

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ



ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Номер 1 • 2017

- **ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ БИОЛОГИИ ОПУХОЛИ К СОВРЕМЕННОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ**
- **СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
- **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (ШЕЙКИ МАТКИ, ТЕЛА МАТКИ, ЯИЧНИКОВ) В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2015 ГОДУ**

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

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

О.Н.КО
ПРОГРЕСС
Благотворительный фонд

**БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ
ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ**

RESP NSE

**ЛЕНВИМА® + эверолимус:
первая и единственная комбинация
двух таргетных препаратов, одобренная
для лечения пациентов с распространенным ПКР,
после одной линии анти-VEGF-терапии^{1*}**



Быстрый:

Среднее время
до объективного
ответа: 2 месяца²



Выраженный:

Частота объективного
ответа: 43%³



Длительный:

Медиана выживаемости
без прогрессирования:
14,6 месяца³

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016. 2. Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Future Oncol. 2015;12(19):2195-2204. 3. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; для терапии пациентов с прогрессирующей местно-распространенной или метастатической дифференцированной карциномой щитовидной железы, рефрактерной к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; с тяжелой степенью печеночной или почечной недостаточности; после перенесенных хирургических операций или лучевой терапии; с артериальной тромбоэмболией в анамнезе за предшествующие 6 месяцев; старше 75 лет; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, с застойной сердечной недостаточностью, брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ). **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, не зависимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза леватиниба для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой - 18 мг (в комбинации с 5 мг эверолимуса); для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы - 24 мг. Доза леватиниба может быть уменьшена в зависимости от проявлений токсичности. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности. **Побочное действие:** очень часто ($\geq 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, гипотиреоз, повышение ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, кровотечения, дисфония, кашель, диарея, боль в животе, воспаление полости рта, рвота, тошнота, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, ладонная эритема, сыпь, алоpecia, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протеинурия, утомляемость, астения, периферический отек. Часто ($\geq 1/100$, $1/10$): лимфопения, обезвоживание, гипомагниемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, тромбоэмболия легочной артерии, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубина, гипоальбуминемия, нарушение функции печени, почек, эпизоды почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкератоз, чувство дискомфорта.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Лenvима® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016г.).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

*одобренная в России на сегодняшний день, ПКР = почечно-клеточный рак, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1,
Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



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

№ 1 – 2017 (22)

Русскоязычное издание

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

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

Адрес для корреспонденции:
119021, Москва, а/я 1
тел. +7 499 686 02 37
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

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

СВИДЕТЕЛЬСТВО

ПИ № ФС77-57379 от 24.03.2014 г.

Распространяется среди членов
Российского общества клинической
онкологии бесплатно

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

Выходит 4 раза в год
Формат 60x84/8 (10,5 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 1 – 2017 (22)

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.Y. Byakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Clinical Scientific Center (MCSC), 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 (10.5 p.s.)
Circulation 3000 copies

© Foundation «Onkoprogres»

By copying the journal quoting necessarily

**ОНКО
ПРОГРЕСС**

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 ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ БИОЛОГИИ ОПУХОЛИ К СОВРЕМЕННОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ
Смирнова О. В., Борисов В. И., Генс Г. П.
- 18 МОЖЕТ ЛИ БЛОКИРОВКА АНДРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ СТАТЬ ОСНОВОЙ НОВОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?
Жильцова Е. К., Иванова О. А., Криворотько П. В., Иванов В. Г., Цырлина Е. В., Дашян Г. А., Табагуа Т. Т., Николаев К. С., Гилолаева Л. П., Семиглазов В. Ф. [КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ](#)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 26 ОСТЕОБЛАСТОКЛАСТОМА КАК КЛИНИЧЕСКАЯ МАСКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА
Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Кисляков В. В., Мирошник К. А.
- 30 РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Криворотько П. В., Новиков С. Н., Палтуев Р. М., Табагуа Т. Т., Жильцова Е. К., Оперманас Ю. А., Емельянов А. С., Ерещенко С. С., Петрова А. П., Канаев С. В., Семиглазов В. Ф. [КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ](#)
- 38 СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Москвина Л. В., Андреева Ю. Ю., Илатовская М. Е., Мационис А. Э., Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Подберезина Ю. Л. [КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ](#)
- 42 СИСТЕМЫ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ОТВЕТА СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ
Юдин Д. И., Лактионов К. П., Саранцева К. А., Черненко П. А., Арзуманян А. Л.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 47 ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ ТЕЛА МАТКИ
Огай Д. С., Вилкова Д. М., Устинова Л. Н., Кротенко А. А.
- 52 МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЛОКОРЕГИОНАЛЬНОГО РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ С ПРОТОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМой ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Сетдикова Г. Р., Карпов А. А., Паклина О. В., Кнышинский Г. В., Тавобилов М. М., Шабунин А. В.
- 61 ЛИМФОИДНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ
Титов К. С., Чикилева И. О., Киселевский М. В., Казаков А. М.
- 67 ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (ШЕЙКИ МАТКИ, ТЕЛА МАТКИ, ЯИЧНИКОВ) В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2015 ГОДУ
Минаков С. Н.
- 70 СТОРОЖЕВЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ
Ермаков А. В., Сарибекян Э. К., Аблицова Н. В., Усов Ф. Н.
- 78 ПРИМЕНЕНИЕ МОНОТЕРАПИИ ВИНОРЕЛБИНОМ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МОСКВЕ В 2015 ГОДУ
Хисамов А. А., Простов М. Ю., Бяхов М. Ю.
- 84 ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА, ПРОЛИФЕРАЦИИ И АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА, ПОЛУЧИВШИХ СОПРОВОДИТЕЛЬНУЮ ИММУНОТЕРАПИЮ
Камышов С. В., Нишанов Д. А., Пулатов Д. А., Юлдашева Н. Ш.

