированы явления пельвиоперитонита. В ходе повторного хирургического вмешательства путем лапаротомии выявлено асептическое воспаление ущемленной подвески сигмовидной кишки.

Общая продолжительность пребывания в стационаре составила $9,8 \pm 2,8$ койко-дней, после операции – $6,9 \pm 1,7$ дней. Все пациентки активизировались и полностью себя обслуживали не позднее 4-х суток после хирургического вмешательства. Однако более длительное нахождение в стационаре обусловлено двумя основными факторами: с одной стороны, в рамках проведенного исследования за пациентками проводился дополнительный стационарный контроль, с другой – больные, как правило, были не готовы к раннему амбулаторному наблюдению.

Таким образом, послеоперационный период характеризовался в целом гладким течением и минимальным числом осложнений.

При плановом гистологическом исследовании морфологическая форма опухоли в большинстве случаев была представлена эндометриоидной аденокарциномой. При этом степень дифференцировки опухоли, высокая (G1) и умеренная (G2), встречались в равном соотношении. Большое значение было уделено опухолевой эмболии сосудов, поскольку она является одним из факторов неблагоприятного прогноза даже у пациенток с начальными стадиями опухолевого процесса. В проведенном исследовании данный показатель составил 11,9% (N=25), что, безусловно, учитывалось при назначении адъювантной лучевой и химиотерапии.

Среднее количество удаленных подвздошно-обтураторных лимфатических узлов составило $17,4 \pm 5,5$, медиана 15. В 5 случаях подтверждено метастатическое поражение тазовых лимфоузлов (2,4%).

Основную долю в исследовании составили пациентки с IA стадией заболевания (FIGO 2009 г.) – 75,2% (N = 158). Ограничения разрешающей способности инструментальных методов обследования (УЗИ, МРТ) подразумевали получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Сопутствующие фоновые процессы в матке (миома, аденомиоз) создавали объективные трудности оценки инвазии опухоли в миометрий. В связи с этим отмечены случаи рестадирования рака тела матки как в сторону увеличения, так и уменьшения стадии. У 73 (34,7%) пациенток первичный диагноз был изменен на основании результатов планового гистологического исследования. Увеличение стадии опухолевого процесса, как правило, требовало назначения адъювантного лечения в большем объеме. Так, например, у 48 пациенток (22%) первично установленная стадия IA, на основании гистологического исследования операционного материала, была изменена на IB. Учитывая распространенность опухоли, в данном случае рекомендована дополнительно лучевая терапия. Частным случаем установления III стадии являлось обнаружение метастазов в тазовых лимфоузлах (2,5%).

У 72 пациенток (34,3%) после лапароскопической операции потребовалось адъювантное лечение. Назначение дополнительной терапии было обусловлено совокупностью факторов неблагоприятного прогноза с высоким риском субклинического регионарного (лучевая терапия) либо отдаленного распространения опухоли (полихимиотерапия). Преимущественное проведение в послеоперационном периоде лучевой терапии (у 87,5% больных, которым назначалось дополнительное лечение) было обусловлено особенностями течения рака тела матки. При обсуждении показаний и объема адъювантной лучевой (сочетанная, внутриволостная) терапии учитывались основные факторы: степень дифференцировки, глубина инвазии в миометрий, опухолевая эмболия лимфоваскулярного пространства, распространение опухоли на шейку матки и за пределы самой матки, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Проведение полихимиотерапии у 9 пациенток в плане комбинированного лечения было связано с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов, большого сальника, яичников.

Медиана наблюдения больных в рамках проспективного исследования составила 21 месяц. Специфических для лапароскопических операций «port-site» метастазов либо местных рецидивов в зоне операции (культи влагалища и подвздошные области), которые наиболее часто встречаются при диссеминированном опухолевом процессе, за период наблюдения выявлено не было.

Возникшие у пяти пациенток (2,5%) рецидивы локализовались за пределами области выполненных операций. Рецидивы в парааортальной зоне диагностированы у трех пациенток, у двух больных выявлено метастатическое поражение костей и легких (генерализация опухолевого процесса). Общих гистологических характеристик неоплазии для объединения данной группы больных не выявлено. После противорецидивного лечения все пациентки по настоящее время живы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургические аспекты лечения рака эндометрия остаются актуальными и по настоящее время. Заболевание в большинстве случаев диагностируется на начальной стадии (I–II стадия по FIGO 2009). Небольшая местная распространенность опухоли является благоприятной предпосылкой успешного оперативного этапа. Лапароскопическая экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией – в настоящее время наиболее распространенная (58%) методика хирургического лечения неоплазии эндометрия [10]. Следует подчеркнуть, что большинство авторов значительное внимание уделяют опыту хирурга и техническому оснащению операционной [18]. Продолжительность операции, кровопотеря, осложнения, проанализированные в исследовании, сопоставимы с данными мировой литературы [4].

В проведенном исследовании в 34,3% случаев при начальном раке эндометрия операция являлась лишь первым этапом комбинированного противоопухолевого лечения. Больные с опухолевой патологией эндометрия, как правило, имели обширный спектр сопутствующих заболеваний, а именно ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Все эти факторы потенциально увеличивали риски интраоперационных хирургических и анестезиологических осложнений, период заживления. Конверсий, обусловленных конституциональными особенностями пациенток, не выполнялось, все операции были выполнены в стандартном объеме.

Таким образом, низкая частота осложнений, быстрая реабилитация являлись явным преимуществом для пациенток, нуждающихся в адъювантном лечении, особенно страдающих ожирением [5, 8, 13].

Объективным критерием тщательности выполнения лимфаденэктомии являлось количество удаленных лимфоузлов. Лапароскопические методики обеспечивали прецизионное выполнение тазовой лимфаденэктомии, в связи с чем рассматриваются в качестве метода выбора для данного этапа. Объем удаляемой при этом клетчатки (в среднем $17,4 \pm 5,5$ тазовых лимфатических узлов) достаточен для оценки состояния регионарного барьера.

Таблица 1. Основные хирургические показатели лапароскопической экстирпации матки с тазовой лимфаденэктомией

Автор	Год	Число наблюдений	Продолжительность операции	Кровопотеря	И/О осложнения	П/О осложнения	Тазовые лимфоузлы	Рецидивы	Медиана наблюдения
Soliman HO et al. [16]	2011	20	269,8	517,5	5%	15%	21,2	-	20
Huiqiao Gao et al.	2015	81	253,7±9,8	107,2±13,6	6,2%	19,8%	16,6±0,8	11,1%	45
МНИОИ	2016	210	167,3±43,1	95	1%	2,9%	17,4 ± 5,5	2,4%	21

Лимфодиссекция приводила к специфическим осложнениям, таким как длительная лимфорей, образование лимфокист, лимфедема. Отек нижних конечностей, мягких тканей промежности и области лобка в различной степени наблюдался у всех пациенток. Лапароскопические методики не приводили к снижению лимфорей, при этом темпы лимфорей оказались выше, по сравнению с лапаротомией [1]. К третьим суткам данный показатель составил в среднем 212,6±107 мл.

Растущая популярность лапароскопии отражается и в настроении самих пациенток, желающих получить хороший

косметический результат. Медиана наблюдения данной группы больных составила 21 месяц, что безусловно недостаточно, чтобы утверждать об онкологической безопасности альтернативной методики. Однако удовлетворительные показатели, общей (100%) и безрецидивной (97,6%), свидетельствуют о безусловной ее перспективности. Лапароскопические методики с хирургических позиций могут рассматриваться как альтернатива классической хирургии в радикальном лечении начального рака эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Берлев И. В., Урманчеева А. Ф., Максимов С. Я., Некрасова Е. А. Сравнительный анализ хирургического лечения рака эндометрия лапароскопическим и традиционным лапаротомным доступами / Сибирский онкологический журнал – 2012; 6 (54): 32–36.
Berlev I. V., Urmanceeva A. F., Maximov S. Ya., Nekrasova E. A. The comparative analysis of surgical cancer therapy of endometrium laparoscopic and traditional laparotomy accesses / the Siberian oncological magazine – 2012; 6 (54): 32–36.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году, Москва 2015, с. 18.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V. Sostoyaniye of the oncological help to the population of Russia in 2014, Moscow 2015, with 18.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году, Москва 2015, с. 25.
Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrov G. V. Sostoyaniye of the oncological help to the population of Russia in 2014, Moscow 2015, with 25.
- Bige Ö., Demir A., Saatli B., Koyuncuoğlu M., Saygili U. Laparoscopy versus laparotomy for the management of endometrial carcinoma in morbidly obese patients: a prospective study. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2015 Jul 14;16(3):164–9.
- Farthing A., Chatterjee J., Joglekar-Pai P., Dorney E., Ghaem-Maghami S. Total laparoscopic hysterectomy for early stage EC in obese and morbidly obese women. J Obstet Gynaecol. 2012;32:580–4.
- Gamal H. E., Uterine Manipulation in Laparoscopic Hysterectomy / The Female Patient – 2010 Sep; 35:18–23.
- Gao H., Zhang Z. Laparoscopy Versus Laparotomy in the Treatment of High-Risk Endometrial Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Jul;94(30).
- Helm C. W., Arumugam C., Gordinier M. E., Metzinger D. S., Pan J., Rai S. N. Laparoscopic surgery for EC: increasing body

- mass index does not impact postoperative complications. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:168–76.
9. Herling S. F., Palle C., Møller A. M., Thomsen T., Sørensen J. Cost analysis of robotic-assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for women with endometrial cancer and atypical complex hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Nov 17.
 10. Juhasz-Böss I., Mallmann P., Möller C. P., Solomayer E. F. Use of Laparoscopy in the Treatment of Endometrial and Cervical Cancer – Results of a 2012 Germany-wide Survey. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013 Sep;73(9):911–917.
 11. Machida H., Casey J. P., Garcia-Sayre J., Jung C. E., Casabar J. K., Moeini A., Kato K., Roman L. D., Matsuo K. Timing of Intrauterine Manipulator Insertion During Minimally Invasive Surgical Staging and Results of Pelvic Cytology in Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Oct 22. pii: S1553–650(15)01620–9.
 12. Martinek I., Haldar K., Tozzi R. Laparoscopic surgery for gynaecological cancers in obese women. *Maturitas.* 2010;65:320–4.
 13. Obermair A., Manolitsas T. P., Leung Y., Hammond I. G., McCartney A. J. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with EC. *Int J Gynaecol Cancer.* 2005;15:319–24.
 14. Özgür Bige, Ahmet Demir, Bahadır Saatli, Meral Koyuncuoğlu, and Uğur Saygili. Laparoscopy versus laparotomy for the management of endometrial carcinoma in morbidly obese patients: a prospective study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015; 16(3): 164–169.
 15. Parker V. L., Sanderson P, Raw D., Farag K. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(5):595–8. Do we understand the pathophysiology of endometrial cancer?
 16. Park D. Clinical Effectiveness And Safety Of Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy Versus Traditional Laparotomy For Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Value Health.* 2015 Nov;18(7): A433.
 17. Pawłowicz P., Czeakańska M., Rawski W. et al. Laparoscopic excision of pelvic lymph nodes after vaginal hysterectomy due to histological blunder. Case report of two patients. *Prz Menopauz.* 2011;5:383–5.
 18. Pawłowicz, Paweł S.; Ajdacka, Urszula. Videosurgery & Other Miniinvasive Techniques / Wideochirurgia i Inne Techniki Mało Inwazyjne. Mar2015, Vol. 10 Issue 1, p44–48.
 19. Soliman H. O., Elsebaie H. I., Gad Z. S., Iskandar S. S., Gareer W. Y. Laparoscopic hysterectomy in the treatment of endometrial cancer: NCI experience. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2011 Sep;23(3):101–4. doi: 10.1016/j.jnci.2011.09.008. Epub 2011 Oct 21.
 20. Sonoda Y., Barakat R. R. Screening and prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. *Res Clin Obstet Gyn.* 2006;20:363–77.
 21. Surynt E., Reinholz-Jaskolska M., Bidzinski M. Laparoscopic sentinel lymph node mapping after cervical injection of indocyanine green for endometrial cancer – preliminary report. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2015 Sep;10(3):406–12.

ИГНАТОВА Е. О., ФРОЛОВА М. А., ПЕТРОВСКИЙ А. В., СЕНИНА М. Б.,
ГЛАЗКОВА Е. В., КРОХИНА О. В., ТЮЛЯНДИН С. А.
IGNATOVA E.O., FROLOVA M.A., PETROVSKY A.B., SENINA M.B.,
GLAZKOVA E.V., KROKHINA O.V., TJULANDIN S.A.

Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer

Цитирование: Ignatova E.O., Frolova M.A., Petrovsky A.B., Senina M.B., Glazkova E.V., et al. Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2016; 4: 49–57.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-49-57

Резюме

Тройной негативный рак молочной железы (РМЖ) характеризуется агрессивностью течения, высокой чувствительностью к химиотерапии, ранним рецидивированием, а также отсутствием известных мишеней для таргетной терапии. Ввиду недостаточной эффективности стандартных подходов в лекарственном лечении РМЖ с тройным негативным фенотипом представляется чрезвычайно актуальным поиск интенсивных режимов неoadъювантной химиотерапии. Целью исследования являлась оценка эффективности и токсичности комбинации цисплатина, доксорубина, паклитаксела у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом в предоперационном режиме. В исследование включены 41 больной ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом (T1–2 N0–1M0). Больные получали лечение по схеме: цисплатин 30 мг/м² в/в кап., доксорубин 25 мг/м² в/в кап., паклитаксел 100 мг/м² в/в кап. еженедельно 8 введений с поддержкой ГКСФ в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день. Частота развития объективных эффектов во всей группе составила 38/40 (95,0%): полных регрессий – 12/40 (30,0%), частичных регрессий – 26/40 (65,0%), стабилизаций – 2/40 (5,0%). Из 40 прооперированных больных у 26/40 (65,0%) достигнута полная патоморфологическая регрессия. 2-летняя безрецидивная выживаемость – 89,4%. 2-летняя общая выживаемость – 95,1%. Несмотря на относительно высокую токсичность комбинации цисплатина, доксорубина, паклитаксела, доказана ее высокая эффективность у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is characterized by an aggressive behavior, highly sensitivity to chemotherapy, early recurrence, and also the absence of known targets for targeted therapies. TNBC is extremely important search for intensive regimens of neoadjuvant chemotherapy, because of insufficient effectiveness of conventional therapies. The aim of the study was to evaluate the efficacy and toxicity of cisplatin, doxorubicin, paclitaxel in patients with early breast cancer with triple-negative phenotype in preoperative mode. The study included 41 patients with early breast cancer, triple negative phenotype (T1–2 N0–1M0). Patients were treated with cisplatin 30 mg/m² / IV., Doxorubicin 25 mg/m² / IV., Paclitaxel 100 mg/m² / IV. weekly for planned 8 weeks with G-CSF 300 mcg 2–4 days followed by surgery. The rate of objective response was 38/40 (95%) complete response – 12/40 (30%), partial regression – 26/40 (65%), stabilization – 2/40 (5%). 40 patients were treated with surgery, 26/40 (65%) achieved a complete pathological regression. 2-year disease-free survival – 89.4%. 2-year overall survival – 95.1%. Combination of cisplatin, doxorubicin, paclitaxel, it proved its high efficacy in patients with early breast cancer with triple-negative phenotype, despite its high toxicity.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, тройной негативный фенотип, химиотерапия, препараты платины

KEY WORDS

breast cancer, triple negative phenotype, platinum-based chemotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Игнатова Екатерина Олеговна – к.м.н., научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: md.ignatova@gmail.com

Фролова Мона Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Петровский Александр Валерьевич – к.м.н., старший научный сотрудник, отделение радиохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

Стенина Марина Борисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: mstenina@mail.ru

Глазкова Елена Владимировна – ординатор, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Крохина Ольга Владимировна – старший научный сотрудник, отделение реконструктивной и сосудистой онкохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: kroha-os@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: stjulandin@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Ignatova Ekaterina Olegovna – MD, PhD, research associate, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: md.ignatova@gmail.com

Frolova Mona Aleksandrovna – MD, PhD, senior research associate, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Petrovsky Alexander Valerievich – MD, PhD, senior research associate, Department of radiosurgery Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

Stenina Marina Borisovna – MD, PhD, DSc, leading research associate, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: mstenina@mail.ru

Glazkova Elena Vladimirovna – PhD-student, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Krokhina Olga Vladimirovna – PhD, senior research associate, Department of reconstructive and vascular oncosurgery, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kroha-os@mail.ru

Tjulandin Sergei Alekseyevich – MD, PhD, DSc, Professor, head of department, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: stjulandin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), а также HER2, т.е. мишеней для су-

ществующих таргетных методов лечения (эндокринной и анти-HER2 терапии). По этой причине единственной опцией лекарственного лечения этой категории больных является химиотерапия. Парадокс РМЖ с тройным негативным фенотипом заключается в высокой чувстви-

тельности опухоли к химиотерапии, с одной стороны, и чрезвычайно быстром возврате болезни с формированием лекарственной устойчивости, с другой стороны, что и определяет стремительность и агрессивность течения. Биологической основой такого поведения опухоли является крайне высокая пролиферативная активность и нестабильность генома, хотя стоит отметить, что РМЖ с тройным негативным фенотипом является гетерогенной группой и включает также варианты с относительно благоприятным течением.

Высокий пролиферативный потенциал ТНРМЖ определяет целесообразность применения интенсифицированных режимов химиотерапии с «уплотнением доз» цитотоксических препаратов, т.е. сокращением интервалов между курсами, а также поиск дополнительных цитотоксических агентов, способных повысить эффективность лечения этой категории больных. Наиболее удобной клинической моделью, позволяющей в короткие сроки получить информацию об эффективности тех или иных методов лекарственной терапии, является неоадъювантная лекарственная терапия с изучением лекарственного патоморфоза опухоли. При некоторых вариантах РМЖ, в том числе при тройном негативном достижении полной патоморфологической регрессии (пПР), ассоциируется с улучшением прогноза (по сравнению с больными, у которых пПР не достигнута). В частности известно, что выживаемость больных ТНРМЖ, у которых достигнута пПР, приближается к выживаемости больных с более благоприятными подтипами. Впервые этот феномен был продемонстрирован в работе Liendke C. с соавт., а позднее подтвержден и другими авторами [1, 2, 3]. Эти данные обосновывают целесообразность предоперационной химиотерапии даже при первично операбельном тройном негативном РМЖ при условии высокой ожидаемой эффективности и приемлемой токсичности используемого режима.