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 THE EVOLUTION OF KNOWLEDGE OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: FROM BIOLOGY TO NOVEL DRUG TREATMENT
Smirnova O.V., Borisov V.I., Gens G.P.

- 18 CAN THE ANDROGEN RECEPTOR BLOCKING BECOME THE BASIS OF A NEW METHOD OF TREATMENT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER?
Ziltsova E.K., Ivanova O.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Cyrlina E.V., Dashyan G.A., Tabagua T.T., Nikolaev K.S., Gigolaeva L.P., Semiglazov V.F.

CLINICAL MAMMOLOGY

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 26 OSTEOSTEOLASTOMA – A CLINICAL MASK OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM
Mykhaylichenko V.Y., Karakursakov N.E., Miroshnik K.A.

- 30 BREAST RECONSTRUCTION AND RADIOTHERAPY
Zernov K.Y., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N., Paltuev R.M., Tabagua T.T., Zhiltsova E.K., Opermanas Y.A., Emelianov A.S., Ereshenko S.S., Petrova A.P., Kanaev S.V., Semiglazov V.F.

CLINICAL MAMMOLOGY

- 38 A MODERN APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND EVALUATION OF REGRESSION AFTER NEOADJUVANT THERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS
Moskvina L.V., Andreeva Y.Y., Ilatovskaia M.E., Matsionis A.E., Frank G.A., Zavalishina L.E., Podberezina Y.L.

CLINICAL MAMMOLOGY

- 42 SYSTEMS OF RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS IN IMMUNOONCOLOGY TREATMENT
Yudin D.I., Laktionov K.P., Sarantseva K.A., Chernenko P.A., Arzumanyan A.L.

OWN INVESTIGATIONS

- 47 THE WAYS OF IMPROVING IN THE TREATMENT OF UTERINE SARCOMAS
Ogay D.S., Vilkoval D.M., Ustinova L.N., Krotchenko A.A.

- 52 MORPHOLOGICAL BACKGROUND OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY APPLIANCE TO PREVENT LOCOREGIONAL PROGRESSION IN PATIENTS WITH PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA
Setdikova G.R., Karpov A.A., Paklina O.V., Knishinsky G.V., Tavobilov M.M., Shabunin A.V.

- 61 LYMPHOID INFILTRATION AS A PREDICTOR OF SUCCESSFUL IMMUNOTHERAPY WITH MELANOMA
Titov K.S., Chikileva I.O., Kiselevskiy M.V., Kazakov A.M.

- 67 MORBIDITY AND MORTALITY FROM BREAST CANCER AND FEMALE GENITAL ORGANS (CERVIX, UTERUS, OVARIES) IN THE MOSCOW REGION IN 2015
Minakov S.N.

- 70 SENTINEL LYMPH NODES IN MALIGNANT TUMORS
Ermakov A.V., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., Usov F.N.

- 78 VINORELBINE AS A MONOTHERAPY IN METASTATIC BREAST CANCER TREATMENT
Khisamov A.A., Prostov M.Y., Byakhov M.Y.

- 84 STUDY OF MARKERS OF APOPTOSIS, PROLIFERATION, AND ANGIOGENESIS IN PATIENTS OVARIAN CANCER TREATED WITH ACCOMPANYING IMMUNOTHERAPY
Kamyshov S.V., Nishanov D.A., Pulatov D.A., Yuldasheva N.SH.

СМИРНОВА О. В., БОРИСОВ В. И., ГЕНС Г. П.
SMIRNOVA O.V., BORISOV V.I., GENS G.P.

Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению

The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment

Цитирование: Smirnova O. V., Borisov V. I., Guens G. P. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 5–17.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–5–17

Резюме

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецептором эстрогенов, прогестерона и HER2. Клинически ТНРМЖ отличается агрессивным течением, ранним метастазированием в отдаленные органы, плохими показателями общей выживаемости по сравнению с другими подтипами рака молочной железы. Молекулярно-генетические исследования позволили выделить различные молекулярные подтипы ТНРМЖ (базальноподобный, подтип с низкой экспрессией клаудина), продемонстрировали наличие так называемых «иммуно-активированных» подтипов, которых отличает более благоприятный прогноз. Кроме того, дальнейшие исследования охарактеризовали ТНРМЖ с молекулярной точки зрения, включая высокую частоту TP53 мутаций, активацию PI3K и MEK сигнальных путей, отсутствие функции RB1 белка, генетическое сходство с раком яичников, заключающееся в инактивации BRCA сигнального пути. Знания о генетической неоднородности ТНРМЖ привело к многообещающим открытиям в лекарственном лечении, включая использование при этих опухолях ДНК-повреждающих агентов (препараты платины и PARP ингибиторы), а также иммунотерапию в настоящее время. Препараты платины становятся стандартными компонентами в схемах химиотерапии при метастатическом ТНРМЖ. Наилучшие результаты при лечении препаратами платины получены у пациентов с выявленной BRCA-мутацией. Кроме того, использование препаратов платины в неoadъювантных режимах у пациентов с ТНРМЖ приводит к повышению частоты полного ответа. Присутствие в тканях тройных негативных опухолей инфильтрирующих лимфоцитов несет прогностически значимую роль. Использование ингибиторов контрольных точек, включая ингибиторы PD-1 и PD-L1, активно исследуется при метастазах ТНРМЖ. Для PD-L1, активно исследуется при метастазах ТНРМЖ. Для клиницистов большое значение имеет возможность назначать пациентам с ТНРМЖ оптимальные схемы лекарственного лечения, основанные на знаниях о различных подтипах ТНРМЖ, что в итоге позволит достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Summary

Triple-negative breast cancer (TNBC) is defined by the lack of expression of the estrogen receptor, progesterone receptor and HER2. TNBC has been characterized by aggressive course, early development of metastases, poor overall survival rates compared to other subtypes of breast cancer. Molecular genetic studies have allowed to discover different molecular subtypes of TNBC (i.e., basal-like, claudin-low), demonstrated the presence of «immune-activated» subtypes with better disease outcome. In addition, further studies have characterized molecular features characteristic of TNBC, including a high rates of TP53 mutations, MEK and PI3K pathway activation, loss RB1 protein function, genetic similarities to serous ovarian cancers, including inactivation of BRCA pathway. Understanding of the genetic heterogeneity of TNBC led to promising therapeutic approaches, including DNA-damaging agents (i.e., platinum salts and PARP inhibitors) and immunotherapy currently. Platinum salts became a standard component in the chemotherapy regimens for patients with metastatic TNBC. The best outcomes are observed among patients with BRCA-mutation. Furthermore, the use of platinum salts in neoadjuvant regimens shows higher pathologic complete response rates. The presence of tumor infiltrating lymphocytes in TNBC carries prognostic role. The use of checkpoint inhibitors, including PD-1 and PD-L1 inhibitors, actively investigated in the setting of metastatic TNBC. For oncologists it's very important to have ability to assign the optimal therapeutics regimens, based on knowledge of the heterogeneity of TNBC, that would led to improve patient outcome.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

тройной негативный рак молочной железы, метастазы, химиотерапия, BRCA, PD-1, PD-L1, иммунотерапия

KEY WORDS

triple-negative breast cancer, metastases, chemotherapy, BRCA, PD-1, PD-L1, immunotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Смирнова Ольга Владимировна – аспирант 3 года обучения кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, врач-онколог химиотерапевтического отделения стационара Онкологического Клинического Диспансера № 1, г. Москва, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Борисов Василий Иванович – д.м.н., профессор, зав. отделением амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром Онкологического Клинического Диспансера № 1, г. Москва, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Генс Гелена Петровна – д.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, г. Москва, e-mail: gelena974@gmail.com

CONTACT INFORMATION

Smirnova Olga Vladimirovna – MD, student, Moscow Oncological Clinical Dispensary № 1, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Department of Oncology and Radiology, Moscow, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Borisov Vasily Ivanovich – MD, PhD, DSc, professor, head of Outpatient Clinic, Moscow Oncological Clinical Dispensary № 1, Moscow, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Guens Gelena Petrovna – MD, PhD, DSc, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Department of Oncology and Radiology, Moscow, e-mail: gelena974@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по частоте заболеваемости среди женщин и составляет 41% по сравнению с раком тела матки (8%), колоректальным раком (8%), меланомой (7%), раком щитовидной железы (6%) у женщин [1].

Самые большие расходы на медицинское лечение больных с онкологическими заболеваниями в США приходятся на рак молочной железы, что составило в 2014 г. 18 млрд долларов и эта цифра растет с каждым годом. Число излеченных больных достигло 3,1 млн. в 2014 г., и эти показатели увеличиваются с каждым годом [2].

Разработки и внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических исследований при различных злокачественных опухолях, в том числе и при раке молочной железы, позволили выделить несколько подтипов опухолей молочной железы. В настоящее время выделяют 5 подтипов рака молочной железы (РМЖ), различающихся по экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER-2 и экспрессии различных генов:

- Базальноподобный (относится к тройному негативному варианту);
- Claudin-low подтип (с низкой экспрессией генов, кодирующих синтез белков семейства клаудин, включающий 3, 4 и 7), относится к тройному негативному варианту;
- HER-2-гиперэкспрессированный;
- Люминальный A;
- Люминальный B [3].

Для тройного негативного рака молочной железы (ТНР-МЖ) характерно агрессивное течение, молодой возраст, более 50% заболевших моложе 50 лет. В США 40% заболевших приходится на афроамериканцев [4].

Отмечено выраженное отличие в беспрогрессивной выживаемости у больных с тройным негативным раком молочной железы и остальных подтипов. Пик отдаленного метастазирования при тройном негативном раке молочной железы приходится на 1–3 год после хирургического лечения. Для больных другими формами рака молочной железы риск прогрессирования одинаков во все последующие после операции годы [5].

Для тройного негативного рака молочной железы характерно преобладание висцерального метастазирования, включающего легкие ($p=0,01$) и головной мозг ($p=0,035$), реже метастазирование только в кости, что встречается преимущественно при люминальных подтипах РМЖ ($p=0,0031$), а HER-2-гиперэкспрессированные опухоли чаще метастазируют в печень ($p=0,17$) [6].

Пациенты с ТНРМЖ более чувствительны к неоадъювантной химиотерапии и достигают лучших результатов лечения в виде полного ответа (20–30% патологически полного ответа против 5–15% для других подтипов рака молочной железы). Несмотря на это, чем лучший результат получен на неоадъювантном этапе лечения, тем хуже прогноз в послеоперационном периоде, короче безрецидивная и общая выживаемость ($p<0,0001$) при тройных

негативных вариантах РМЖ. Данный феномен носит название «парадокс тройного негативного рака молочной железы» [7].