Эффективность стандартных антрациклин- и таксансодержащих режимов химиотерапии в при ТНРМЖ невысока: частота пПР составляет 20–40% [1, 2, 4–10]. Среди других химиопрепаратов, вызывающих наибольший интерес при лечении ТНРМЖ, безусловно, стоит отметить производные платины, позволяющие увеличить частоту пПР до 62% [11–15]. При наследственном BRCA-ассоциированном РМЖ эти препараты обладают особенно высокой эффективностью, к тому же большинство BRCA-ассоциированных РМЖ имеют тройной негативный фенотип.

Целью нашей работы была оценка эффективности и токсичности интенсифицированного режима предоперационной химиотерапии с включением цисплатина, доксорубицина и паклитаксела у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие больные ранним (первично операбельным) ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) РМЖ с тройным негативным фенотипом, получавшие лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФБГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2011–2014 гг. До начала лечения всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Для этого после общего осмотра и физического обследования выполнялись маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон, УЗИ или компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей, а при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета. В план обследования включались общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2, электро- и эхокардиография. У всех пациенток выполнялась биопсия опухоли для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Все больные имели морфологическую верификацию диагноза. Тройной негативный фенотип опухоли определялся с помощью ИГХ исследования. Выраженность экспрессии РЭ и РП оценивалась по методу Allred D.C. [16]. Отрицательными показателями РЭ и РП считались значения <3 баллов. При сомнительном ИГХ результате определения HER2 (2+) дополнительно проводилось FISH исследование (флуоресцентная гибридизация in situ). Степень злокачественности опухоли определялась по модифицированной схеме Bloom-Richardson [17]. Определение в крови герминальных мутаций гена BRCA1 (185delAG, 5382insC, 4153delA, 4158A/G, C61G) и гена BRCA2 (6174delT) производилось методом аллель-специфичной гибридизации и секвенирования.

Все больные получали лечение по схеме: цисплатин 30 мг/м² в/в капельно, доксорубин 25 мг/м² в/в капельно, паклитаксел 100 мг/м² в/в капельно; все препараты вводились в один день, еженедельно, всего планировалось 8 введений. Для профилактики нейтропении все больные, начиная с первого курса, получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день. Очередные введения химиопрепаратов проводились при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и числе тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л. Протоколом исследования была предусмотрена коррекция лечения в связи с токсичностью: при АЧН $< 1,0 \times 10^9$ /л, но $> 0,5 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л введение всех химиопрепаратов пропускалось до восстановления показателей крови до требуемых значений. При АЧН $< 0,5 \times 10^9$ /л лечение также откладывалось до восстановления АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, при этом продолжительность

введения Г-КСФ увеличивалась на один день (по 5 мкг/кг со 2 по 5 день) при всех последующих введениях химиопрепаратов. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после восстановления $АЧН \geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, но в дальнейшем профилактически получали антибактериальные препараты. При повторном эпизоде фебрильной нейтропении, несмотря на прием антибактериальных препаратов, лечение прекращалось. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. лечение откладывалось до регрессии симптомов до ≤ 1 ст. Максимальная допустимая отсрочка лечения (при отмене всех трех препаратов) – пропуск 2 введений химиотерапии. При необходимости более длительного перерыва в лечении принималось решение о выполнении оперативного вмешательства из-за опасений прогрессирования болезни.

Эффективность лечения оценивалась по критериям ВОЗ. Клиническая оценка эффекта через 4 недели проводилась с помощью УЗИ молочных желез и регионарных зон, а после завершения всего объема химиотерапии – с помощью маммографии в сочетании с УЗИ молочных желез и регионарных зон.

Всем больным после завершения предоперационной химиотерапии было проведено хирургическое лечение различного объема: радикальная резекция молочной железы, радикальная мастэктомия, при наличии наследственных мутаций генов BRCA1 или BRCA2 выполнялась профилактическая мастэктомия здоровой (контралатеральной) молочной железы (одномоментно либо отсрочено) в реконструктивно-пластическом варианте.

Оценка степени патоморфологической регрессии опухоли проводилась с использованием методики В. Chevallier, согласно которой 1 классу соответствовало отсутствие опухоли как макроскопически, так и микроскопически (Ch1); 2 классу – наличие карциномы *in situ* только в молочной железе без инвазивной опухоли и опухолевых клеток в лимфатических узлах (Ch2); 3 классу – наличие инвазивной карциномы со стромальными изменениями, такими как фиброз и склероз (Ch3); 4 классу – отсутствие или минимальные изменения структуры опухоли [18]. Морфологические признаки лечебного патоморфоза 1 и (или) 2 классов расценивались как пПР.

После выполнения хирургического этапа лечения независимо от степени лекарственного патоморфоза всем пациенткам проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 4 курсов по схеме FAC (доксорубицин 50 мг/м² в/в капельно в 1-й день, циклофосфамид 500 мг/м² в/в капельно в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м² в/в струйно в 1-й день). Интервал между курсами составлял 21 день. Оценка токсичности предоперационного этапа химиотерапии проводилась в соответствии с критериями NCI CTC4.0. Поскольку лечение не являлось курсовым, часто-

та всех видов токсичности рассчитана в % от количества больных.

Время до прогрессирования рассчитывалось от начала лекарственного лечения до момента прогрессирования, зафиксированного с помощью объективных методов обследования.

По своему дизайну представленная работа является нерандомизированным исследованием II фазы по оценке эффективности применения ХТ в предоперационном режиме у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом. К первичной конечной точке относится: частота патоморфологического эффекта после проведения неоадъювантной ХТ; ко вторичным – побочные эффекты химиотерапии, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость. При условии статистической ошибки I рода $\alpha=0,05$, ошибка II рода $\beta=0,1$ и ожидаемом увеличении за счет исследуемой терапии частоты пПР с 35% до 60% в данное исследование необходимо включить не меньше 26 пациенток. С учетом вероятности потери части больных из-под наблюдения и отсутствие у них данных по первичной конечной точке, запланированное для включения в исследование количество больных составило 41. При анализе потенциальных признаков, прогнозирующих достижение пПР, проводился бинарный регрессионный анализ. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний критерий. Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA), SPSS software release 19.0 (SPSS Inc).

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование включена 41 пациентка с ранним (первично операбельным) РМЖ ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) с тройным негативным фенотипом. Медиана возраста составила 44 (23–72) года. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

В целом больные, включенные в исследование, характеризовались молодым возрастом и удовлетворительным общим состоянием, а также совокупностью морфологических и ИГХ признаков неблагоприятного прогноза: тройной негативный фенотип, высокий индекс пролиферации (медиана Ki67–70%), 2–3 степень злокачественности опухоли в 100% случаев среди больных, у которых данный показатель определялся.

У 15/39 (38,5%) пациенток была выявлена наследственная природа заболевания, о чем свидетельствовали обнару-

Таблица 1. Характеристика больных РМЖ с тройным негативным фенотипом, принявших участие в исследовании

Параметры	n=41
Медиана возраста, годы, (мин. – макс.)	44 (23–72)
Распределение по стадиям, n (%):	
T ₁ N ₀ M ₀	8/41 (19,5%)
T ₁ N ₁ M ₀	3/41 (7,3%)
T ₂ N ₀ M ₀	18/41 (43,9%)
T ₂ N ₁ M ₀	12/41 (29,3%)
Поражение одной молочной железы:	38/41 (92,7%)
Поражение обеих молочных желез:	
– синхронное	0
– метакронное	3/41 (7,3%)
Гистологический тип, n (%):	
– инвазивный рак неспецифического типа	40/41 (97,6%)
– рак с медуллярными признаками	1/41 (2,4%)
Степень злокачественности (определена у 40 больных), n (%):	
– 2	22/40 (55,0%)
– 3	18/40 (45,0%)
Медиана индекса пролиферации Ki 67, (мин. – макс.)	70 (12–96)
Мутации BRCA1/BRCA2 (определены у 39 больных), n (%)	15/39 (38,5%)
– BRCA1	3/15 (20%)
– BRCA2	2/15 (13,3%)

женные в крови герминальные мутации BRCA1 или BRCA2. У 9/15 (60%) больных РМЖ с мутацией гена BRCA1 была отмечена отягощенная наследственность (наличие РМЖ и/или яичников у родственниц); среди больных с отсутствием наследственных мутаций BRCA1/BRCA2 отягощенная наследственность была выявлена у 8/24 (33,3%) человек.

Диагноз «первично-множественные злокачественные опухоли» установлен у 3/41 (7,3%) больных и был представлен в двух случаях метакронным РМЖ и в одном случае – лимфомой Ходжкина и метакронным РМЖ. У всех больных с первично-множественными злокачественными опухолями были выявлены герминальные мутации BRCA1 либо BRCA2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика проведенного лечения

На момент анализа результатов лечение по схеме цисплатин, доксорубин, паклитаксел завершили 40/41 пациенток. Одна пациентка умерла после 6 введений предоперационной химиотерапии от тромбоэмболии легочной артерии. У 29/41 (70,7%) больных в связи с развитием токсических явлений требовалась модификация за счет увеличения интервала между введениями химиопрепаратов более чем на одну неделю. Из 40 больных, завершивших

предоперационный этап терапии, запланированный объем лечения (8 еженедельных введений) получили 32 (80,0%) пациентки. Причинами досрочного окончания терапии среди остальных 8 больных было сочетание токсических явлений 3–4 степени (среди которых преобладали нейтропения и стоматит), требовавших длительного перерыва в лечении.

Таким образом, в большинстве случаев причиной досрочного окончания предоперационной химиотерапии было сочетание токсических явлений 3–4 степени (среди которых преобладали нейтропения и стоматит), требовавших длительного перерыва в лечении.

Эффективность

Эффективность лечения оценена у 40 из 41 больных. Изученный режим еженедельных введений доксорубина, паклитаксела и цисплатина позволил достичь объективных эффектов у 38 из 40 больных, что составило 95,0%, в том числе полные регрессии отмечены в 12/40 (30,0%) случаев и частичные регрессии – в 26/40 (65,0%) случаев. Стабилизация наблюдалась у 2/40 (5,0%) больных. Ни у одной пациентки не было зарегистрировано прогрессирование заболевания в процессе предоперационного лечения. После завершения химиотерапии у 40 больных проведено хирургическое лечение (одна пациентка умерла от тромбоэмболии легочной артерии в процессе предоперационной химиотерапии).

Объем хирургического лечения был различным: радикальная резекция молочной железы – у 16/40 (40,0%) больных, радикальная мастэктомия – у 6/40 (15,0%) больных, радикальная мастэктомия в сочетании с реконструкцией – у 18/40 (45,0%) больных. У всех 15 больных с наследственными мутациями генов BRCA1 или BRCA2 были выполнены хирургические вмешательства в объеме радикальной мастэктомии и профилактической контралатеральной мастэктомии одномоментно либо отсрочено.

У 26 из 40 (65,0%) оперированных больных достигнута пПР в первичной опухоли и лимфатических узлах. Резидуальная опухоль в молочной железе и/или лимфатических узлах обнаружена у 14/40 (35,0%) больных.

При оценке влияния герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 на эффективность предоперационной химиотерапии с включением производных платины оказалось, что частота достижения пПР была выше в группе больных BRCA-ассоциированным ТНРМЖ [73,3% (11/15)] по сравнению с группой больных, у которых герминальные мутации BRCA1 и BRCA2 выявлены не были [58,3% (14/24)] (p=0,5).

При однофакторном анализе потенциальных клинических признаков, прогнозирующих достижение пПР, возраст ≤39 лет, определенный в литературе термином «молодые

взрослые», ассоциировался с увеличением частоты пПР ($p=0,03$). Подгруппу больных такого возраста составили 15 человек, у 11 из которых (73,3%) имелись герминальные мутации BRCA1 и BRCA2. У 10 из 11 (90,9%) больных с герминальными мутациями BRCA1 и 2 была достигнута пПР, что является возможным объяснением высокой частоты достижения пПР в этой группе пациенток молодого (≤ 39 лет) возраста.

При медиане длительности наблюдения 27,8 (19,9–51,2+) мес у 3/41 (7,3%) больных зафиксировано прогрессирование болезни. У 2 из 3 больных выявлен рецидив в зоне послеоперационного рубца. Хирургическое вмешательство у этих больных было проведено в объеме радикальной резекции (1 больная) и подкожной мастэктомии (1 больная), и в обоих случаях при гистологическом исследовании удаленных тканей была выявлена резидуальная опухоль. Обе больные получили адъювантную химиотерапию в полном объеме. У одной пациентки рецидив в зоне послеоперационного рубца был диагностирован в процессе ожидания лучевой терапии (через 1 мес после последнего введения химиопрепаратов). По поводу рецидива выполнена повторная резекция молочной железы и лучевая терапия на область послеоперационного рубца. В настоящее время пациентка наблюдается без признаков прогрессирования 22 месяца. У второй пациентки рецидив в зоне послеоперационного рубца диагностирован после выполнения операции по замене экспандера на эндопротез через 13 мес после завершения химиотерапии. По поводу рецидива произведено широкое иссечение кожи и в настоящее время проводится химиолучевая терапия с винорельбином. У 1 пациентки с пПР после предоперационной химиотерапии выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения головного мозга. Время до прогрессирования составило 14 месяцев. Лечение по поводу метастатического поражения головного мозга не проводилось, через 1 месяц больная умерла в связи с бурным прогрессированием процесса в головном мозге. Двухлетняя безрецидивная выживаемость во всей группе составила 89,4%.

На момент анализа результатов умерли 2/41 (4,9%) пациентки. Причинами летальных исходов были тромбоэмболия легочной артерии (в процессе химиотерапии) и метастазы в головном мозге. 2-летняя общая выживаемость во всей группе составила 95,1%. Данные об эффективности предоперационной химиотерапии цисплатином, доксорубицином и паклитакселом у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом представлены в таблице 2.

Данное исследование показало, что новый режим химиотерапии обладает эффективностью, превышающей стандартные антрациклин- и таксансодержащие режимы.

Таблица 2. Эффективность предоперационной химиотерапии цисплатином, доксорубицином и паклитакселом у больных ранним ТНРМЖ

Показатели эффективности	n (%)
Объективные эффекты:	38/40 (95,0%)
полная регрессия	12/40 (30,0%)
частичная регрессия	26/40 (65,0%)
стабилизация	2/40 (5,0%)
Патоморфологическая регрессия у больных, получивших хирургическое лечение:	
полная патоморфологическая регрессия (Ch1+Ch2);	26/40 (65,0%)
резидуальная опухоль (Ch3+Ch4)	14/40 (35,0%)

Токсичность

У всех больных (100%) в процессе лечения развились те или иные осложнения различной степени выраженности, в том числе у 29/41 (70,7%) больных побочные эффекты 3–4 ст. были причиной коррекции терапии. Основными видами токсичности были миелосупрессия, мукозиты (стоматит), кожная токсичность.

Нейтропения 3–4 ст. на этапе предоперационной химиотерапии зафиксирована у 22/41 (53,7%) больных и требовала, согласно условиям протокола, приостановления лечения до восстановления показателей гемограммы. В общей сложности зафиксированы 3 случая фебрильной нейтропении. У 7 пациенток лечение было прекращено в связи с длительной глубокой нейтропенией в сочетании с другими токсическими явлениями 3–4 ст. Другие гематологические осложнения 3–4 ст. встречались гораздо реже и были представлены анемией 1–2 ст. у 18/41 (43,9%) больных и анемией 3 ст., потребовавшей трансфузии эритроцитарной массы – у 2/41 (4,8%) больных. Тромбоцитопения 1 ст. развилась у 6/41 (14,6%) пациенток.

Стоматит 1–3 ст. отмечался более чем у половины пациенток [25/41 (60,9%)], в том числе стоматит 3 степени стал причиной приостановления лечения до уменьшения симптомов токсичности у 8/41 (19,5%) больных.

Кожная токсичность 1–2 ст. отмечалась у 6/41 (14,6%) больных. Кожная токсичность 3 ст. зарегистрирована у 3/41 (7,3%) больных, у одной из которых стала причиной досрочного окончания терапии после 6 недель лечения.

Астения 1–2 степени отмечалась более чем у половины пациенток [36/41 (87,8%)], астения 3 степени зафиксирована у 5/41 (12,2%) больных.

Подробные данные о токсичности изученного режима представлены в таблице 3.

В результате коррекции режима медиана реальной дозовой интенсивности для цисплатина составила 26,7 мг/м²/нед (89,0% от запланированной), медиана кумулятивной дозы цисплатина составила 240 (180–240) мг/м². Медиана дозовой интенсивности для доксорубицина во

Таблица 3. Токсичность режима еженедельных введений цисплатина, доксорубина и паклитаксела

Виды токсичности (NCI CTC v.4)	1–2 степени (n=41)	3–4 степени (n=41)
Тромбоцитопения	6 (14,6%)	-
Анемия	18 (43,9%)	2 (4,8%) ¹
Нейтропения	41 (100%)	22 (53,7%)
Фебрильная нейтропения	-	3 (7,3%)
Стоматит	17 (41,5%)	8 (19,5%) ¹
Диарея	10 (24,4%)	-
Тошнота/рвота	27 (65,9%)	-
Кожная токсичность	6 (14,6%)	3 (7,3%) ¹
Периферическая нейропатия	9 (22,0%)	-
Инфекционные осложнения	6 (14,6%)	-
Тромбоз вен нижних конечностей	1 (2,4%)	1 (2,4%) ²

¹ токсичность 3 степени

² токсичность 5 степени

всей группе составила 22,2 мг/м²/нед (88,8% от запланированной), медиана кумулятивной дозы доксорубина составила 200 (150–200) мг/м². Медиана дозовой интенсивности для паклитаксела составила 89,0 мг/м²/нед (89,0% от запланированной), медиана кумулятивной дозы паклитаксела составила 800 (600–800) мг/м². Суммарно проведены 318 еженедельных введений химиопрепаратов, что составило 97% от запланированных 328 еженедельных введений.