Очень часто, когда диагностируют базальноподобные опухоли, подразумевают ТНРМЖ. Однако поставить знак равенства будет неправильно. Базальноподобный гистологический подтип составляет 10–25% РМЖ и в группе тройного негативного рака молочной железы он выявляется в 50–75% случаев [8]. Важно отметить, что хотя в большинстве случаев тройной негативный рак молочной железы является базальноподобным, также встречаются и другие его подтипы. С биологической точки зрения базальноподобный РМЖ возникает из эпителиальных клеток, прилежащих к базальной мембране, выстилающих протоки и дольки в ткани молочной железы. Такие опухоли были отнесены к базальноподобным много лет назад благодаря уникальной экспрессии цитокератинов 5, 6, или 17, что характерно для базального эпителия кожи и дыхательных путей. Дальнейшие исследования обнаружили множество отличительных особенностей базальноподобного подтипа РМЖ, включающих мутацию p53 в большинстве случаев, а также высокую пролиферативную активность, о чем свидетельствует высокий индекс Ki67 [8]. В целом вся группа базальноподобных опухолей отличается высокой пролиферативной активностью, а это в значительной степени является результатом отсутствия функционирования белка RB1, который выполняет функцию регулятора клеточного цикла. Такие клетки, в которых мутирован p53 и отсутствует RB1, способны расти и делиться высокими темпами. Кроме того, клетки базальноподобного гистологического подтипа связаны с мутацией гена BRCA1. Для клеток базальноподобных опухолей характерны анеуплоидия, включая хромосомные мутации, транслокации и потери хромосом [3].

К группе недавно выявленных опухолей относится подтип с низкой экспрессией клаудина (claudin-low subtype), название которого и отражает характерную черту этих клеток – низкую экспрессию многих генов клаудина, включая 3, 4 и 7. Клаудины участвуют в образовании плотных межклеточных соединений. Е-кадгерин является еще одним межклеточным белком. Опухоли с низкой экспрессией клаудина характеризуются отсутствием белков межклеточной связки, включая Е-кадгерин. Эти опухоли также относятся к группе тройного негативного рака, помимо базальноподобных. Опухоли claudin-low похожи на базальноподобные, но имеют свои уникальные черты. Их характерными особенностями также являются почти постоянная инфильтрация ткани этих опухолей иммунными клетками, им присущи свойства стволовых клеток и клеток эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) [8]. Группа claudin-low включает наиболее примитивные опухоли, которые больше всего похожи на стволовые клетки

молочной железы, клетки-предшественники люминального подтипа, которые и обладают базальноподобным фенотипом с мутированным геном BRCA1. Отсутствие BRCA1 может блокировать дальнейшую дифференцировку и остановить клетки на начальном этапе развития [9].

Учитывая отсутствие мишеней для терапевтического воздействия, пациенты с опухолями с низкой экспрессией клаудина имеют плохой прогноз, что также характерно и для базальноподобного варианта. Остается большой проблемой выбор лекарственного лечения для таких пациентов. Эффективность химиотерапии доказана, однако пока не показано преимущество для определенных схем химиотерапии [10].

За последнее десятилетие была описана гетерогенность тройного негативного рака молочной железы. Используя методы генной инженерии, анализ РНК и ДНК профилей, было выделено несколько подтипов ТНРМЖ. Согласно классификации Burstein et al., основанной на анализе ДНК и РНК 200 тройных негативных опухолей, выделяют 4 подтипа ТНРМЖ:

1. Люминальный андроген-рецепторный (LAR);
2. Мезенхиомальный (MES);
3. Базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS);
4. Базальноподобный иммуноактивированный (BLIA).

Подтип BLIS характеризуется наихудшим прогнозом, а BLIA – наилучшим как по беспрогрессивной ($p=0,042$ и $0,041$, соответственно) и безрецидивной ($p=0,039$ и $0,029$, соответственно) выживаемости [11].

Lehmann и соавторы провели анализ генной экспрессии более 500 тройных негативных опухолей и выделили 7 уникальных подтипов ТНРМЖ:

1. Базальноподобный 1 (BL1);
2. Базальноподобный 2 (BL2);
3. Иммуномодуляторный (IM);
4. Мезенхимальный (M);
5. Мезенхимальноподобный (MSL);
6. Люминальный/андрогенрецепторный (LAR);
7. Неклассифицируемый (UNS) [12].

Модели клеточных линий каждого подтипа были представлены и идентифицированы как мишени для лекарственного воздействия. Результаты исследований показали, что клетки BL1 и BL2 подтипов характеризуются высокой экспрессией клеточных циклов и генами поврежденной ДНК и чувствительны к цисплатину и ингибиторам фактора роста (EGFR). На клеточных линиях мезенхимального и мезенхимальноподобного подтипов продемонстрирована эффективность PI3K/mTOR и Src ингибиторов. И, наконец, клетки LAR чувствительны к антагонистам андрогеновых рецепторов [13].

Химиотерапия, включающая схемы с антрациклинами и таксанами, традиционно считается наиболее эффективной в лечении больных с ТНРМЖ, но с выделением от-

дельных молекулярных подтипов появляются новые мишени для лекарственного воздействия [11, 12].

На ASCO 2016 были продемонстрированы результаты лечения больных с местнораспространенным (T2–4 N2–3 M0) ТНРМЖ, основанные на интенсификации режимов индукционной химиотерапии. Были описаны два последовательных режима лечения, включающие назначение: паклитаксел 60 мг/м² IV еженедельно в комбинации с карбоплатином AUC2 IV еженедельно в течение 9 недель, далее доксорубин 25 мг/м² IV еженедельно в комбинации с циклофосфамидом 50 мг per os 4 раза в день плюс капецитабин 500 мг дважды в день в течение 9 недель. В исследование были включены 41 пациентов в период 2011–2013 гг. Средний возраст составил 50 лет (27–69), 33,3% имели опухоли Grade 3, Ki67 > 20% в 100% случаев. 40 пациентов завершили лечение. Частота общего ответа составила 87,5%, из которых 14,4% – полный ответ, 73,1% – частичный. Хирургическое лечение выполнено 40 пациентам. В 24 случаях (60%) достигнут полный патоморфологический ответ. Продолжительность наблюдения составила 37,8 месяцев, у 12/14 (29%) пациентов диагностировано прогрессирование заболевания: 5/12 (41,6%) с полным ответом, 6/12 (50%) с остаточной опухолью. У 1 пациента отмечено прогрессирование на фоне химиотерапии, больной был переведен на химиотерапию 2-й линии. Смерть зарегистрирована у 7 (17%) пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а общая выживаемость – 82%. Дозолимитированная токсичность включала нейтропению (22,2% Grade 3–4), стоматит (8,3% Grade 3), ладонно-подошвенный синдром (5,6% Grade 3). У 11 пациентов терапия была прервана в связи с токсическими явлениями. Таким образом, два последовательных режима индукционной химиотерапии – паклитаксел, карбоплатин еженедельно, далее в метронежном режиме доксорубин, циклофосфамид и капецитабин – показали весьма обнадеживающие результаты лечения больных с местнораспространенным ТНРМЖ с приемлемой токсичностью [14].

При прогрессировании заболевания возникает актуальный вопрос о выборе новой схемы химиотерапии. Препараты платины могут быть активны при метастазах ТНРМЖ. Еще один новый ингибитор митоза – Халавен® (Эрибулин) – применяется во многих исследованиях. В исследовании II фазы, представленном на ASCO 2016, была продемонстрирована эффективность и безопасность комбинации эрибулина с карбоплатином в лечении местного рецидива или метастатического ТНРМЖ. В исследование включены 26 женщин, средний возраст 56,5 лет (39–75), получившие в адъювантном режиме 1 линию химиотерапии (с антрациклинами и таксанами, но без препаратов платины), ECOG ≤ 1. 12 (46%) пациенток имели метастазы в печень, 16 (61%) – в легкие. Эрибулин был назначен в дозе

1,4 мг/м² IV (1, 8 дни), карбоплатин AUC5 IV (1 день) с интервалом 21 день до прогрессирования. 62% пациенток получили ≥ 6 курсов лечения. Объективный ответ получен в 57,9% с медианой безрецидивной выживаемости 8,4 мес (95% CI: 4,6, 10,4). Из 26 пациенток у 4-х была отмечена нейтропения Grade 3–4, у двоих – периферическая невропатия Grade 3–4 [15].

В исследовании I/II фазы (ASCO 2016) показана комбинация эрибулина с Олапарибом (Линпарза), который является PARP ингибитором, эффективным в лечении рака молочной железы с мутациями BRCA1/2. С июня 2014 по декабрь 2014 г. в исследование были включены 24 пациента, получивших ранее химиотерапию с антрациклинами и таксанами. Медиана возраста составила 46 лет (27–73). Среднее количество линий химиотерапии – 3 (2–6). 16 пациентов (66,7%) имели висцеральные метастазы, 8 – невисцеральные. Эрибулин был назначен в дозе 1,4 мг/м² IV (1, 8 дни), олапариб 300 мг дважды в день. Частота ответа на лечение составила 37,5% (95% CI: 18,8–59,4), включая 1 случай полного ответа. Медиана безрецидивной выживаемости была 4,2 мес (95% CI: 2,7–7,6). Медиана общей выживаемости не была достигнута. 11 пациентов умерли. Основными токсическими эффектами являлись лейкопения (83,3%), нейтропения (83,3%), фебрильная нейтропения (33,3%), анемия (37,5%), тромбозы (8,3%) [16].

Согласно Doane A. S. [17], современная классификация рака молочной железы, основанная на выделении гистопатологических вариантов, гормонального рецепторного статуса и HER2-статуса, недостаточна для понимания клинической и биологической гетерогенности РМЖ в практике. Так, детальный анализ генной экспрессии позволил прийти к заключению о важной роли рецепторов андрогенов у эстрогенрецептор-отрицательных (ЭР-) опухолей. Андрогенное воздействие на пролиферацию клеточных линий опухолей молочной железы весьма неоднородно. Некоторые клеточные линии продемонстрировали быстрый рост при андрогенном воздействии, другие – прекращение пролиферации. Изменение пролиферации под воздействием андрогенов связано с программой гормональной регуляции транскрипции, единой для ЭР- опухолей [18].

Бикалутамид является антагонистом андрогеновых рецепторов (AR), его эффективность в лечении AR+ тройных негативных опухолей молочной железы была продемонстрирована в исследовании II фазы TBCRC011. Из 424 пациентов, включенных в исследование, у 12% (51) был выявлен AR+ статус. Бикалутамид был назначен в дозе 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Клинический ответ через 6 месяцев составил 19% (95% CI 7–39%), безрецидивная выживаемость – 12 недель. Бикалутамид показал хорошую переносимость у больных. У 5 пациентов

была зарегистрирована стабилизация болезни. Это исследование подчеркивает важность открытия эры «точной медицины», распознавания таких мишеней воздействия, как андрогеновые рецепторы у этой группы больных, применение специализированных лекарственных агентов при их минимальной токсичности имеет большое клиническое значение в практической деятельности врача [19].