Медиана длительности лечения в нашем исследовании составила 8,9 (6–11) недель при запланированной продолжительности 8 недель, что соответствовало 8 еженедельным введениям.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование позволило разработать и апробировать в клинической практике новый интенсифицированный режим химиотерапии, предполагающий еженедельное введение трех цитотоксических препаратов: доксорубина 25 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и паклитаксела 100 мг/м² (в сочетании с первичной профилактикой Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день). Этот режим был использован в качестве предоперационного у больных ранним первично операбельным РМЖ с тройным негативным фенотипом. Несмотря на относительно высокую токсичность лечения (нейтропения 3–4 ст. у 53,7% боль-

ных, стоматит 3 ст. – у 19,5% больных, кожная токсичность 1–2 ст. – у 14,6% больных и 3 ст. – у 7,3% больных) большинство пациенток (80,0%) смогли получить весь запланированный объем лечения, при этом потребность в модификации режима (снижение доз, увеличение интервалов между курсами) не отразилась существенным образом на качестве лечения, поскольку все три препарата вводились с медианой дозовой интенсивности, близкой к 90% от запланированной. Одна пациентка умерла в процессе химиотерапии от тромбоэмболии легочной артерии. Изученный нами режим предоперационной химиотерапии оказался высокоэффективным: у 95% больных были зафиксированы объективные эффекты, в т.ч. в 30% случаев – полные регрессии. Все больные были оперированы, и у 65% больных при гистологическом исследовании уда-

ленных тканей не было обнаружено жизнеспособных опухолевых клеток ни в молочной железе, ни в регионарных лимфоузлах. Как известно, достижение пПР при ТНРМЖ позволяет существенно улучшить прогноз в сравнении с больными, у которых выявлена резидуальная опухоль. Интересным оказался тот факт, что количество больных с пПР (65%) более чем вдвое превысило количество больных, у которых клинически лечебный эффект был расценен как полная регрессия (30%). Частота пПР была выше среди больных с наследственной формой заболевания (73,3%), хотя и в подгруппе больных с порадиическим ТНРМЖ частота пПР оказалась сравнительно высокой (58,3%). К моменту первого анализа результатов нашего исследования медиана времени наблюдения за больными составила 27,8 (19,9–51,2+) мес, за этот период прогрессирование болезни было зафиксировано у 3 больных: у 1 больной возникли метастазы в головном мозге и у 2 пациенток развились рецидивы в зоне послеоперационного рубца. Следует подчеркнуть, что у обеих пациенток с местными рецидивами предоперационная химиотерапия не привела к достижению пПР. Случаев прогрессирования болезни за счет висцеральных метастазов при данном сроке наблюдения не отмечено. В целом во всей группе двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89,4%, а двухлетняя общая выживаемость – 95,1%.

Учитывая то, что в двух из трех случаев прогрессирование развилось в области послеоперационного рубца, представляется целесообразным пересмотреть подхо-

ды к адъювантной лучевой терапии у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом. В работах ряда авторов было показано, что послеоперационная лучевая терапия у больных ранним (T1–2N0M0) РМЖ с тройным негативным фенотипом позволяет улучшить результаты лечения. Так в исследовании Wang J. с соавт. показано, что проведение адъювантной лучевой терапии после радикальной мастэктомии у больных РМЖ с тройным негативным фенотипом I–II стадии позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% без нее) и общей выживаемости до 90,4% (против 78,7%) без существенного увеличения токсичности [19].

В нашем исследовании все больные получали химиотерапию несколько меньшую по продолжительности и суммарным дозам доксорубицина и паклитаксела по сравнению со стандартным лечением. В связи с этим адъювантно, независимо от степени лечебного патоморфоза, всем больным назначались 4 курса химиотерапии по схе-

ме ФАС, несмотря на то, что стандартный подход к предоперационной химиотерапии предусматривает проведение всех запланированных курсов на дооперационном этапе. С учетом данных о том, что достижение пПР существенно улучшает прогноз больных РМЖ с тройным негативным фенотипом, представляется интересным и клинически обоснованным оценить возможность отказа от адъювантной химиотерапии в случае достижения пПР.

Таким образом, несмотря на относительно высокую токсичность, разработанный режим еженедельных введений цисплатина, доксорубицина и паклитаксела оказался высокоэффективным и, с учетом крайней агрессивности течения ТНРМЖ, может быть предложен в качестве предоперационной химиотерапии у данной категории больных. В связи с относительно высокой частотой и выраженностью симптомов токсичности лечение должно осуществляться в условиях специализированных онкологических учреждений, имеющих опыт и ресурсы для купирования возможных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Liedtke C., Mazouni C., Hess K. R. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.*— 2008. V. 26.— I. 8.— P. 1275–1281.
- von Minckwitz G.I., Untch M., Blohmer J. U. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J Clin Oncol.*— 2012.— V. 30.— I. 15.— P. 1796–1804.
- Esserman L. J., Berry D. A., DeMichele A. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY1 TRIAL – CALGB150007/150012, ACRIN6657 // *J Clin Oncol.*— 2012.— V. 30.— I. 26.— P. 3242–3249.
- Darb-Esfahani S.I., Loibl S., Müller B. M. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy // *Breast Cancer Res.*— 2009.— V. 11.— I. 5.— R69.
- Rouzier R., Perou C. M., Symmans W. F. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clin Cancer Res.*— 2005.— V. 11.— I. 16.— P. 5678–5685.
- Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // *Clin Cancer Res.*— 2007.— V. 13.— I. 8.— P. 2329–2334.
- Wang S., Yang H., Tong F. Response to neoadjuvant therapy and disease free survival in patients with triple-negative breast cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.*— 2009.— V. 36.— I. 2.— P. 255–258.
- Ring A. E., Smith I. E., Ashley S. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer // *Br J Cancer.*— 2004.— V. 91.— I. 12.— P. 2012–2017.
- Guarneri V., Broglio K., Kau S. W. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors // *J Clin Oncol.*— 2006.— V. 24.— I. 7.— P. 1037–1044.
- Rojas K. I. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) in a Peruvian institute // *ASCO Meeting Abstracts.*— 2013.— V. 31.— S. 15.— E12038.
- Torrì R., Balducci A., Ghisini R. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel // *Cancer Chemother Pharmacol.*— 2008.— V. 62.— I. 4.— P. 667–672.
- Silver D. P., Richardson A. L., Eklund A. C. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.*— 2010.— V. 28.— I. 7.— P. 1145–1153.

13. Byrski T., Huzarski T., Dent R. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat.*— 2014.— V. 147.— I. 2.— P. 401–405.
14. Frasci G., Comella P., Rinaldo M. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer // *Ann Oncol.*— 2009.— V. 20.— I. 7.— P. 1185–1192.
15. Yerushalmi R., Hayes M. M., Gelmon K. A. A phase II trial of a neoadjuvant platinum regimen for locally advanced breast cancer: pathologic response, long-term follow-up, and correlation with biomarkers // *Clin Breast Cancer.*— 2009.— V. 9.— I. 3.— P. 166–172.
16. Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis // *Mod Pathol.*— 1998.— V. 11.— I. 2.— P. 155–168.
17. Bloom H. J., Richardson W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years // *Br J Cancer.*— 1957.— V. 11.— I. 3.— P. 359–377.
18. Chevallier B., Roche H., Olivier J. P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate // *Am J Clin Oncol.*— 1993.— V. 16.— I. 3.— P. 223–228.
19. Wang J., Shi M., Ling R. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial // *Radiother Oncol.*— 2011.— V. 100.— I. 2.— P. 200–204.

КОЛОМЕЙЦЕВА А.А., КОПАЧЕВСКАЯ С.В., ОРЕЛ Н.Ф., ГОРБУНОВА В.А., ЕСЬКИНА Т.Ю.,
 ФЕДЯНИН М.Ю., МАНЗЮК Л.В., СНЕГОВОЙ А.В., СКРЯБИНА Л.С., МУХАМЕТШИНА Г.З., ОДИНЦОВА А.С.,
 ТРУСИЛОВА Е.В., МУХАМЕТГАЛЕЕВА Ф.Х., СЕХИНА О.В., ВАХАБОВА Ю.В., ДОБРОВА Н.В., ЧЕРНОГЛАЗОВА Е.В.
 KOLOMEYTSEVA A.A., KOPACHEVSKAIA S.V., OREL N.F., GORBUNOVA V.A., ESKINA T.Y., FEDYANIN M.Y.,
 MANZYUK L.V., SNEGOVOY A.V., SCRIBABINA L.S., MUKHAMETSHINA G.Z., ODINTSOVA A.S.,
 TRUSILOVA E.V., MUKHAMETGALEeva F.H., SEHINA O.V., VAKHABOVA Y.V., DOBROVA N.V., CHTRNOGLAZOVA E.V.

Результаты сравнения терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала «НАУКОПРОФИ» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) с препаратом Элоксатин® (Авентис Фарма, Великобритания) в составе схемы mFOLFOX6 в качестве первой линии химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки

The comparison of the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-RONC® (BRANCH "NAUKOPROFI" of N.N. Blokhin RCRC) and Eloxatin® (Aventis Pharma LTD, Great Britain) in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer

Цитирование: Kolomeytseva A.A., Kopachevskaya S.V., Orel N.F., Gorbunova V.A., Eskina T.Y. et al. The comparison of the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-ronc® (branch «Naukoprofi» of N.N. Blokhin RCRC) and Eloxatin® (Aventis Pharma Ltd, Great Britain) in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Malignant Tumours* 2016; 4: 58–67.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-58-67

Резюме

Цель исследования

Комбинация фторпиримидинов и оксалиплатина является одним из вариантов первой линии химиотерапии больных метастатическим раком толстой кишки. В филиале «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России осуществляется полный цикл производства готовой лекарственной формы препарата Оксалиплатин-РОНЦ® из выпущенной в Германии фармацевтической субстанции. Оксалиплатин-РОНЦ® в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* показал эквивалентность оригинальному препарату Элоксатин®. Основной целью данного исследования была оценка терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® и препарата Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 в качестве 1 линии химиотерапии у больных

Abstract

The combination of fluoropyrimidines with oxaliplatin is one of the standard first line chemotherapy of metastatic colorectal cancer (mCRC). In Russian cancer research center was performed a full cycle of production the drug Oxaliplatin-RONC®, showed equivalence to Eloxatin® *in vitro* and *in vivo*. The main purpose of this study was to evaluate the therapeutic equivalence of Oxaliplatin-RONC® and Eloxatin® in mFOLFOX6 combination as a first line of chemotherapy in patients with mCRC. The second purpose was to compare the safety of drugs. A total of 59 patients were enrolled in the study. Patients were assigned in a 1:1 ratio to receive up to 9 cycles of mFOLFOX6 with Oxaliplatin-RONC® or Eloxatin®; cycles were repeated every 14 days. 30 patients were randomly assigned to Oxaliplatin-RONC® and 29 to Eloxatin®.

метастатическим раком толстой кишки. Дополнительной целью данного исследования явилось сравнение безопасности двух препаратов.

Материалы и методы

В исследование были включены 59 пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 и распределены в одну из двух групп терапии: 30 пациентов получали препарат Оксалиплатин-РОНЦ®, 29 – препарат Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 каждые 2 недели, всего 9 курсов. Основным критерием эффективности явилась частота достижения объективного ответа.

Результаты

Объективный ответ на терапию в группе пациентов, получавших Оксалиплатин-РОНЦ®, составил 46,6%, в группе с Элоксатином® – 37,9% (97,5%ДИ, 0,16–0,33, p (non inferiority)=0,046). Медиана времени до прогрессирования в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 6,9 мес, а в группе Элоксатин® – 7 мес ($p=0,5$). Медиана длительности объективного ответа у пациентов с подтвержденным объективным ответом в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 5,5 мес, а в группе Элоксатин® – 6,2 мес ($p=0,8$). Не было выявлено статистически значимых различий между препаратами по частоте осложнений 3–4 степени.

Вывод

В исследовании показана сопоставимая эффективность и переносимость препарата Оксалиплатин-РОНЦ® в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 у больных метастатическим раком толстой кишки в качестве первой линии лечения.

The objective response rate was 46,67% in the Oxaliplatin-RONC® group and 37,93% in the Eloxatin® group (p (non inferiority)=0,046); 97,5% CI, –0,16–0,33). The median progression-free survival was 6,9 months in the Oxaliplatin-RONC® group, as compared with 7 months in the Eloxatin® group ($P=0.571$). The median of duration response rate was 5,5 months in the Oxaliplatin-RONC® and 6,2 months in the Eloxatin® group ($p=0.8$). The incidence of adverse events grade 3 or 4 was comparable in groups.

Oxaliplatin-RONC® and Eloxatin® in the mFOLFOX6 combination showed comparable efficacy and safety in patients with mCRC.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Оксалиплатин-РОНЦ®, Элоксатин®, рак толстой кишки, mFOLFOX6

KEY WORDS

Oxaliplatin-RONC®, Eloxatin®, colorectal cancer, mFOLFOX6

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Коломейцева Алина Андреевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: almed2002@mail.ru

Копачевская Светлана Васильевна – к.фарм.н., заместитель директора ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, директор научно-производственного филиала «Научпрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: kopachevskaja@yandex.ru

CONTACT INFORMATION

Kolomeytseva Alina Andreevna – MD, PhD, senior Researcher, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: almed2002@mail.ru

Kopachevskaja Svetlana Vasil’evna – PhD, deputy Director of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Director of Research and Production Branch of “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kopachevskaja@yandex.ru

Орел Надежда Федоровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: orel.nad@yandex.ru

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Еськина Татьяна Юрьевна – начальник отдела регистрации лекарственных средств «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: es.tat@mail.ru

Федянин Михаил Юрьевич – к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Манзюк Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор, заведующая отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с однодневным стационаром амбулаторной химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: 3242574@gmail.com

Снеговой Антон Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств с однодневным стационаром амбулаторной химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: drsneg@gmail.com

Скрябина Людмила Сергеевна – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Алтайский край, г. Барнаул, e-mail: chimiotherapy-v@yandex.ru

Мухаметшина Гузель Зиннуровна – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, e-mail: okml@list.ru

Одинцова Анастасия Сергеевна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Трусилова Елена Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: tev_86@mail.ru

Orel Nadezhda Fedorovna – MD, PhD, DSc, leading Researcher, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: orel.nad@yandex.ru

Gorbunova Vera Andreevna – MD, PhD, DSc, professor, head of Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Eskina Tatyana Yur'evna – head of drug registration, branch “Naukoprofi” of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: es.tat@mail.ru

Fedyanin Mikhail Yur'evich – MD, PhD, oncologist, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Manzyuk Lyudmila Valentinovna – MD, PhD, DSc, professor, head of Department of studying of new anticancer drugs department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: 3242574@gmail.com

Snegovoy Anton Vladimirovich – MD, PhD, senior researcher, Department of studying of new anticancer drugs of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: drsneg@gmail.com

Scriabina Ludmila Sergeevna – MD, PhD, head of Chemotherapy Department of Altai Regional Oncology Center, Altai region, Barnaul, e-mail: chimiotherapy-v@yandex.ru

Mukhametshina Guzel Zinnurovna – MD, PhD, head of Chemotherapy Department № 1 of “Republican Clinical Oncology Center” Ministry of Health of the Tatarstan Republic, Kazan, e-mail: okml@list.ru

Odintsova Anastasia Sergeevna – MD, PhD, oncologist, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Trusilova Elena Vladimirovna – MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: tev_86@mail.ru

Мухаметгалева Фарида Хайдаровна – врач отделения химиотерапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, e-mail: okml@list.ru

Сехина Ольга Викторовна – научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: doc-sehina@mail.ru

Вахабова Юлия Вячеславовна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: alt78@mail.ru

Доброва Наталья Валериевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: dobrova2008@rambler.ru

Черноглазова Екатерина Валериевна – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: ev-onco@mail.ru

Mukhametgaleeva Farida Khaydarovna – MD, oncologist, Chemotherapy Department of “Republican Clinical Oncology Center” Ministry of Health of the Tatarstan Republic, Kazan, e-mail: okml@list.ru

Sehina Olga Viktorovna – researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: doc-sehina@mail.ru

Vakhobova Yulia Vjacheslavovna – MD, PhD, oncologist, Department of Chemotherapy and Combined Methods of Treatment Malignant Tumors of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: alt78@mail.ru

Dobrova Natalia Valerievna – MD, PhD, senior researcher Department of Chemotherapy and Combined Methods of Treatment Malignant Tumors of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: dobrova2008@rambler.ru

Chernoglazova Ekaterina Valerievna – MD, PhD, researcher, Department of Chemotherapy and Combined Methods of Treatment Malignant Tumors of Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ev-onco@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак толстой кишки занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей в Российской Федерации и мире в целом [1, 2]. Примерно у 30% пациентов болезнь выявляется в запущенной стадии [1].

Начиная с 80-х годов, 5-фторурацил является основным препаратом для лечения больных метастатическим раком толстой кишки. Использование 5-фторурацила в комбинации с лейковорином увеличило медиану выживаемости с 6 до 12 мес по сравнению с симптоматической терапией [3]. Дальнейшие успехи в лечении метастатического рака толстой кишки во многом связаны с применением комбинаций фторпиримидинов с иринотеканом или оксалиплатином, позволивших увеличить медиану продолжительности жизни больных до 18 мес [4]. В настоящее время комбинация фторпиримидинов и оксалиплатина рекомендована в качестве одного из вариантов первой линии химиотерапии больных метастатическим раком толстой кишки [5]. Кроме того, оптимальный вариант терапии этой группы больных рассматривает необходимость включения в режимы лечения и таргетных препаратов. Так, препараты с антиангиогенным механизмом действия (бевацизумаб,

афлиберцепт) могут назначаться вне зависимости от мутационного статуса опухоли. В то же время анти-EGFR моноклональные антитела (цетуксимаб, панитумумаб) эффективны только в случае отсутствия мутаций в генах RAS [6]. В филиале «Научпрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России осуществляется полный цикл производства готовой лекарственной формы препарата Оксалиплатин-РОНЦ® из выпущенной в Германии фармацевтической субстанции. Комплекс доклинических исследований in vitro и in vivo показал его эквивалентность по физико-химическим, токсическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам оригинальному препарату Элоксатин® [7].

Основной целью данного исследования была оценка терапевтической эквивалентности препарата Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала «Научпрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) и препарата Элоксатин® (Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания) в составе схемы mFOLFOX6 в качестве 1 линии химиотерапии у больных метастатическим раком толстой кишки. В исследовании принимали участие 3 крупных онкологических учреждения России: в Москве, Барнауле и Казани. В Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина участвовало 4 клинических подразделения.

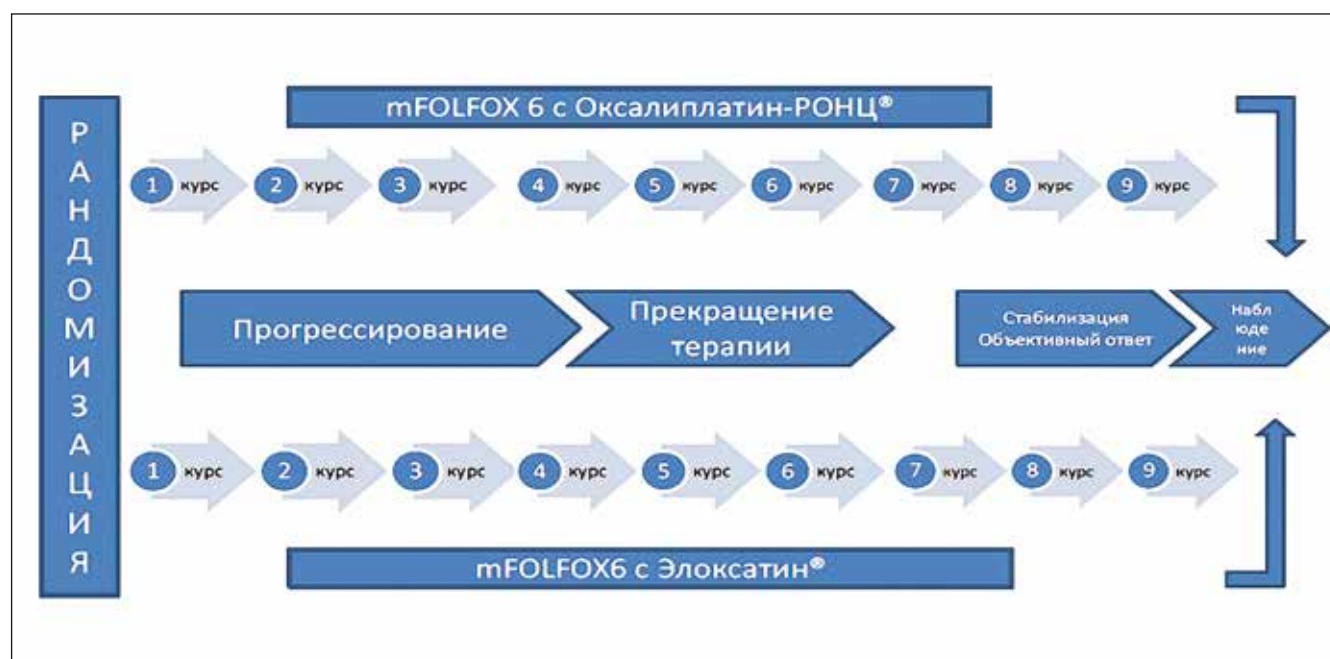


Рис. 1. Дизайн и продолжительность исследования

Таблица 1. Последовательность и длительность введения препаратов в схеме mFOLFOX6

Препарат	Доза	Длительность
Оксалиплатин-РОНЦ® или Элоксатин®	85 мг/м ²	2 часа
Лейковорин	400 мг/м ²	2 часа
Фторурацил	400 мг/м ²	Струйно
Фторурацил	2400 мг/м ²	46-часовая инфузия

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование являлось проспективным, многоцентровым, открытым, сравнительным, рандомизированным (1:1) исследованием III фазы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из лечебных групп. Рандомизация проводилась на основании рандомизационных таблиц компьютерным методом генерации случайных чисел. В первой группе пациенты получали препарат Оксалиплатин-РОНЦ® (производства филиала «Научпрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6. Во второй группе лечение должно было включать препарат Элоксатин® (Авентис Фарма (Дагенхэм), Великобритания) в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6. Последовательность и длительность введения препаратов в схеме mFOLFOX6 представлены в таблице 1.

Все препараты вводились в первый день цикла. Всего было запланировано 9 курсов лечения. Каждый курс должен был проводиться 1 раз в 2 недели.

Распространенность опухолевого процесса и эффективность терапии оценивались с помощью компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. КТ выполнялась на визите скрининга, каждые 6 недель химиотерапии, визиты наблюдения и в завершающий визит. Оценка опухолевого ответа производилась в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основании результатов КТ. При выявлении полного или частичного ответов выполнялась КТ через 4 недели с целью подтверждения объективного ответа.

Период наблюдения составил 6 месяцев после окончания лечения. Графическая схема исследования представлена на рисунке 1.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В качестве первичного показателя эффективности терапии была выбрана частота объективных ответов (ЧОО): частота полных ответов (ЧПО) + частота частичных ответов (ЧЧО) по критериям оценки ответа опухоли на лечение RECIST, v. 1.1. ЧОО на химиотерапию определялась как процент больных с частичным или полным эффектом от общего числа рандомизированных пациентов. Объективный ответ рассматривался при наличии подтверждения (как минимум 4 недели спустя).

Нулевая гипотеза была сформулирована следующим образом: режим с исследуемым препаратом обладает не меньшей эффективностью, чем режим с контрольным препаратом. Альтернативная гипотеза говорит о преимуществе контрольной группы. По данным литературы, частота объективных ответов на химиотерапию первой линии больных метастатическим раком толстой кишки комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов варьирует от 27 до 54%. Принимаем условие, что в контрольной группе пациентов ЧОО будет равна 40%. При показателях $\beta = 80\%$ и $\alpha = 0,046$ и при условии, что ЧОО в исследуемой группе будет в пределах от 20% до 60%, для соблюдения нулевой гипотезы необходимо включить в каждую группу по 30 больных.

Проверка гипотезы, что в отношении первичной переменной эффективности препарат исследования «не хуже» (non-inferior) препарата сравнения с границей «не хуже» (non-inferiority margin) – 20%, осуществлялась с помощью расчета одностороннего 97,5% доверительного интервала (ДИ). Нулевая гипотеза (H_0), что препарат исследования уступает препарату сравнения по эффективности в отношении первичной переменной, может быть отклонена с заключением о сопоставимости терапевтических групп, если нижняя граница 97,5% одностороннего ДИ для разности долей объективного ответа (препарат исследования – препарат сравнения) располагается правее установленной границы $\delta = -20\%$. Вторичными показателями эффективности в исследовании были выбраны: ЧПО, ЧЧО, частота случаев стабилизации заболевания (ЧССЗ), частота случаев прогрессирования заболевания (ЧСПЗ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до первой регистрации объективного ответа у пациентов, у которых ответ зарегистрирован, длительность объективного ответа (ДОО) в период исследования у пациентов с подтвержденным объективным ответом. Доли пациентов, у которых наилучшим ответом был ПО, ЧО, СЗ и ПЗ, представлены по терапевтическим группам вместе с соответствующими точными двусторонними 95% ДИ. В случае перекрывания ДИ для сравниваемых групп, можно было говорить об отсутствии статистически значимых различий в распределении градаций наилучшего ответа ($p > 0,05$).

Гипотеза о равенстве показателя времени до первой регистрации объективного ответа у пациентов с зарегистрированным ответом в группах лечения тестировалась с помощью U-критерия Манна – Уитни.

ВБП (время от рандомизации до первой регистрации прогрессирования, мес), ДОО (мес) анализировались с помощью метода анализа выживаемости Каплана–Майера. Сравнение проводилось между терапевтическими группами с помощью лог-рангового теста.

Анализ всех показателей эффективности лечения проводился для полной популяции всех рандомизированных пациентов.

Показателями безопасности лечения являлись: частота нежелательных явлений (НЯ), частота НЯ 3–4 степени по классификации NCI CTC AE (версия 4.0), относительное число циклов химиотерапии, отложенных вследствие развития НЯ, оценка качества жизни, связанного со здоровьем, по опроснику EORTC QLQ-C30 (версия 3.0), оценка частоты и степени нейротоксичности, связанной с оксалиплатином, по опроснику FACT/GOG-Ntx (версия 4).

Частота различных случаев НЯ и относительное число циклов химиотерапии, отложенных вследствие развития нежелательных явлений, представлялись дескриптивно по группам лечения. Анализ этих показателей проводился в популяции безопасности. Популяция безопасности включала всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата исследования или препарата сравнения.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ, ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

Основные критерии включения в исследование были следующие: пациенты старше 18 лет с метастатической аденокарциномой толстой кишки, подтвержденной гистологически, и ранее не получавшие химиотерапии по поводу метастатической болезни, или пациенты с прогрессированием аденокарциномы толстой кишки более чем через 6 месяцев после окончания адъювантной химиотерапии по поводу операбельного рака толстой кишки, пациенты с функциональной активностью по ECOG – 0–1 балл, имеющие по данным КТ с толщиной среза не более 5 мм, по меньшей мере, 1 измеряемый опухолевый очаг диаметром не менее 1 см. Основными критериями не включения являлись лучевая терапия в течение 21 дня до включения в исследование, обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование, метастазы рака толстой кишки в головной мозг, тяжелое нарушение функции сердечно-сосудистой системы, периферическая нейропатия II–IV степени по критериям NCI CTC AE v.4.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Оценка эффективности

С июня 2013 г. по апрель 2014 г. в исследование были включены 59 пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 и распределены в одну из двух групп терапии: 30 пациентов получали препарат Оксалиплатин-РОНЦ®, 29 – препарат Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 каждые 2 недели, всего 9 курсов. У одного больного после подписания информированного согласия было выявлено

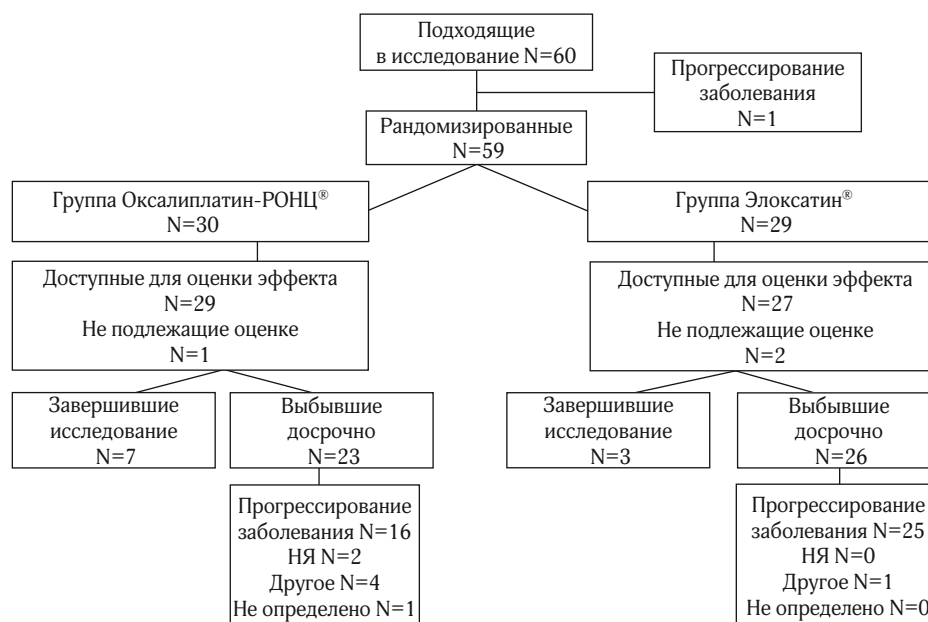


Рис. 2. Распределение пациентов в исследовании
НЯ – нежелательные явления

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Оксалиплатин-РОНЦ® N(%)	Элоксатин® N(%)
Число больных	30	29
Пол		
- мужчины	14 (47)	15 (52)
- женщины	16 (53)	14 (48)
Средний возраст, лет (min-max)	57,3±9,39 (38–74)	56,2 ±12,76 (29–79)
Морфологическая классификация опухоли n (%)		
Аденокарцинома		
- высокодифференцированная	2 (6,9)	4 (14,8)
- низкодифференцированная	4 (13,8)	2 (7,4)
- умеренно-дифференцированная	21 (72,4)	20 (74,1)
Перстневидно-клеточный рак	1 (3,4)	0
Слизистая аденокарцинома	1 (3,4)	1 (3,7)
Нет данных по дифференцировке	1	2
Хирургическое удаление первичной опухоли		
- Да	28 (93,3)	23 (79,3)
- Нет	2 (6,7)	6 (20,7)
ECOG		
0	7 (23,3)	14 (46,4)
1	23 (76,7)	15 (53,6)
Исходный уровень РЭА, среднее значение (min-max)	N=28 184,4±321,9 (1,2–1483)	N=28 182,3±269,8 (1,09–979,9)

бурное прогрессирование опухолевого процесса, в связи с чем он выбыл из исследования на этапе скрининга.

Распределение пациентов в исследовании представлено на рисунке 2.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Подтверждённый объективный ответ на терапию в группе пациентов, получавших Оксалиплатин-РОНЦ®, составил

46,6%, в группе с Элоксатином® – 37,9% (p=0,046 для наименьшей эффективности (non inferiority) и p=0,7 – для различий (superiority)). В соответствии со статистической гипотезой объективный эффект в группе больных, получивших Оксалиплатин-РОНЦ®, вошел в заданные нами рамки 97,5%ДИ, указанные в материалах и методах, и составил – 0,16–0,33. Частота подтвержденных объектив-

ных ответов на проводимое лечение по лечебным группам представлена в таблице 3.

Частота объективных ответов в терапевтических группах оказалась сопоставимой.

Результат сравнения показал, что Оксалиплатин-РОНЦ® обладает не меньшей эффективностью, чем Элоксатин®. Результаты анализа показателей эффективности проводимого лечения представлены в таблице 4.

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДИ – доверительный интервал

Статистически значимых различий между лечебными группами по частоте полных, частичных ответов и стабилизации заболевания продемонстрировано не было.

Также не было выявлено статистически значимой разницы по показателю ВБП в лечебных группах. Медиана ВБП в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 6,9 мес, а в группе Элоксатин® – 7 мес ($p=0,5$). Кривые выживаемости представлены на рисунке 3.

Среднее значение времени до первой регистрации объективного ответа в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составило 2,3, а в группе Элоксатин® – 2,1 месяца.

Таблица 3. Частота подтвержденных объективных ответов на проводимое лечение по группам

Группа лечения	Число пациентов	Число пациентов с объективным ответом	ЧОО	Ст. ошибка	95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Оксалиплатин-РОНЦ	30	14	0,4667	0,091	0,2882	0,6452
Элоксатин	29	11	0,3793	0,090	0,2027	0,5559

Таблица 4. Распределение наилучшего ответа на проводимое по терапевтическим группам (RECIST в. 1.1)

Наилучший ответ	Группа лечения					
	Оксалиплатин-РОНЦ®			Элоксатин®		
	N	%	95% ДИ	N	%	95% ДИ
ПО	1	3,3	[0,08; 17,22]	1	3,4	[0,09; 17,76]
ЧО	13	43,3	[25,46; 62,57]	10	34,5	[17,94; 54,33]
СЗ	14	46,7	[28,34; 65,67]	16	55,2	[35,69; 73,55]
ПЗ	1	3,3	[0,08; 17,22]	0	0	[0,00; 11,94]
Не подлежит оценке	1	3,3	[0,08; 17,22]	2	6,9	[0,85; 22,77]
Итого	30	100		29	100	

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДИ – доверительный интервал

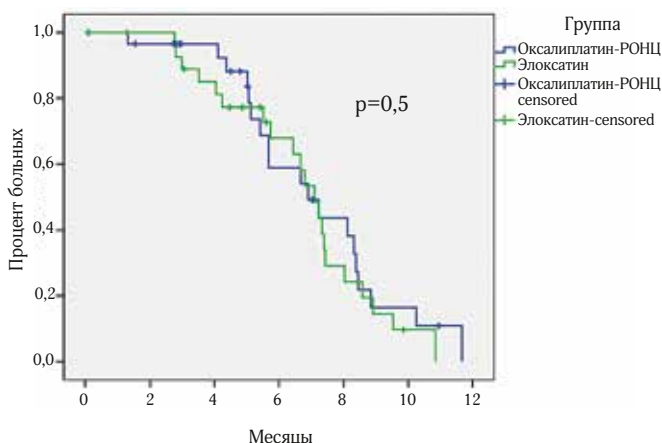


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования

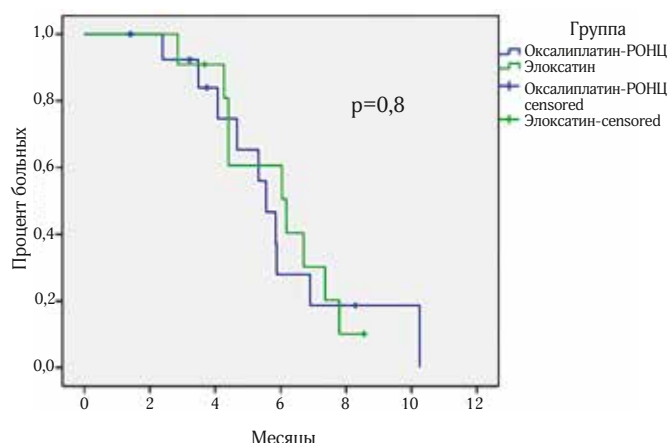


Рис. 4. Длительность объективного ответа у пациентов с подтвержденным объективным ответом

Таблица 5. Оценка безопасности проводимого лечения по группам

Популяция оценки безопасности	Оксалиплатин-РОНЦ N=30	Элоксатин N=29
Общее число циклов	244	234
Среднее число циклов (диапазон)	8,1 (1–9)	8 (1–9)
Пациенты с отсрочкой лечения, %	63,3	68,9
Пациенты с ≥ 1 редукцией дозы, %	16,6	17,2

Таблица 6. Распределение нежелательных явлений по классам, тяжести и лечебным группам (СТС AE v.4)

Название НЯ	Степень	Оксалиплатин-РОНЦ® N=30 (100%)		Элоксатин® N=29 (100%)		Критерий P
		n	%	n	%	
Анемия	I/II	7	23,3	5	17,2	0,4
	III/IV	0	0	0	0	
Нейтропения	I/II	5	16,7	7	24,1	0,5
	III/IV	6	20,0	8	27,6	0,7
Тромбоцитопения	I/II	7	23,3	10	34,4	0,5
	III/IV	1	3,3	2	6,9	0,6
Рост аминотрансфераз (АСТ, АЛТ)	I/II	9	30	7	24,1	0,8
	III/IV	0	0	0	0	
Диарея	I/II	3	10	4	13,8	0,7
	III/IV	1	3,3	2	6,9	0,6
Стоматит	I/II	2	6,7	0	0	0,5
	III/IV	1	3,3	0	0	1,0
Тошнота/рвота	I/II	15	50	9	31	0,2
	III/IV	0	0	0	0	
Нейротоксичность	I/II	23	76,7	23	79,3	0,9
	III/IV	0	0	0	0	
Лихорадка	I/II	2	6,7	4	13,8	0,4
	III/IV	0	0	0	0	
Аллергические реакции	I/II	3	10	0	0	0,2
	III/IV	0	0	0	0	

Медиана ДОО в период исследования у пациентов с подтвержденным объективным ответом в группе Оксалиплатин-РОНЦ® составила 5,5 мес, а в группе Элоксатин® – 6,2 мес ($p=0,8$). Кривые ДОО представлены на рисунке 4.