К новым таргетным ингибиторам андрогеновых рецепторов относится препарат Кстанди® (Энзалутамид), действие которого основано на конкурентном связывании с доменом AR и подавлении транслокации активированных рецепторов в клеточное ядро и связывании с ДНК [20]. Traina TA и соавторы продемонстрировали в своем исследовании II фазы эффективность данного антиандрогена в дозе 160 мг peros ежедневно при метастазах ТНРМЖ, андрогенрецепторного варианта. 404 пациентки были тестированы на андрогенрецептор-положительный статус ТНРМЖ, у 79% из них уровень экспрессии AR был немного >0% (1 группа), а у 55% – >10% (2 группа). Всего 118 женщин были включены в это исследование, для 50% из них энзалутамид был назначен в качестве 1–2 линии лекарственного лечения. У пациенток 1 группы клинический эффект был достигнут: у 25% – через 16 недель, у 20% – через 24 недели лечения. Во второй группе (75 пациенток) клинический эффект в 25% случаев достигнут через 16 недель, 29% – через 24 недели. В 2-х случаях достигнут полный ответ, в 5 случаях – частичный. Медиана безрецидивной выживаемости во 2-й группе составила впечатляющее значение в 14,7 недель против 12,6 недель для 1-й группы. Энзалутамид показал хорошую переносимость. Побочные явления включали астению (5%), одышку (3%), тошноту (1%), запор (1%), боли в спине (1%) [21].

Tung NM с соавторами представил на ASCO 2016 результаты исследования особенностей отдаленного метастазирования ТНРМЖ в зависимости от андроген-рецепторного статуса. В исследование были включены 94 пациентки с верифицированным диагнозом ТНРМЖ I–III стадии, получившие ранее (нео)адьювантную химиотерапию. 20,2% пациенток имели андроген-рецептор позитивный статус; 13,8% – выраженный AR-позитивный (>10% опухолевых клеток показывали ядерное окрашивание на AR). Большинство пациенток (90,4%) получали антрациклин-содержащую химиотерапию, у 46,8% применялись таксаны. Ни одна больная не получала препараты платины. Медиана времени наблюдения составила 96,8 месяцев. Отдаленное метастазирование встречалось значительно реже у пациенток с AR-позитивным статусом опухоли, чем с AR-негативным статусом (5,3% против 34,7%; $p=0,01$) [22].

Существует подтип тройного негативного рака молочной железы, сходный фенотипически и молекулярно с наследственным BRCA1-ассоциированным раком молочной железы [23]. Известно, что 75% опухолей с диагностирован-

ной BRCA1 мутацией являются тройными негативными и/или имеют базально-подобный фенотип [24]. Для этих опухолей характерна наибольшая чувствительность к препаратам, вызывающим повреждения сшивки ДНК [25]. Двойную спираль ДНК повреждают такие лекарственные агенты, как препараты платины. BRCA1 и BRCA2 относятся к опухолевым генам-супрессорам, вовлеченным в процесс гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК [26]. Мутация в одной копии любого из этих генов в геноме приводит к синдрому наследственного рака молочной железы и яичников; такие опухоли в дальнейшем дефектны по репарации двуцепочечных разрывов ДНК [26]. Дефекты гомологичной репарации также обнаруживают при sporadic раке молочной железы, что показано в исследованиях геномной гибридизации [27].

В последние десятилетия возрастал интерес ученых к использованию препаратов платины в лечении ТНРМЖ в связи с чувствительностью опухолевых клеток с дисфункцией гомологичной репарации ДНК к таким агентам и их способностью вызывать клеточную гибель. В доказательство этого можно привести пример исследования, показывающего эффективность 4-х курсов неоадьювантной химиотерапии цисплатином (75 мг/м² 1 раз в 21 день, 12 недель) при лечении группы 107 пациенток с выявленной BRCA1 мутацией, I–III стадией РМЖ, в большинстве случаев с тройным негативным фенотипом. 93 пациентки ранее не получали химиотерапию, 14 – с предшествующей химиотерапией. Полный эффект был получен у 65 из 107 больных (61%). Таким образом, химиотерапия препаратами платины демонстрирует высокую эффективность в лечении BRCA1-ассоциированного рака молочной железы [28]. Рандомизированное исследование II фазы показало эффективность стандартной неоадьювантной химиотерапии по схеме эпирубицин+циклофосфамид, с последующим назначением доцетаксела с/без карбоплатином AUC6 каждые 3 недели. 94 пациента с операбельным РМЖ и иммунофенотипическим базальноподобным ТНРМЖ были включены в исследование. 46 пациентам (1 группа) была назначена неоадьювантная химиотерапия по схеме EC (эпирубицин 90 мг/м²+ циклофосфамид 600 мг/м²–4 курса) с последующим назначением доцетаксела 100 мг/м² (4 курса) в комбинации с карбоплатином AUC6 (4 курса). 48 пациентов (2 группа) лечились по схеме EC-T (без карбоплатины). Общий ответ составил 77% (95% CI 65–87) для I группы, 70% (95% CI 59–83) для II группы. Токсичность была сходна в обеих группах. Полный ответ (молочная железа и аксиллярные лимфоузлы) составил 30% для обеих групп. Таким образом, добавление карбоплатина к схеме EC-D не показало высокой эффективности вероятно потому, что все пациенты получали алкилирующий агент [29]. Другое исследование, результаты которого были доложены на ASCO 2014 года, демонстрирует