2. Оценка безопасности

В общей сложности в рамках исследования 59 пациентов получили, по крайней мере, одну дозу исследуемой терапии. Оценка безопасности проводимого лечения по группам представлена в таблице 5.

В период исследования зарегистрировано 712 нежелательных явлений (НЯ), включая 347 случаев НЯ у 30 рандомизированных пациентов в группе Оксалиплатин-РОНЦ® и 365 случаев НЯ у 29 рандомизированных пациентов в группе Элоксатин®. Распределение основных НЯ (по СТС AE v.4) по классу, степени тяжести и лечебным группам представлено в таблице 6.

В целом абсолютное большинство НЯ было 1–2 степени и сопоставимо в обеих группах. Также не было выявлено статистически значимых различий в группах по частоте осложнений 3–4 степени. В период исследования летальные исходы и серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы.

При сравнении результатов оценки наличия у пациентов периферической нейропатии или иных проявлений нейротоксичности, по данным опросника качества жизни FACT/GOG-Ntx, достоверных различий между группами в различные периоды исследования не наблюдалось, за исключением доли пациентов с отсутствием симптомов по подшкале «Дополнительные показатели шкалы» на Визите 2: 7 пациентов (30,4%) в группе Оксалиплатин-РОНЦ и 0 пациентов (0%) в группе Элоксатин ($p=0,01$).

При сравнении результатов оценки качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), достоверных различий динамики

показателей (по сравнению с исходными значениями) между группами в различные периоды исследования не наблюдалось, за исключением результатов оценки по шкале финансовых трудностей на Визите 2: $13,19 \pm 23,73$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $9,52 \pm 15,63$ в группе Элоксатин ($p=0,005$); на Визите 6: $14,58 \pm 24,25$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $4,76 \pm 25,68$ в группе Элоксатин ($p=0,043$); на Визите 8: $20,74 \pm 27,17$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $10,00 \pm 22,50$ в группе Элоксатин ($p=0,007$); на Визите 10: $12,04 \pm 16,04$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $11,11 \pm 17,21$ в группе Элоксатин ($p=0,001$) – преимущество в группе Элоксатин; результатов оценки по шкале когнитивных функций на Визите 5: $3,97 \pm 12,81$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $7,14 \pm 10,77$ в группе Элоксатин ($p=0,012$); на Визите 7: $2,08 \pm 13,44$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $8,33 \pm 18,12$ в группе Элоксатин ($p=0,039$) – преимущество в группе Оксалиплатин-РОНЦ; результатов оценки по шкале диареи на Визите 9: $8,77 \pm 26,86$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $18,18 \pm 37,61$ в группе Элоксатин ($p=0,030$); на Визите 11: $3,70 \pm 11,11$ в группе Оксалиплатин-РОНЦ и $33,33 \pm 38,49$ в группе Элоксатин ($p=0,044$) – преимущество в группе Элоксатин.

Таким образом, риск развития осложнений для пациентов при лечении исследуемым препаратом Оксалиплатин-РОНЦ® являлся небольшим, чем при лечении хорошо изученным и зарегистрированным препаратом сравнения Элоксатин®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью исследования являлось доказательство не меньшей эффективности исследуемого препарата Оксалиплатин-РОНЦ® в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы mFOLFOX6 по показателю частоты объективных ответов опухолевых очагов на проводимое лечение у больных метастатическим раком толстой кишки. Дополнительные цели заключались в доказательстве эквивалентности обоих препаратов по ряду показателей, используемых для оценки эффективности лечения опухолевых заболеваний.

В результате проведенного исследования была показана сопоставимая эффективность препаратов по показателю частоты объективных ответов, а также по дополнительным изучаемым в исследовании показателям оценки эффективности терапии.

При изучении безопасности лечения было показано, что переносимость препарата Оксалиплатин-РОНЦ® в сравнении с препаратом Элоксатин® в составе схемы химиотерапии mFOLFOX6 у больных метастатическим раком толстой кишки также оказалась сопоставимой.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г./Под ред. М. И. Давыдова и Е. М. Аксель, 2014 г., Издательская группа РОНЦ, Москва.
Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Under the editorship of M. I. Davydov and E. M. Axel, 2014, Russian cancer research center, Moscow.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11: <http://globocan.iarc.fr>, 2013.
3. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G. V., Sebesta C., Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*; 1993, 306:752–5.
4. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G., Giuliani F., Caruso M., Gebbia N. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.*; 2005, 23(22):4866–75.
5. Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., Fuchs C. S., Ramanathan R. K., Williamson S. K. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*; 2004, 22:23–30.
6. Venook A. P., Niedzwiecki D., Lenz H.-J., Innocenti F., Mahoney M. R., O'Neil B. H. et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients w/ KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol.*; 2014, 32: Suppl: 5s. abstr.
7. Протокол клинического исследования № ОКР-ПКР-01–01, 2012, стр. 11.
Clinical protocol № OKS-RKR-01–01, 2012, p. 11.

РЕУТОВА Е. В., ЛАКТИОНОВ К. П., БРЕДЕР В. В., САРАНЦЕВА К. А., ОКРУЖНОВА М. А., ПЕРЕГУДОВА М. В.
 REUTOVA E. V., LAKTIONOV K. P., BREDER V. V., SARANTSEVA K. A., OKRUZHNOVA M. A., PEREGUDOVA M. V.

Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов

Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy

Цитирование: Reutova E. V., Laktionov K. P., Breder V. V., Sarantseva K. A., Okruzhnova M. A. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant Tumours* 2016; 4: 68–76.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76

Резюме

В последние годы основной акцент в лекарственном лечении злокачественных опухолей делается на иммунотерапию. Это обусловлено разработкой и регистрацией нового класса препаратов – блокаторов контрольных точек иммунного пути. Основанием для регистрации этого класса препаратов послужили результаты рандомизированных клинических исследований, показавших преимущество этих препаратов по сравнению со стандартной терапией в общей выживаемости [1–3]. Более благоприятным оказался их токсический профиль. Однако те осложнения, с которыми пришлось столкнуться клиницистам, имели принципиально новый, отличный от обусловленных стандартными цитостатиками характер. Многообразие побочных иммуноопосредованных реакций компенсируется стандартным алгоритмом их коррекции [4]. Раннее выявление и своевременное лечение необходимо для успешного купирования этих осложнений.

Abstract

In recent years, immunotherapy is the main emphasis approach for malignant tumors treatment due to the development and registration of a new class of drugs –immune checkpoint inhibitors. Results of the randomized clinical trials, which showed a benefit in overall survival in comparison with standard therapy, was the basis for registration of this class of medicines [1–3]. Their toxicity profile is more favorable. However, the adverse reactions, which accrues during immunotherapy, are essentially new and different from standard chemotherapy. The standard management algorithm compensates the variety of immune-mediated adverse reactions [4]. Early detection and timely treatment is necessary for the successful management of these adverse reactions.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления

KEY WORDS

immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse events

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Reutova Elena Valeryevna – MD, PhD, senior staff scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: evreutova@rambler.ru

Laktionov Konstantin Pavlovich – MD, PhD, DSc, Professor, leading researcher, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: vbreder@yandex.ru

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

Окружнова Мария Александровна – младший научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: okruzhnovama@mail.ru

Перегудова Марина Валерьевна – младший научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: m_cherkasova@mail.ru

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные подходы к лекарственному лечению больных злокачественными солидными опухолями, в первую очередь химиотерапия, демонстрируют весьма скромные результаты. Таргетная терапия на современном этапе весьма эффективна у ограниченной популяции больных, имеющих молекулярно-генетические нарушения в опухоли. Иммунотерапия давно признана перспективным направлением в лечении злокачественных опухолей. Недавнее ее возрождение в значительной степени связано с многочисленными исследованиями последних лет, которые улучшили наше понимание иммунологии опухоли и позволили разработать новые иммунотерапевтические подходы, нацеленные на специфические регуляторные контрольные точки. В отличие от химио- и лучевой терапии иммунотерапевтические препараты стимулируют собственные иммунные механизмы организма, усиливая его способность бороться с опухолями. Во избежание гиперактивации иммунной системы и повреждения здоровых тканей регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности ко-ингибирующие молекулы (белки-контролеры), которые действуют как негативные регуляторы их активации. Эти механизмы важны для защиты организма от развития аутоиммунных заболеваний, однако, они также эффективно используются опухолью для ускользания от иммунного контроля [5, 6]. Джеймс Эллисон разработал метод блокады белков-контролеров, открывающий иммунной системе доступ к опухоли. Этот терапевтический подход заключается в ингибировании иммунных контрольных точек на поверхности Т-лимфоцитов, таких как антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) или рецептор программируемой гибели клеток –1 (PD-1), экспрессируемых на поверхности активированных Т-клеток и обычно сни-

жающих активность иммунного ответа [5]. Использование моноклональных антител, которые блокируют рецепторы CTLA-4 и PD-1, усиливает Т-клеточный противоопухолевый иммунный ответ и позволяет достичь хороших результатов в лечении злокачественных опухолей [1–3, 7]. Тем не менее внешнее воздействие на иммунные контрольные точки может привести к дисбалансу в иммунологической толерантности и вызвать неконтрольный иммунный ответ. Это может проявляться развитием аутоиммуноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нормальных тканей и органов, в том числе: кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, эндокринной системы и др. Такие неблагоприятные реакции называются иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ). В настоящее время разработаны алгоритмы стандартного лечения иоНЯ с использованием иммуносупрессивной терапии, которая подавляет воспалительную реакцию, не устраняя противоопухолевый иммунный ответ [8]. Иммунотерапевтические препараты уверенно входят в клиническую практику – увеличивается количество получающих их пациентов, в случае контроля за болезнью им предполагается длительное лечение, таким образом, знание побочных реакций и способов их коррекции чрезвычайно важны.

ЧАСТОТА И ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Препараты, блокирующие контрольные точки иммунного ответа, потенциально могут вызывать иоНЯ с поражением любых органов и систем (рис. 1). Они возникают



Рис. 1. Основные проявления иоНЯ

у 90% пациентов, получающих лечение анти-CTLA-4 препаратами, и у 70% пациентов, получающих PD-1/PD-L1 антитела (рис. 2) [9, 10, 11]. Необходимо отметить, что осложнения 3–4 степени возникают не часто. Анти-CTLA-4 чаще ассоциируются с выраженными осложнениями 3–4 степени – у 5–22% пациентов. Наиболее часто при терапии анти-CTLA-4 поражается кожа (сыпь, зуд) и желудочно-кишечный тракт (диарея, колит) [9]. При терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами тяжелые иоНЯ развиваются реже – у 7–12% пациентов, и проявляются усталостью, сыпью, зудом, диареей, тошнотой, снижением аппетита и артралгией [1–3]. Более редко встречаются иоНЯ со стороны следующих органов и систем: кожа (витилиго, псориаз, синдром Лайелла), желудочно-кишечный тракт (гастриты, панкреатиты), железы внутренней секреции (гипо/гипертиреозидиты, гипофизиты, надпочечниковая недостаточность, диабет), легкие (пульмониты, плевральный выпот, саркоидоз), нервная система (периферическая нейропатия, асептический менингит, синдром Гийена-Барре, энцефалопатия, миелит, менинго-радикуло-неврит, миастения), печень (гепатиты), почки (гранулематозный интерстициальный нефрит, волчанкоподобный гломерулонефрит), кроветворные органы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панцитопения), мышечно-суставная система (артриты, миопатии), сердце (перикардит, кардиомиопатия), глаза (увеит, конъюнктивиты, блефариты, ретиниты, хореоидиты, орбитальный миозит) [1–3, 7, 9].

Такое многообразие клинических проявлений усложняет задачу клинициста, зачастую приходится проводить дифференциальный диагноз между прогрессированием опухолевого процесса, обострением сопутствующих заболеваний или осложнениями лечения.

Иммуноопосредованные реакции могут развиваться на любом этапе иммунотерапии и даже после ее окончания. Однако большинство иоНЯ развивается в первые 6 месяцев терапии: кожная токсичность может развиваться рано (на 2–3 неделе терапии), несколько позже развивается гастроинтестинальная токсичность (на 5–10 неделе), гепатотоксичность (на 6–14 неделе), эндокринопатии (с 7-й недели) [1–3]. Описаны случаи отсроченного развития нежелательных явлений, после окончания лечения, иногда до 1 года [7].

ОСНОВЫ КОРРЕКЦИИ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ НЯ

Патофизиология иммуноопосредованной токсичности изучена не до конца. Считается, что основную роль в развитии иоНЯ играет гиперактивация Т-лимфоцитов. Однако возможно вовлечение других иммунных клеток и механизмов: секреция антител В-лимфоцитами, активация гранулоцитов и экспрессия цитокинов [12]. Помимо иммунотерапии существуют другие причины, маскирующие нарушение иммунитета, такие как опухолевая инфильтрация, оппортунистические патогены, сопутствующая медикаментозная терапия, профессиональные токсические воздействия. Дифференцировать истинное прогрессирование опухолевого процесса от токсического воздействия иногда можно только с помощью морфологической верификации. Возможно обострение хронических инфекций на фоне иммунотерапии, например вирусного гепатита с повышением печеночных ферментов, а появление легочных инфильтратов может быть проявлением пневмоцистной пневмонии. Эти состояния ошибочно могут быть расценены как проявления токсичности. Некоторые лекарственные препараты (антиаритмические, гипотензивные, антипсихотические, антиконвульсанты) потенциально могут способствовать развитию аутоиммунных реакций, а назначение иммуноонкологических препаратов увеличивает эти риски [13].

Учитывая всю сложность диагностики, пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов. Больного следует информировать о возможности развития осложнений иммунотерапии на любом этапе лечения – в начале, в процессе и после его окончания. Только своевременная диагностика и раннее лечение могут предотвратить развития тяжелых иоНЯ. Следует еще раз напомнить, что большинство иммуноопосредованных побочных явлений 1–2 степени выраженности обратимы при условии их правильной коррекции [11, 13].

Перед началом иммунотерапии необходимо убедиться, что все побочные реакции, связанные с предшествующим

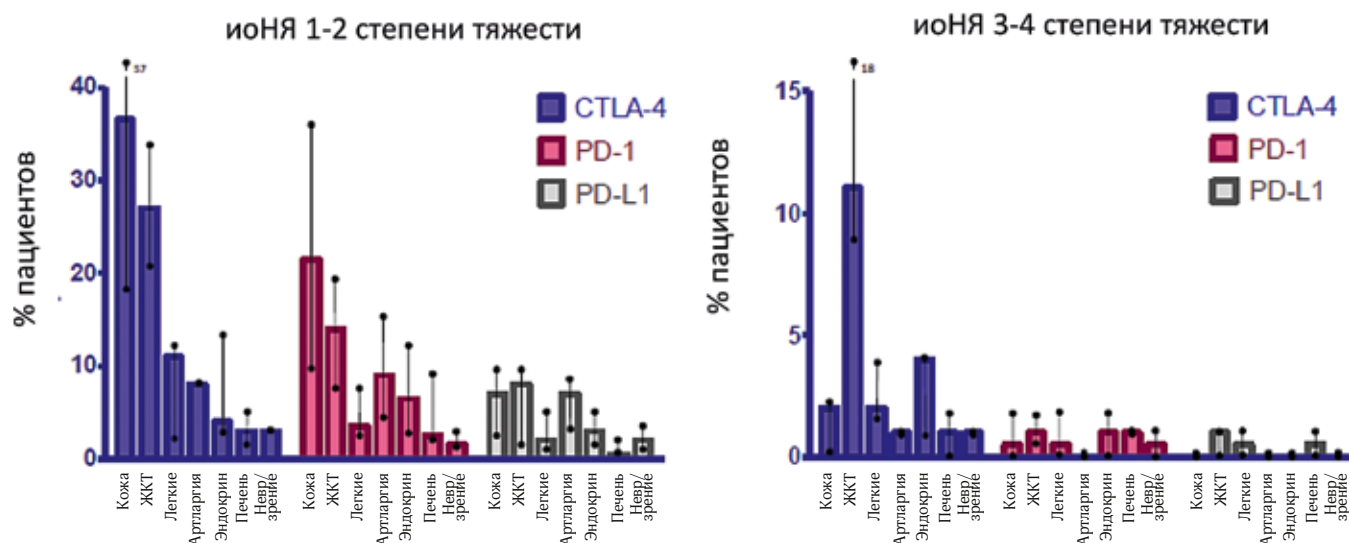


Рис. 2. Частота развития иоНЯ [4]

Таблица 1. Ключевые подходы к ведению иоНЯ [11]

Степень токсичности	Необходимость госпитализации	Кортикостероиды	Другие иммуносупрессанты	Иммунотерапия
1	Амбулаторно	Не рекомендованы	Не рекомендованы	Продолжается
2	Амбулаторно	Местные стероиды или системно перорально 0.5–1 мг/кг/сут	Не рекомендованы	Откладывается (в случае кожной токсичности или эндокринопатии – может быть продолжена)
3	Госпитализация	Системно стероиды внутр/в или в/в 1–2 мг/кг/сут	Если симптомы сохраняются после 3–5 дней терапии стероидами	Оценить потенциальные риски/эффект от ИТ
4	Госпитализация (интенсивная терапия)	Метилпреднизолон в/в 1–2 мг/кг/сут	Если симптомы сохраняются после 3–5 дней терапии стероидами	Прекращение ИТ

лечением, полностью купированы. Обследование до начала иммунотерапии включает физикальный осмотр, лабораторные тесты (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гормоны щитовидной железы, тестостерон, тесты на гепатиты В и С, ЭКГ), обследование для оценки распространенности опухолевого процесса. Лабораторные тесты следует повторять регулярно. Поскольку существует риск отсроченной токсичности, после окончания иммунотерапии пациенты должны оставаться под наблюдением.

Если развилась иммуноопосредованная токсичность, необходимо установить тщательное наблюдение за больным, при необходимости в условиях стационара, и своевременно начать лечение – в зависимости от степени выраженности осложнений – это могут быть симптоматическая терапия, кортикостероиды и другие иммуносупрессанты (таблица 1) [11].

Многообразие проявлений иммуноопосредованной токсичности компенсируется единым алгоритмом лечения. Основой является кортикостероидная терапия. После купирования иоНЯ требуется постепенное снижение дозы кортикостероидов (в течение 1 месяца) из-за риска возврата осложнений. При отсутствии эффекта адекватной кортикостероидной терапии необходимо обсудить дополнительное назначение иммуносупрессантов – инфликсимаб, микофенолата мофетил, такролимус. Если диагноз иммуноопосредованных осложнений вызывает сложности, а также имеет место выраженная токсичность – показана консультация узкого специалиста, например пульмонолога, дерматолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, хирурга [4, 8, 11].

Следует помнить, что нет четкой корреляции между дозой, длительностью лечения (интервалы между введениями) и эффективностью иммунотерапии. Например, бло-

каторы CTLA-4 изучались в различных режимах – 10 мг/кг каждые 3 недели или каждые 3 месяца, а блокаторы PD-1 в исследованиях вводились в дозах от 1 до 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели. Все режимы показали эквивалентную эффективность, у части больных, прекративших терапию из-за токсичности, сохранялся длительный эффект [3, 14, 15]. Таким образом, врач должен понимать, что предпочтительнее сделать отсрочку в введении препарата до купирования нежелательных реакций, без риска потерять дозовую интенсивность иммунотерапии.

Возобновление иммунотерапии возможно, если побочные эффекты полностью купированы или уменьшились до 1 степени, а доза кортикостероидов снижена до ≤ 10 мг/сут [4, 16]. Иммунотерапию необходимо полностью прекратить в случае тяжелых осложнений, а также при повторных осложнениях 2 степени, не купирующихся в течение 3 месяцев, несмотря на адекватную терапию. Для зарегистрированных на сегодняшний день трех препаратов, редукция дозы не предусмотрена [4, 7].

Как правило, гастроинтестинальная, печеночная и почечная токсичность купируются быстро, в то время как для разрешения эндокринопатии требуется длительное время. Гормональный дефицит может длительно сохраняться, и пациенты будут нуждаться в заместительной терапии. Имеющиеся данные не подтверждают негативного влияния иммуносупрессивной терапии, проводимой из-за токсичности, на эффективность лечения [15–17].

Длительная иммуносупрессивная терапия при рефрактерных иоНЯ увеличивает риск развития оппортунистических инфекций, включая аспергиллез легких, туберкулез, цитомегаловирусную инфекцию. Для профилактики предлагается использовать триметоприм/сульфаметоксазол, если суточная доза кортикостероидов равна или превышает 1 мг/кг. Также целесообразно провести тест на туберкулезную инфекцию [18].

Несомненно, что по мере накопления клинического опыта будут разработаны оптимальные режимы иммуносупрессивной терапии.

ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Гастроинтестинальная токсичность

– часто встречающееся иоНЯ при иммунотерапии.

Основными проявлениями являются диарея и колит, сообщалось о единичных случаях перфорации кишки на фоне терапии анти-CTLA-4. Диарея и колиты встречаются у 32,8% пациентов, а боли в животе у 15,3%, 3–4 степень токсичности развивается приблизительно в 5% случаев. У пациентов, получающих терапию анти-PD-1 препаратами, гастроинтестинальная токсичность развивается зна-

чительно реже, чем при терапии анти-CTLA-4: диарея отмечена у 6,0–16,0% пациентов, а 3–4 степень у 2,2% [19, 20]. Незначительные проявления (1 степень) корректируются симптоматической терапией (лоперамид) и диетой. Необходимо исключить инфекционный характер диареи (*Clostridium difficile*). При диарее 2 степени (4–6 эпизодов в сутки) иммунотерапия откладывается до уменьшения симптоматики до 1 степени или полного восстановления и назначаются кортикостероиды. Выраженные симптомы – диарея 3–4 степени (более 7 эпизодов за сутки), подозрение на перфорацию кишки или непроходимость требуют немедленной полной отмены иммунотерапии, показана консультация хирурга, при исключении хирургической патологии – назначение высоких доз кортикостероидов (рис. 3). Диагноз колита ставится на основании клинических симптомов (боли в животе, часто диарея), рентгенологических данных (застой мезентериальных сосудов, утолщение кишечной стенки). В случае выраженных или персистирующих длительное время симптомах показана консультация гастроэнтеролога и колоноскопия с биопсией. В биоптатах при иммуноопосредованном колите определяется воспалительная клеточная инфильтрация. Дополнительно, при жизнеугрожающих симптомах и неэффективности адекватной кортикостероидной терапии при отсутствии противопоказаний (перфорация кишки, сепсис) может быть назначен инфликсимаб (5 мг/кг) – антитело TNF, применяемый для лечения аутоиммунных заболеваний [4, 21].

Кожная токсичность – наиболее частое проявление токсичности. Более чем у половины пациентов, получающих терапию анти-CTLA-4, развивается зуд и сыпь. При терапии анти-PD1 препаратами кожные реакции (сыпь и зуд) развиваются у 28–37% пациентов, витилиго у 9–11%. Необходимо отметить, что большинство кожных реакций 1–2 степени тяжести. Возможно развитие редких побочных реакций, таких как псориаз, эксфолиативный дерматит и эритема [14, 21, 22]. Сыпь (макулопапулезная или эритродермия) и зуд (на фоне сыпи или изолированно), как правило, клинически незначимы и легко контролируются пероральными антигистаминными препаратами и местными стероидами без прекращения иммунотерапии. При условии тщательного наблюдения за больным даже при 2 степени кожной токсичности иммунотерапия может быть продолжена. Системная стероидная терапия и отсрочка иммунотерапии показана при иоНЯ 3–4 степени. В биоптатах кожи определяется эозинофильная инфильтрация или лейкоцитокластический васкулит, могут преобладать CD8+ Т-лимфоциты с тропностью к меланинсодержащим клеткам. У больных с меланомой сыпь может быть предиктором иммунного ответа и в некоторых случаях приводить к витилиго [23]. Серьезные осложнения, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, язвенный, бул-



Рис. 3. Алгоритм ведения иммуноопосредованного колита [4]



Рис. 4. Алгоритм ведения иммуноопосредованного гепатита [4]



Рис. 5. Алгоритм ведения иммуноопосредованного пневмонита [4]

лезный, некротический или геморрагический дерматиты наблюдались менее чем в 1% случаев. Это однозначное показание к прекращению иммунотерапии, проведению высокодозной стероидной терапии и консультации дерматолога [22, 23].

Печеночная токсичность (гепатит) проявляется повышением печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы) и/или билирубина и развивается менее чем у 5% пациентов [11, 22]. Как правило, протекает бессимптомно, редко присоединяется лихорадка, слабость, тошнота, боли в животе. При развитии гепатита необходимо провести дифференциальный диагноз с прогрессированием болезни и инфекционным процессом. Полезными могут оказаться серологические пробы на вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра. Ультразвуковое исследование печени может не выявить изменений или определить гомогенную гепатомегалию, отек, или увеличение периферических лимфоузлов. После консультации гепатолога может быть выполнена биопсия печени. В биоптатах при иммуноопосредованных реакциях описывается диффузная Т-клеточная инфильтрация, иногда фокусы воспаления вокруг желчных протоков. Повышение печеночных ферментов АСТ и/или АЛТ более 3 норм, а общего билирубина – более 1.5 норм, требует временного прекращения иммунотерапии и возобнове-

ние ее, возможно, при снижении показателей до 1 степени тяжести (рис. 4). При пятикратном повышении ферментов и/или трехкратном повышении билирубина необходимо полностью отменить иммунотерапию из-за риска развития печеночной недостаточности (менее 1% случаев). Если, несмотря на адекватную стероидную терапию в течение 48–72 ч, симптомы выраженной печеночной токсичности сохраняются, показано назначение микофенолата мофетила в резистентных к нему случаях – такролимус [4, 22].

Легочная токсичность (пневмонит), пожалуй, самое грозное осложнение иммунотерапии, развивающееся примерно у 1% пациентов. Может быть выявлено случайно при контрольном рентгенологическом обследовании в виде диффузных инфильтратов и протекать бессимптомно. В отдельных случаях симптомы дыхательной недостаточности развиваются стремительно и могут приводить к летальному исходу [11]. Пневмонит, даже 1 степени (бессимптомные изменения, выявленные рентгенологически), может потребовать приостановки иммунотерапии и тщательного наблюдения за пациентом, с проведением контрольного рентгенологического исследования грудной клетки через 3 недели (рис. 5). Всем пациентам с легочными симптомами показана консультация пульмонолога, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (для исключения инфекционной природы пневмонита), госпита-

лизация (в отдельных случаях в отделение интенсивной терапии). В биоптате в легочной ткани выявляется диффузная лимфоцитарная инфильтрация. При постановке диагноза пульмонита сразу назначаются кортикостероиды, возможно эмпирическое назначение антибиотиков. При отсутствии эффекта в течение 48–72 ч рекомендована терапия инфликсимабом [4].

Выраженные пульмониты очень редко развиваются на фоне терапии анти-CTLA-4, для этого препарата более характерны бессимптомные рентгенологические находки, которые быстро купируются при временной отсрочке иммунотерапии. Симптомные пульмониты (с одышкой, увеличением мокроты, лихорадкой, болями в груди, кровохарканьем) более характерны для анти-PD-1 препаратов. Интересно, что частота пульмонитов 2–3 степени у больных меланомой развивается реже, чем у больных раком легкого (1–2% против 7%) [24, 25]. У больных с опухолевым поражением легких или сердечно-легочными заболеваниями симптомы дыхательной недостаточности также могут быть связаны с прогрессированием болезни, псевдопрогрессированием, обострением сопутствующих заболеваний, эмболией легочной артерии, однако, времени для дифференциального диагноза очень мало, поскольку симптомы быстро нарастают и могут привести к смертельному исходу при отсутствии адекватного лечения.

Эндокринопатии – самый сложный для диагностики вид иммуноопосредованной токсичности, развивающийся у 5–10% пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек [11]. Эти осложнения развиваются вследствие инфильтрации иммунными клетками щитовидной железы или гипофиза и могут приводить к развитию тиреоидита или гипофизита, что чаще проявляется гипотиреозом или гипопитуитаризмом, включая надпочечниковую недостаточность и гипогонадизм. Больным с сильными головными болями, особенно резистентными к НПВС и другим анальгетикам, показана МРТ головного мозга с детальным изучением гипофиза. Компрессия зрительного нерва может сопровождаться нарушениями зрения. Увеличение гипофиза подтверждает диагноз гипофизита. Последний может манифестировать не столь специфично в виде гипотензии, электролитных нарушений, болями в животе, слабостью, потерей либидо. На фоне иммунотерапии следует регулярно осуществлять контроль гормонов (ТТГ и свободного тироксина), по показаниям – УЗИ щитовидной железы. Всем больным

с подозрением на эндокринопатию показана консультация эндокринолога, исследование гормонального профиля – пролактина, ФСГ, ЛГ, тестостерона/эстрадиола, биохимический анализ крови. При развитии симптомной эндокринопатии необходимо приостановить иммунотерапию и начать терапию высокими дозами кортикостероидов (1–2 мг/кг/сут) с проведением соответствующей заместительной гормональной терапии. Иммунотерапию возможно возобновить только после купирования симптомов и постепенной отмены кортикостероидов [4, 21]. Редко аутоиммунная эндокринопатия манифестирует адреналовыми кризами, в этих случаях показана стероидная терапия стрессовыми дозами (гидрокортизон 100 мг в/в немедленно, затем 50–100 мг каждые 8 ч), гидратация. **Нейротоксичность** – очень редкое осложнение иммунотерапии, как правило, проявляется в виде незначительной периферической сенсорной нейропатии или мышечной слабости. Симптомы выявляются при детальном расспросе пациента, осмотр позволяет выявить разнообразные нарушения – от снижения чувствительности до потери глубоких сухожильных рефлексов. Серьезные осложнения могут проявиться синдромом Гийена-Барре, поперечным миелитом, миастенией гравис [25, 26].

К редким иОНЯ также относятся гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения), сердечно-сосудистая (миокардиты, перикардиты, васкулиты), зрительная (блефариты, конъюнктивиты, увеиты), почечная токсичность (нефриты), нарушение функции поджелудочной железы (эндокринной и экзокринной) [21, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенный интерес к проблеме иммуноопосредованной токсичности объясняется тем, что это новое эффективное направление в лекарственной терапии онкологических больных, и механизм развития побочных реакций и способы их коррекции принципиально отличаются от цитостатиков и таргетных препаратов [1–4]. Активный поиск маркеров-предикторов токсичности пока не дал однозначных результатов, но исследования в этом направлении продолжаются. Ранняя диагностика и своевременное лечение осложнений – залог успешного проведения противоопухолевой терапии. Для достижения этой цели требуется тесное взаимодействие врачей разных специальностей, пациента и его близких.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. 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.
2. 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.

3. 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540–50.
4. Naidoo J., Page D. B., Li B. T. et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2375–91.
5. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22; 12(4):252–64.
6. Sarantseva K. A., Laktionava L. V., Reutova E. V., Chernenko P. A., Breder V. V. Immunology: immune response as leading protection factor against cancer. *Malignant Tumours* 2016; 2: 5–14.
7. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)*. 2013; 2013:857519.
8. Horvat T. Z., Adel N. G., Dang T. O. et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol* 2015; 33(28): 3193–8.
9. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711e23.
10. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R., Gettinger S. N. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443e54.
11. Michot J. M., Bigenwald C., Champiat S. et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:1 39–48.
12. Good-Jacobson K. L., Szumilas C. G., Chen L. et al. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells. *Nat Immunol* 2010; 11: 535–542.
13. Teplý B. A., Lipson E. J. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs. *Oncology (Williston Park)*. 2014 Nov;28 Suppl 3:30–8.
14. O'Day S. J., Maio M., Chiarion-Sileni V. et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicentre single-arm phase II study. *Ann. Oncol* 2010; 21(8):1712–17172.
15. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384(9948): 1109–1117.
16. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002213-PSUSA /00009200/201409 – ipilimumab Product information 19/06/2015 Yervoy. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ERAP_-_Product_information/human002213/WC500109299.pdf (8 November 2015, data last accessed), August 2015.
17. Weber J. S., Antonia S. J., Topalian S. L. et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients with advanced melanoma (MEL): a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl).
18. Kyi C., Hellmann M. D., Wolchok J. D. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer* 2014; 2(1):19.
19. Robert C., Long G. V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015 Jan 22; 372(4).
20. Wolchok J. D., Neyns B., Linette G. et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010 Feb; 11(2):155e64.
21. Hofmann L., Forscher A., Loquai C. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun; 60: 190–209.
22. Belum V. R., Benhuri B., Postow M. A. et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016 Jun; 60: 12–25.
23. Lacouture M. E., Wolchok J. D., Yosipovitch G. et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:161–9.
24. Langer C. J. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): The role of immune checkpoint inhibitors. *Am. J Clin Oncol*.
25. Zimmer L., Goldinger S. M., Hofmann L. et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:210–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.024. Epub 2016 Apr 13.
26. Wilgenhof S., Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 991–993.

Основные показатели работы онкологической службы Московской области за 2015 год

Main indicators of oncology service Moscow region for 2015

Цитирование: Minakov S. N. Main indicators of oncology service Moscow region for 2015. *Malignant Tumours* 2016; 4: 78–81.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–78–81

Резюме

Высокие показатели смертности от злокачественных новообразований и связанные с этим значительные социально-экономические потери позволяют обоснованно рассматривать борьбу со злокачественными новообразованиями как государственную проблему. Основная работа по раннему выявлению онкологических заболеваний приходится на общую лечебную сеть. В настоящее время результаты деятельности медицинских учреждений общего профиля по активному выявлению злокачественных новообразований не вполне соответствуют диагностическим возможностям современной медицины. Полученные статистические данные остаются основной базой для разработки мероприятий, направленных на улучшение показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований.