различную чувствительность BRCA1/2-ассоциированного ТНРМЖ и не-BRCA мутированного тройного негативного РМЖ к неoadъювантной химиотерапии АС-Т и разнице в достижении полного ответа. 80 пациентов с ТНРМЖ были включены в исследование, у всех была определена BRCA1/2-мутация. 37 больных были BRCA1/2 – позитивны, 43 – негативны. Всем пациентам была назначена высокодозная неoadъювантная химиотерапия по схеме АС-Т. Результаты исследования показывают большую разницу в достижении полного ответа для больных с BRCA1/2-ассоциированным ТНРМЖ против пациентов с ТНРМЖ без BRCA1/2-мутации: 61% против 39% ($p=0,007$), соответственно [30]. Исследование II фазы GeparSixto показывает эффективность неoadъювантной химиотерапии карбоплатином в лечении ТНРМЖ. В исследование были включены пациенты, ранее не леченные, без отдаленных метастазов, со II–III стадией РМЖ, тройным негативным и HER2-позитивным подтипом. В течение 18 недель пациенты получали паклитаксел (80 мг/м² еженедельно) и непегелированный липосомальный доксорубин (20 мг/м² еженедельно). Пациентам с ТНРМЖ одновременно был назначен бевацизумаб (15 мг/м² внутривенно каждые 3 недели); а с HER2-позитивным РМЖ – трастузумаб (в начальной дозе 8 мг/кг, в дальнейшем 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели) и лапатиниб (750 мг ежедневно). Отличительной и изучаемой особенностью было добавление к схемам лечения еженедельно карбоплатина AUC1,5 или его отсутствие. Карбоплатин был назначен 296 пациентам; 299 пациентов не получали карбоплатин. По результатам исследования 129 пациентов (43,7%, 95% CI 38,1–49,4) в I группе достигли полного ответа по сравнению со 108 пациентами (36,9%, 31,3–42,4) без карбоплатина ($p=0,107$). 84 (53,2%, 54,4–60,9) из 158 пациентов с ТНРМЖ достигли полного эффекта с карбоплатином по сравнению с 58 (36,9%, 29,4–44,5) из 157 без него ($p=0,005$). В то же время, 45 (32,8%, 25,0–40,7) из 137 пациентов с HER2-позитивными опухолями достигли полного эффекта при назначении карбоплатина по сравнению с 50 (36,8%, 28,7–44,9) из 136 без карбоплатина ($p=0,581$). Гематологическая и негематологическая токсичность встречалась значительно чаще в группе с карбоплатином, чем у пациентов не получивших его, включая нейтропению 3 или 4 степени (192 (65%)) против 79 (27%), анемию 3 или 4 степени (45 (15%)) против 1 (<1%), тромбоцитопению 3 или 4 степени (42 (14%)) против 1 (<1%), диарею 3 или 4 степени (51 (17%)) против 32 (11%). Назначение карбоплатина чаще вызывало необходимость редукции доз химиопрепаратов (141 (48%)) с карбоплатином против 114 (39%) для II группы. При редукции дозы карбоплатина с AUC2,0 до 1,5 частота гематологической токсичности 3 или 4 степени снизилась с 82% ($n=135$) до 70% ($n=92$), а негематологической токсичности 3 или 4 степени с 78% ($n=128$) до 59% ($n=77$)

для групп с карбоплатином. Таким образом, добавление карбоплатина к неoadъювантным схемам химиотерапии, включающим таксаны, антрациклины и таргетную терапию, значительно увеличивает число пациентов, достигающих полного эффекта. Такой режим лечения показал эффективность у пациентов с ТНРМЖ, но не с HER2-позитивным подтипом [31]. Первые результаты исследования GeparSixto были доложены на онкологическом симпозиуме в Сан Антонио в декабре 2015 года. Улучшение показателей достижения полного эффекта отражается также в значимом увеличении трехлетней безрецидивной выживаемости с 76,1% до 85,8% (HR0,56; 95% CI, 0,33–0,96; $p=0,035$) [32].

Рандомизированное исследование II фазы CALGB40603 оценивало эффективность добавления карбоплатина и/или бевацизумаба к стандартной неoadъювантной химиотерапии. 443 пациента с II/III стадией ТНРМЖ получали паклитаксел еженедельно в дозе 80 мг/м² (12 недель), с последующим назначением доксорубина и циклофосфана 1 раз в 2 недели (ddAC) – 4 курса. Пациенты были разделены на две группы: конкурентно назначался карбоплатин AUC6 1 раз в 3 недели (4 курса) и/или бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз в 2 недели (9 курсов). Пациенты, рандомизированные на карбоплатин или бевацизумаб, очень редко продолжали лечение без редукции или модификации доз препаратов, или удлинения промежутков между курсами. Это связано с высокой токсичностью лечения. Нередко встречалась нейтропения или тромбоцитопения 3–4 степени при лечении карбоплатином, также как гипертензия, тромбоэмболия, кровотечения, послеоперационные назначения при применении бевацизумаба. Показатели достижения полного объективного эффекта по молочной железе были значительно выше при назначении либо карбоплатина (60% против 44%; $p=0,0018$), либо бевацизумаба (59% против 48%; $p=0,0089$), в то время как только применение карбоплатина (54% против 41%; $p=0,0029$) значимо увеличивало показатели полного объективного ответа по опухоли молочной железы/аксиллярным лимфоузлам. Таким образом, Sikov W.M. и соавторы в своей работе продемонстрировали высокую эффективность добавления любого из препаратов – карбоплатина (предпочтительно в связи с более низкой токсичностью) или бевацизумаба к стандартным схемам неoadъювантных режимов лечения ТНРМЖ [33]. Однако значимых отличий в трехлетней безрецидивной общей выживаемости показано не было в связи с недостаточным объемом исследования [34].

В мультицентрическое исследование II фазы INFORM включены 170 пациентов с BRCA1/2-ассоциированным РМЖ, II/III стадией заболевания. Главной задачей данного исследования является продемонстрировать преимущество в 20% в достижении полного эффекта при назначе-

нии 4-х курсов цисплатина в неоадьювантном режиме по сравнению с 4 курсами АС. Результаты ожидаются в скором времени. Если говорить о проводимых исследованиях по лекарственному лечению метастатического тройного негативного рака молочной железы, то видна их направленность на сравнение ТНРМЖ с другими подтипами.