Abstract

High mortality rates from cancer and related considerable socio-economic losses allow reasonably considered a struggle with cancer as a state problem. The main work for the early detection of cancer accounts for general health services. Currently, results of general health services to actively identify malignancies not fully meet the diagnostic capabilities of modern medicine. These statistics are the main base for the development of measures to improve the morbidity and mortality from cancer.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

население, заболеваемость, распространенность, онкологические заболевания, динамика

KEY WORDS

cancer, population, the prevalence of disease dynamics

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Минаков Сергей Николаевич – к.м.н., главный специалист отдела специализированной медицинской помощи, Министерство здравоохранения Московской области, г. Красногорск, e-mail: sn.minakov@yandex.ru

CONTACT INFORMATION

Minakov Sergey Nikolaevich – MD, PhD, chief specialist of the specialized medical care, The Ministry of Health of Moscow Region, Krasnogorsk, Russia, e-mail: sn.minakov@yandex.ru

В 2015 году в Московской области зарегистрировано 25605 больных с впервые выявленной онкологической патологией, что на 3,98% больше по сравнению с 2014 годом (24625 больных). Показатель заболева-

емости злокачественными новообразованиями в Московской области в 2015 году составил 373,5 на 100 тыс населения, что на 2,8% выше уровня 2014 года – 363,2 на 100 тыс населения.

В структуре заболеваемости относительно общей численности населения первые пять мест занимают (на 100 тыс населения):

- злокачественные новообразования молочной железы – 48,2;
- рак кожи (не включая меланому) – 41,3;
- рак трахеи, бронхов, легкого – 28,9;
- рак ободочной кишки – 28,0;
- рак предстательной железы – 26,4.

Отдельно среди мужского населения лидируют следующие нозологии (на 100 тыс населения):

- рак предстательной железы – 59,1;
- рак трахеи, бронхов, легкого – 49,2;
- рак желудка – 32,6;
- рак кожи (без учета меланомы) – 32,4;
- рак ободочной кишки – 25,4.

Среди женского населения лидируют следующие нозологии (на 100 тыс населения):

- рак молочной железы – 90,0;
- рак кожи (без учета меланомы) – 51,3;
- рак тела матки – 35,8;
- рак ободочной кишки – 31,8;
- рак желудка – 21,5.

Морфологическая верификация патологического процесса в 2015 году улучшилась и составила 98,0% (2014 г. – 90,2%). Показатель морфологически верифицированного диагноза рака трахеи, бронхов, лёгкого выше, чем в 2014 году и составил 76,6% против 71,9% (2013 г. – 73,9%, 2012 г. – 70,6%, 2011 г. – 78,5%, 2010 г. и 2009 г. – 64,4%). Увеличился показатель верификации рака печени и внутривенных желчных протоков – 60,8% (2014 г. – 57,4%) и поджелудочной железы 55,4% (2014 г. – 52,8%). Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности процесса на момент диагностики. В 2015 году распределение злокачественных новообразований по стадиям следующее:

- I–II стадии – 13751 чел., это 52,3% (2014 г. – 13164–52,3%)
- III стадия – 6838 чел., это 25,9% (2014 г. – 6272–24,9%)
- IV стадия – 4712 чел., это – 17,9% (2014 г. – 4562–18,1%)

Рак in Situ выявлен у 196 пациентов, из них выделены пациенты с in Situ молочной железы – 59 и рак in Situ шейки матки – 104, и другие.

Вторым критерием оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности. В Московской области данный показатель составил в 2015 году 17,9% (2014 г. – 18,1%). Показатель запущенности с учетом III стадии визуальных локализаций выше и составляет 25,9% (2014 г. – 25,6%).

Доля больных, умерших в течение первого года, в 2015 году составила 18,1% (2014 г. – 17,2%). Рост пока-

зателя одногодичной летальности в 2015 году обусловлен увеличением числа пациентов, умерших в течение года с момента постановки на учет, и меньшим числом пациентов, которые были взяты на учет в 2014 году. Именно это число является основой для расчета показателя одногодичной летальности в отчетном году. Рост одногодичной летальности некоторых отдельных нозологий, таких как поджелудочной железы с 56,1% до 61,4% в 2015 году, печени – с 54,6% до 59,0%, легких – с 32,4% до 41,3%.

Показатель смертности в 2015 году по данным отчетов районных онкологов – 156,04 (2014 г. – 169,3, в РФ – 199,5) на 100 000 населения, по данным РОССТАТ смертность от злокачественных новообразований – 216,9 на 100 тыс населения (15683 умерших от ЗНО), а в 2014 году – 228,2 на 100 тыс населения (16097 умерших). В данную категорию лиц входят и те пациенты, которые не имели постоянной прописки или временной регистрации в Московской области, но, по стечению обстоятельств, умерли на территории Московской области, имея в анамнезе злокачественное новообразование.

На конец 2015 года контингент больных со злокачественными новообразованиями, находившихся под наблюдением онкологических учреждений, составил 199 180 пациентов, что выше на 3,3% по сравнению с 2014 годом – 192 790 пациентов, что составляет 2,75% от населения Московской области.

В 2015 году из 27005 случаев (2014 г. – 25600 случаев) злокачественных новообразований подлежали радикальному противоопухолевому лечению – 22279 злокачественных новообразований. Закончили противоопухолевое лечение 16055 (2014 г. – 15454) или 72,0% от подлежащих радикальному лечению (2014 г. – 76,3%), из них следующими методами от общего числа, закончивших лечение в отчетном году:

- хирургическим 7247–45,1% (2014 г. – 7428–48,3%);
- лучевым 1583–9,9% (2014 г. – 1615–10,5%);
- лекарственным 474–3,0% (2014 г. – 458–3,0%);
- комбинированным и комплексным – 6273–39,1% (2014 г. – 5603–36,3%);
- химиолучевым – 478–3,0% (2014 г. – 350–2,3%);
- только амбулаторно – 2057–12,8% (2014 г. – 1943–12,6%).

Радикальное лечение не проводилось по причине отказа у 357 больных, что составило 1,4% от общего числа вновь выявленных опухолей – 26303 (2014 г. – 464 или 1,8%). В связи с наличием противопоказаний радикальное лечение не проводилось у 875 пациентов, что составило от вновь выявленных ЗНО 3,3% (в 2014 году не получили радикального лечения в связи с наличием противопоказаний к его проведению 947 человек или 3,8%). В настоящее время продолжают лечение 4498 пациентов – 20,2% (2014 г. – 4011 пациентов или 19,8%) от числа больных, подлежащих лечению.

Специализированная онкологическая помощь больным со злокачественной патологией на территории Московской области в 2015 году оказывалась на 1459 койках онкологического профиля (2014 г. – 1414 коек), 308 радиологических койках и на 237 койках дневного стационара (2014 г. – 253 койки).

В Московской области по состоянию на 01.01.2016 работают 95 смотровых кабинетов (2014 г. – 76 смотровых кабинетов). Нагрузка на имеющиеся смотровые кабинеты в 2015 году возросла в 1,2 раза по сравнению с 2014 годом и составила в среднем 22,8 пациентов в день (2014 г. – 19,4; 2013 г. – 15,6), в смену. Профилактическими осмотрами в Московской области было охвачено 4 881 430 человек, что составляет 67,5% от всего населения (2014 г. – 48,1% – 3 393 181 чел.; 2013 г. – 35,8% – 2 529 980 чел.).

В 2015 году проведено 1 857 323 флюорографических исследований, что в 1,6 раз превысило количество флюорографических исследований в 2014 году – 1 143 909. При этом выявлено 997 онкозаболеваний, что составило 0,05% от общего числа проведенных исследований (2014 г. – 429 – 0,04%; 2013 г. – 741 – 0,04%).

Обеспеченность койками по Московской области 57,0 на 1000 вновь выявленных больных со злокачественными новообразованиями (в РФ – 60,4) или 2,0 на 10 000 населения. Норма онкологических коек по РФ – 4 койки на 10 000 населения. Всего коек с учетом коек в отделениях неонкологического профиля – 1459. Дефицит онкологических коек составляет – 1360.

Укомплектованность кадрами онкологов первичного звена по приказу МЗ РФ от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология» составляет 53,4%. При онкологических отделениях Московской области работают 55 онкологов, большинство из которых совмещают работу в онкологических кабинетах. Укомплектованность кадрами онкологических отделений составляет 100%, с учетом имеющихся 556 коек в онкологических отделениях и из расчета 1 врач на 10 коек.

Таким образом, главной задачей системы здравоохранения Московской области является организация доступной и качественной медицинской помощи населению Московской области, в том числе и больным с онкологическими заболеваниями. Одним из важнейших направлений деятельности является реализация мер государственной политики, направленных на снижение смертности населения от злокачественных новообразований, профилактика и своевременное выявление на ранних стадиях и лечение заболеваний, которые дают высокий процент смертности среди населения.

Основными задачами, стоящими перед онкологической службой Московской области, являются:

- раннее выявление предопухолевой и опухолевой патологии;
- совершенствование диспансерного наблюдения;
- увеличение 5-летней выживаемости;
- снижение уровня инвалидизации от злокачественных новообразований;
- внедрение новых современных методов лечения больных злокачественными новообразованиями;
- обеспечение межведомственного взаимодействия в вопросах улучшения качества жизни, формирования здорового образа жизни;
- обеспечение доступности и качества медицинской помощи.

Для решения поставленных задач необходимо создание трехуровневой системы оказания онкологической помощи (первичная онкологическая помощь консультативно-диагностические центры специализированная медицинская помощь), устранение существующего дефицита онкологических коек, в том числе и за счет увеличения коечной мощности имеющихся онкологических отделений.

С целью раннего выявления онкологических заболеваний, проведения уточняющей диагностики у больных с подозрением на опухолевый процесс и обеспечения комплексного адекватного лечения необходимо регулярное обновление диагностического оборудования как в областном онкологическом диспансере, так и в других медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь населению по профилю «онкология» с применением высокотехнологичных методов лечения.

Следует шире использовать возможности лечения онкологических больных в дневных стационарах по месту жительства пациентов, развивая стационарозамещающие формы оказания медицинской помощи.

В результате реализации данных мероприятий в Московской области планируется снижение показателя смертности от злокачественных новообразований до целевого индикатора (192,8 случая на 100 тыс населения в 2018 г.) и достижение экономического эффекта, который обусловлен следующими факторами:

- улучшением демографической ситуации за счет снижения смертности населения от злокачественных новообразований;
- увеличением средней продолжительности жизни;
- сокращением инвалидности;
- снижением затрат на лечение больных с онкологическими заболеваниями (улучшение ранней диагностики, повышение выявляемости опухолевых процессов на I–II стадиях, импортозамещение лекарственных препаратов);

- внедрением высокотехнологичных методик диагностики и лечения, использование которых при начальной высокой стоимости экономически и прогностически более оправдано, чем стандартные или устаревшие методики (например, ПЭТ/КТ против рентгена, УЗИ, КТ и МРТ; малоинвазивные хирургические вмешательства против больших полостных операций; конформная лучевая терапия против конвенциональной, и т.д.);
- снижением затрат на выплату денежных средств (пособий, страховых выплат и пр.) по медицинскому и социальному страхованию в связи с лечением или инвалидностью лиц, страдающих онкологическими заболеваниями;
- общим оздоровлением населения и повышением уровня и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М., 2010. – 242с.

Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2008 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V. I. Chissova, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – М., 2010. – P. 242.
2. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем. Пособие для врачей / Ред. В. М. Мерабишвили, В. В. Старинский. – СПб., 2005. – 61 с.

Kontrol' kachestva onkologicheskoy pomoshhi naseleniju s ispol'zovaniem sovremennyh informacionnyh sistem. Posobie dlja vrachej / Red. V. M. Mera-bishvili, V. V. Starinskij. – SPb., 2005. – P. 61.
3. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. Пособие для врачей / Ред. В. В. Старинский, Г. В. Петрова, Н. В. Харченко, О. П. Грецова, В. М. Мерабишвили. – М., 2005. – 37 с.

Harakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazatelej, primenjaemyh v onkologii. Posobie dlja vrachej / Red. V. V. Starinskij, G. V. Petrova, N. V. Harchenko, O. P. Grecova, V. M. Merabishvili. – М., 2005. – P. 37.
4. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. – СПб., 2006. – 440с.

Merabishvili V. M. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nyh. – SPb., 2006. – P. 440.
5. V. M. Merabishvili ONCOLOGICAL STATISTICS (traditional methods, new information technologies) Guidelines for physicians. St. Petersburg. 2015.

ЗОТОВ А. С., САМУСЕВА А. А., ДЯТЕЛ М. В.
 ZOTOV A. S., SAMUSIEVA A. A., DYATEL M. V.

Клинический случай зернистоклеточной опухоли молочной железы

Clinical case granular cell tumor of breast

Цитирование: Zotov A. S., Samusieva A. A., Dyatel M. V. Clinical case granular cell tumor of breast. Malignant Tumours 2016; 4: 82–87.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–82–87

Резюме

В статье описывается случай диагностики редкой стромальной опухоли молочной железы, которая на этапах диагностики трактовалась как подозрение на карциному. Только иммуногистохимическое исследование помогло окончательно установить природу и доброкачественный характер новообразования.

Abstract

The article describes a case of diagnosis of rare stromal tumor of the breast, which was interpreted as a suspected carcinoma on the stages of diagnosis. Only the immunohistochemistry analysis has helped to finally establish the nature and benign neoplasm.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

зернистоклеточная опухоль, новообразование молочной железы, иммуногистохимическое исследование

KEY WORDS

granular cell tumor, breast neoplasm, immunohistochemistry analysis

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зотов Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, кафедра онкологии, г. Киев, Украина, e-mail: doctor.zotov@yandex.ua

Самусева Анастасия Андреевна – старший лаборант кафедры онкологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, кафедра онкологии, г. Киев, Украина, e-mail: a_samusieva@yahoo.com

Дятел Михаил Витальевич – врач-патологоанатом Киевского городского клинического онкологического центра, патологоанатомическое отделение, г. Киев, Украина, e-mail: flokalin1@gmail.com

CONTACT INFORMATION

Zotov Alexey Sergeevich – MD, PhD, associate professor Department of oncology, Bogomolets National Medical University. Kyiv, Ukraine, e-mail: doctor.zotov@yandex.ua

Samusieva Anastasiia Andreevna – senior laboratory assistant Department of oncology, Bogomolets National Medical University. Kyiv, Ukraine, e-mail: a_samusieva@yahoo.com

Dyatel Mikhail Vital'evich – physician-pathologist Kyiv Municipal City Clinical Cancer Center, Pathology Department. Kyiv, Ukraine, e-mail: flokalin1@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Зернистоклеточная опухоль (синонимы: опухоль Абрикосова, зернистоклеточная миобластома, зернистоклеточная неврома, зернистоклеточная нейрофиброма, миоэпителиальная опухоль, зернистоклеточная периневральная фибробластома, миобластная миома, зернистоклеточная рабдомиобластома, зернистоклеточная шваннома) – редкая доброкачественная опухоль [1]; о злокачественных случаях сообщается редко, 1–2% всех случаев [2].

Впервые зернистоклеточная опухоль выделена в 1925 г. советским патологоанатомом А.И. Абрикосовым, который на основании случаев развития опухоли в поперечно-полосатых мышцах языка и сходства опухолевых клеток с эмбриональными миобластами предположил, что она имеет мышечное происхождение. Мышечное происхождение зернистых клеток опухоли подтверждали и ранее в исследованиях тканевых структур [3]. В дальнейшем на основании результатов ферментных окрашиваний в ряде работ появилась гипотеза, что зернистые клетки опухоли берут свое начало из оболочки нерва [4]. В 1970 году J.C. Garancis предположил, что зернистые клетки представляют собой разновидность шванновских клеток (леммоцитов) с лизосомальным дефектом, в которых остаточные тельца вторичных лизосом накапливают не полностью распавшийся гликоген [1]. Это предположение подтверждалось и другими учёными, обнаружившими в клетках опухолей протеин S-100 и миелин [5]. На основе описания положительной реакции цитоплазматических гранул зернистоклеточных опухолей на антитела к лизосомальному гликопротеину CD68, используемому в качестве маркера макрофагов, была выдвинута теория об их связи с недифференцированной мезенхимой, то есть о гистиоцитарном происхождении опухоли [6].

Существуют данные исследований, свидетельствующие о происхождении зернистоклеточной опухоли из клеток Лангерганса, имеющих нейроэктодермальное происхождение [1].

Зернистоклеточная опухоль может образоваться в любой части тела, в 45–65% всех случаев это голова и шея. Встречается преимущественно на 2–6-м десятилетии жизни. В два раза чаще возникает у женщин. Несколько чаще встречается среди людей негроидной расы [7].

Лечение заключается в хирургическом широком удалении опухоли. Лучевая терапия неэффективна. В редких случаях доброкачественные зернистоклеточные опухоли регрессируют спонтанно (частично или полностью) без рубцевания [1].

В ряде случаев клинически и инструментально доброкачественная зернистоклеточная опухоль может быть схожей со злокачественными опухолями.

Приводим описание клинического случая.

Пациентка И., 62 лет, обратилась в районную поликлинику с жалобами на новообразование в левой молочной железе, обнаруженное самостоятельно 2 недели назад. Пациентка была направлена на консультацию к онкологу-маммологу. При осмотре: молочные железы симметричные (D=S); в правой молочной железе инволютивные изменения; в верхнем наружном квадранте левой молочной железы по передней аксиллярной линии грудной клетки определяется овоидное, плотное, ограниченно смещаемое новообразование диаметром 2 см; симптомы площадки, умбиликации и Кёнига – положительные; лимфатические узлы не пальпируются. Из анамнеза: менопауза больше 10 лет. Обследована в Киевском городском консультативно-диагностическом центре.

Результаты маммографии (03.04.2015 г.): молочные железы полусферической формы, симметричные. Контурь кожи и соски желез не изменены. Ретромаммарное пространство не затемнено. В обеих железах ткань представлена рассеянными фиброглангулярными уплотнениями. На границе латеральных квадрантов левой молочной железы обнаруживается асимметрия железистой ткани за счёт её увеличения. Заключение: диагностическая категория BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System): справа – 2; слева – 3. Категория ACR (American College of Radiology): справа – 2; слева – 2 (Рис. 1–4).

В виду того, что данные маммографии в стандартных проекциях были малоинформативные, была выполнена прицельная маммограмма левой молочной железы с дозированной компрессией, что позволило более четко визуализировать участок нарушения архитектоники ткани, оценить его размеры и точную локализацию (Рис. 5).

По данным ультразвукового исследования молочных желез (03.04.15 г.): в левой молочной железе по передней аксиллярной линии в проекции 7 межреберья визуализируется очаговое образование сниженной эхогенности, неоднородной структуры, без четких контуров, с признаками инфильтративного роста, с вертикальной ориентацией максимальной оси размерами 19,8x20,0 мм. Кровоток интранодулярный, визуализируется единичный питающий сосуд (Ri (resistive index) – 0,63). Пре- и ретромаммарное пространства не изменены. Заключение: УЗ-признаки рака левой молочной железы. (Рис. 6).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и органов малого таза (03.04.15 г.) данные о метастазах не выявлены.

Была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия новообразования левой молочной железы (03.04.15 г.); в цитограмме небольшое количество клеток железистого

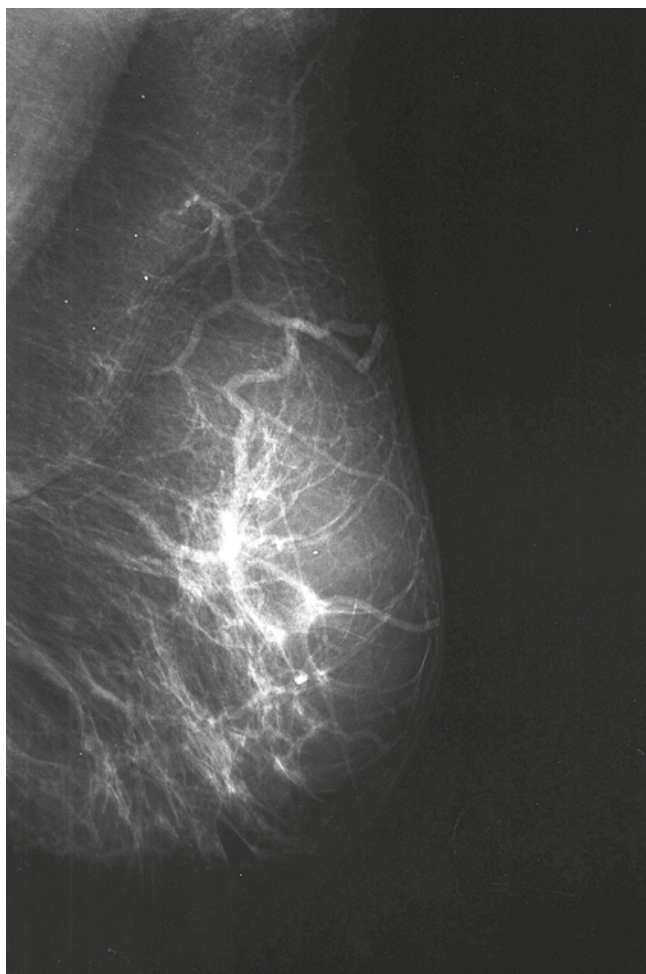


Рис. 1. Маммограмма левой молочной железы в медиолатеральной проекции

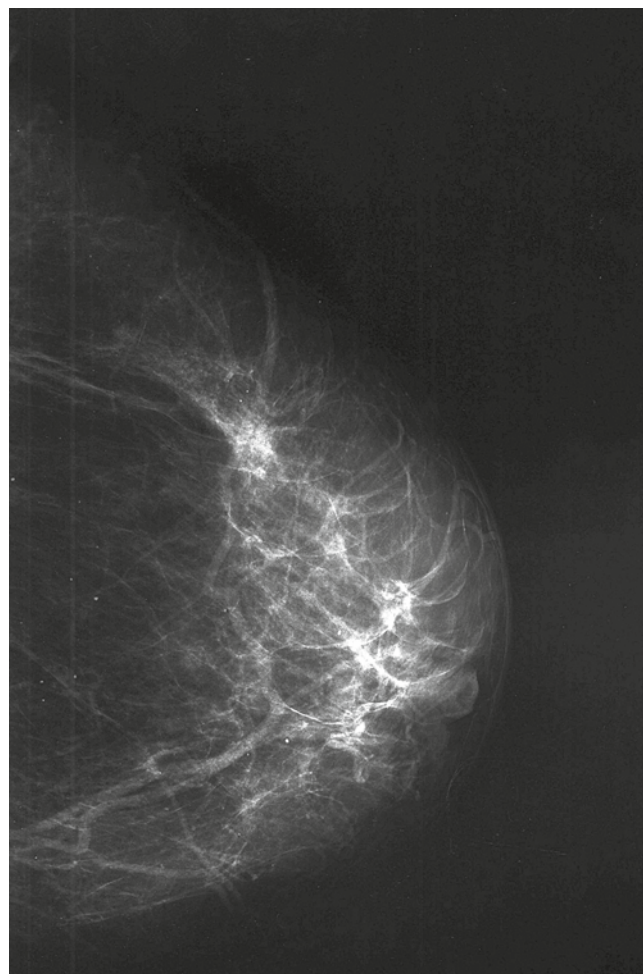


Рис. 2. Маммограмма левой молочной железы в краниокаудальной проекции

эпителия в состоянии пролиферации, с участками скопления клеток уплощенного эпителия.

С диагнозом «подозрение на рак левой молочной железы» пациентка направлена на лечение в Киевский городской клинический онкологический центр. Пациентке была проведена (15.04.15 г.) секторальная резекция левой молочной железы с экспресс-патогистологическим исследованием, данные при котором были в пользу стромальной опухоли. При изучении парафиновых срезов и окраски гематоксилином и эозином – морфологическая картина в пользу зернистоклеточной опухоли (опухоль Абрикосова).

Для уточнения диагноза в патогистологической лаборатории КГКОЦ (заведующая лабораторией – доктор медицинских наук Л. М. Захарцева) выполнено иммуногистохимическое исследование (28.04.15 г.): Cytokeratin pan (AE1 and AE3) – негативная реакция; S-100 (4C4.9) – позитивная реакция; Myogenin (F5D) – негативная реакция; Ki67

Protein (MIB-1) – 4%; CD68 (KP1) – позитивная реакция. Заключение: Доброкачественная стромальная опухоль молочной железы – зернистоклеточная опухоль (Granular cell tumor) (Рис. 7–10).

Опухоль представлена крупными клетками со светлой зернистой эозинофильной цитоплазмой и мелким гиперхромным ядром. Описанные клетки формируют пласты и гнезда, разделенные нежнотовлокнистыми фиброзными волокнами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном случае обнаружение у женщины 62 лет новообразования молочной железы справедливо навело врача на мысль необратимости исключения онкопатологии. Обращает на себя внимание несовпадение пальпаторных (овоидное, плотное, ограниченно смещаемое новообразо-



Рис. 3. Маммограмма правой молочной железы в медиолатеральной проекции

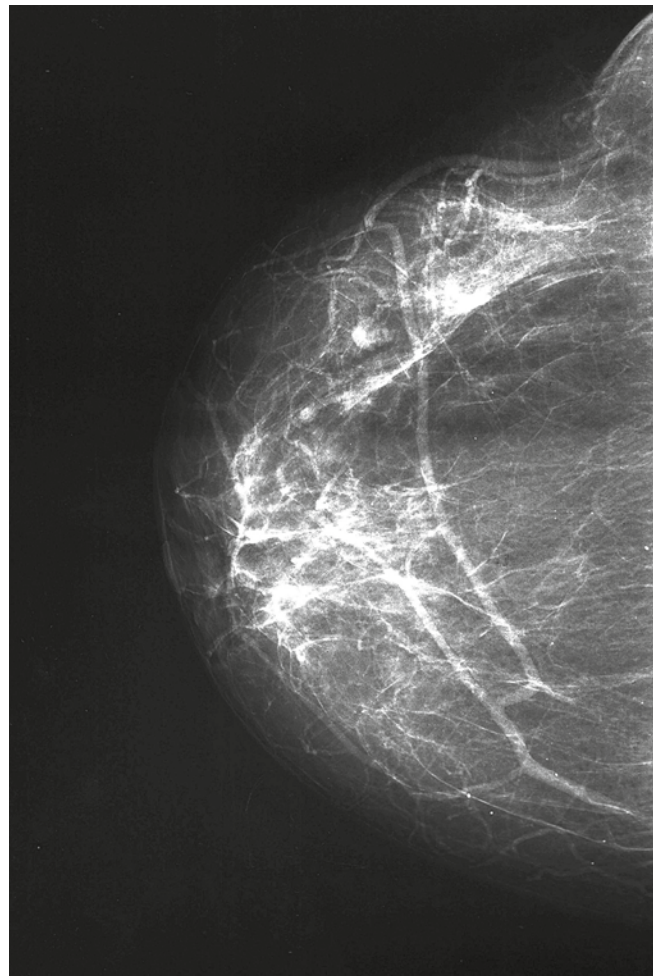


Рис. 4. Маммограмма правой молочной железы в краниокаудальной проекции

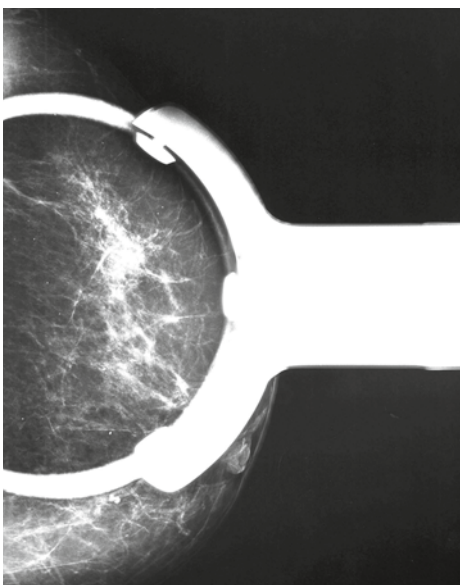


Рис. 5. Прицельная маммограмма левой молочной железы с дозированной компрессией

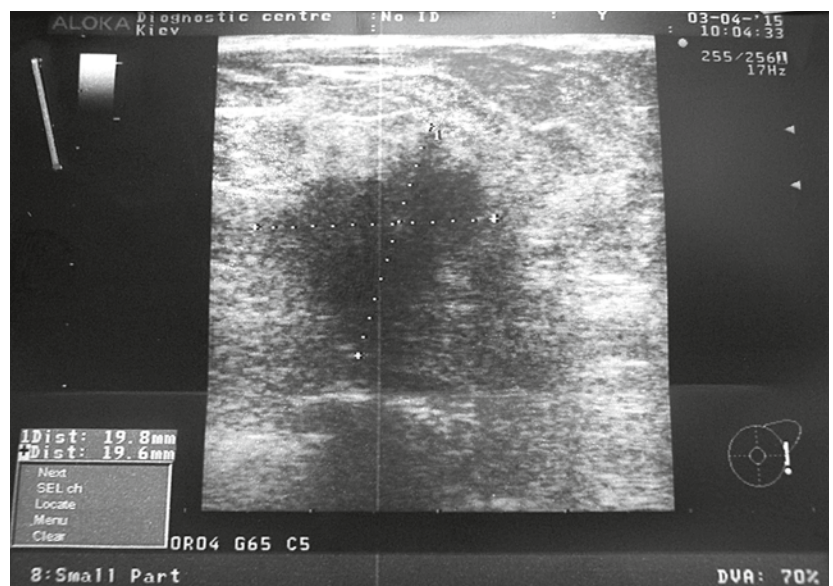


Рис. 6. УЗ снимок левой молочной железы

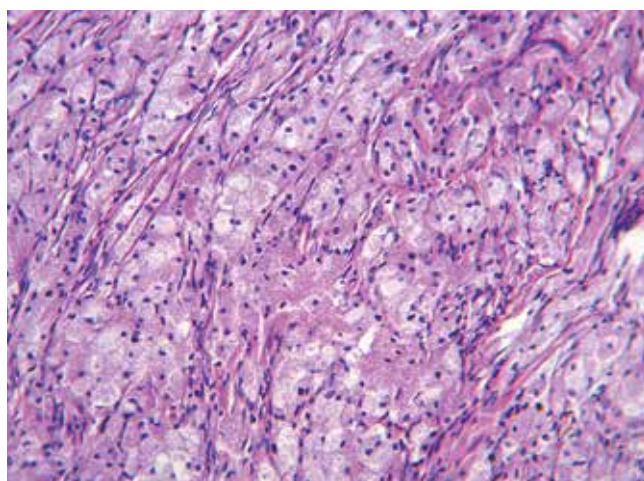


Рис. 7. Окраска гематоксилином и эозином; X 200

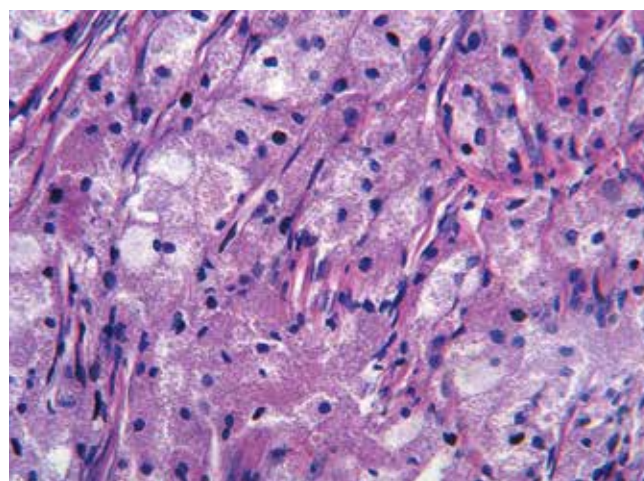


Рис. 8. Окраска гематоксилином и эозином; X 400

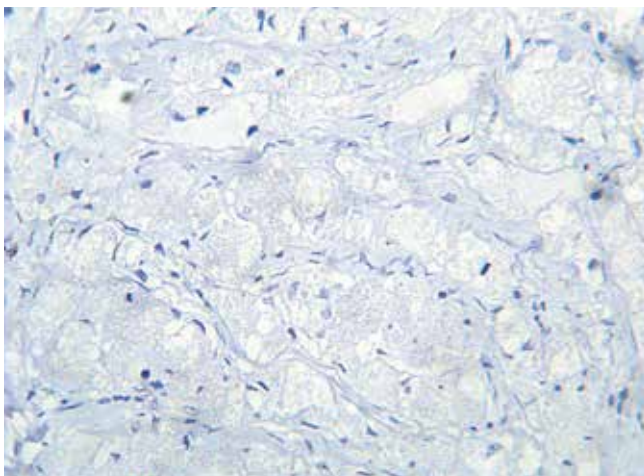


Рис. 9. Общий цитокератин. В препарате нет клеток – носителей эпителиальных антигенов

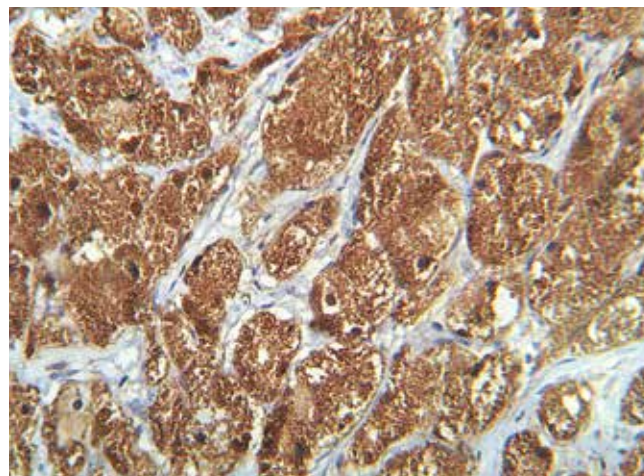


Рис. 10. Белок S-100; X 400. Положительная реакция свидетельствует о стромальной природе опухоли

вание диаметром 2 см; симптомы площадки, умбиликации и Кёнига – положительные) и сонографических (очаговое образование сниженной эхогенности, неоднородная структура, без четких контуров, с признаками инфильтративного роста, с вертикальной ориентацией максимальной оси размерами 19,8x20,0 мм) данных с данными маммографического метода исследования, при котором утвердительных данных за очаговую патологию, подозрительную на опухоль, получено не было.

Результаты цитологического исследования биоптата были в пользу эпителиальной опухоли. Врачебная тактика – секторальная резекция с экспресс-патогистологическим исследованием была вполне адекватна клинической ситуации.

По результатам патогистологического исследования замороженных срезов удалось установить стромальный характер опухоли исследованием парафиновых срезов традиционными методами окраски – обнаружить гранулы, характерные для зернистоклеточной опухоли, и только иммуногистохимическое исследование позволило установить окончательный диагноз.

Приведенный клинический случай иллюстрирует многообразие новообразований молочной железы, диагностическую ценность стандартных инструментальных исследований и важность эрудированности клинициста для установки правильного диагноза и выбора дальнейшей врачебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Галил-Оглы Г.А., Молочкова В.А., Сергеева Ю.В. (2005) Дерматоонкология. 760–766.
Galil-Ogly G. A., Molochkova V. A., Sergeeva U. V. (2005) Dermatoonkologiya. 760–766.
2. Aoyama K., Kamio T., Hirano A. et al. (2012) Granular cell tumors: a report of six cases. *World J Surg Oncol.*, 10: 204.
3. Davies N.I.J., Roenigk H.H., Hawk W.A. et al. (1968) Multicentric reticulohistiocytosis. *Arch. Dermatol.*, 97: 543–547.
4. Мордовцев В.Н., Суворова К.Н. (1995) Наследственные заболевания кожи. 544.
Mordovtcev V. N., Suvorova K. N., (1995) Nasledstvennye zabolevaniia kozhi. 544.
5. Doye J. A., Shroeter A. L., Rogers R. S. (1979) Hyperglucagonaemia and nicolytic migratory erythema in cirrhosis-possible pseudoglucagonoma. *Arch. Dermatol.*, 115: 1429–1432.
6. Feiner A. S., Mahmood T., Wallner S.F. (1978) Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. *JAMA*, 240(25): 2738–40.
7. Pushpa G., Karve P.P., Subashini K. (2013) Abrikossoff's Tumor: An Unusual Presentation. *Indian J Dermatol.*, 58(5): 407.

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

№ 4 – 2016 (20)
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.