Так, в крупнейшем исследовании III фазы TNT (the Triple Negative Breast Cancer Trial) впервые сравнили эффективность терапии препаратами платины в монорежиме по сравнению с таксанами в монорежиме при лечении больных с метастатическим и местным рецидивом ТНРМЖ, преимущественно анализируя эффект при BRCA1/2-ассоциированном и базальноподобном подтипах. 376 пациентов (из 74 медицинских центров Великобритании) были рандомизированы на 2 группы: 1-й группе был назначен карбоплатин АUC6 1 раз в 3 недели (6 курсов), 2-й – доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 недели (6 курсов). При прогрессировании заболевания пациенты из одной группы переводились в другую. В первую очередь оценивался такой показатель, как частота общего ответа по истечении 3 и 6 курсов. Обе группы были хорошо сбалансированы, 8% имели BRCA1/2 мутацию, 33% получали адьювантную химиотерапию таксанами и 53% имели висцеральные метастазы. Медиана наблюдения составила 11 месяцев. Обе группы продемонстрировали сходные показатели частоты общего ответа (31,4% против 35,6%, соответственно), после перекреста – 22,8% против 25,6% (p=0,73). Вторым оцениваемым показателем стала медиана безрецидивной выживаемости, которая также значительно не отличалась в обеих группах – 3,1 мес против 4,5 мес, соответственно. Общая выживаемость была сходна для больных в обеих группах – 12,4 мес против 12,3 мес, соответственно. Частота фебрильной нейтропении была значительно чаще при применении доцетаксела (25% против 2%). При BRCA1/2-ассоциированном ТНРМЖ для обеих групп показатели общего ответа составили 68% против 33,3%, соответственно; медиана безрецидивной выживаемости – 6,8 мес против 3,1 мес. Эти результаты еще раз подчеркивают роль ДНК повреждающих агентов при наличии BRCA1/2-ассоциированного рака молочной железы и чувствительность таких опухолей к препаратам платины [35].

Еще одним примером роли платиносодержащих схем химиотерапии при лечении метастазов тройного негативного рака молочной железы являются два исследования из Японии. Первое из них – это рандомизированное исследование II фазы, сравнивающее эффективность схемы доцетаксел-цисплатин (TP) со схемой доцетаксел-капецитабин (TX) 1 раз в 3 недели (6 курсов) в качестве первой линии после прогрессирования у 53 женщин с метастатическим ТНРМЖ. Показатели общего ответа (63,0% против 15,4%, p=0,001) безрецидивной выживаемости (10,9 мес против

4,8 мес, p<0,001), а также общей выживаемости (32,8 мес против 21,5 мес) были более чем в два раза лучше в группе больных, получивших цисплатин. Токсичность в обеих группах была сходная [36].

Исследование CBCSG006 проводилось в 12 институтах и больницах Японии, целью являлось изучение эффективности препаратов платины при метастатическом ТНРМЖ. В этом исследовании сравнивалась эффективность схемы гемцитабин (1250 мг/м² в 1 и 8 дни)-цисплатин (75 мг/м² в 1 день) и гемцитабин-паклитаксел (175 мг/м² в 1 день) внутривенно капельно 1 раз в 3 недели, максимально 8 курсов. Было включено 240 пациенток с верифицированным диагнозом метастатического ТНРМЖ. После медианы наблюдения, составившей 16 месяцев для группы цисплатин-гемцитабин и 15,9 мес для паклитаксел-гемцитабин, соотношение рисков для безрецидивной выживаемости составило 0,692. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7,73 месяцев для группы цисплатин-гемцитабин и 6,47 мес для группы паклитаксел-гемцитабин. Таким образом, схема химиотерапии цисплатин-гемцитабин не только не уступала, но и превосходила по эффективности схему паклитаксел-гемцитабин. Токсические явления III и IV степени отличались для пациенток обеих групп и включали: тошноту (7% против 1%), рвоту (11% против 1%), мышечные боли (9% против 10%), анемию (33% против 3%) для групп цисплатин-гемцитабин и паклитаксел-гемцитабин, соответственно [37].

В обоих исследованиях была доказана роль цисплатин-содержащих схем химиотерапии в первой линии у больных с метастазами ТНРМЖ. Однако, несмотря на такую высокую эффективность препаратов платины при ТНРМЖ, важным клиническим вопросом остается корректный подбор доз и/или режимов химиотерапии. Ни одно из исследований не показывает улучшение показателей долговременной выживаемости.

Каковы же современные рекомендации использования препаратов платины для практикующих онкологов? При выборе неоадьювантной схемы химиотерапии может иметь место назначение платины для определенной группы пациентов, особенно при наличии BRCA мутации. Нет данных о большой роли препаратов платины в адьювантном режиме; клинические исследования продолжаются. При прогрессировании заболевания, когда речь уже идет о химиотерапии с паллиативной целью, препараты платины являются одним из стандартных компонентов схем лечения, о которых онколог должен помнить, особенно для носителей BRCA-мутаций.

Принципы современной иммунотерапии заключаются в использовании моноклональных антител. Это новое направление лечения злокачественных новообразований преобразило основы лечения метастатической меланомы в короткий промежуток времени. Антитела к цитотокси-

ческому Т-лимфоцитарному антигену 4 (CTLA-4), PD-1 и PD-L1 усиливают иммунный ответ против опухоли путем блокады иммунных регуляторных белков, что в итоге приводит к повышению частоты общего ответа и общей выживаемости [38]. Более интересен эффект от иммунотерапии при других опухолях, таких как рак легкого, традиционно не являющихся «иммуногенными» [39]. Роль иммунотерапии в лечении рака молочной железы до сих пор исследуется, но улучшение показателей выживаемости для ТНРМЖ имеет уникальное значение. В связи с отсутствием мишеней лекарственного воздействия при тройном негативном раке молочной железы иммунотерапия дает возможность лечения этого агрессивного подтипа.

В процессе, называемом опухолевым иммунным надзором, иммунные клетки опухоли, включая CD8+ Т-клетки, распознают опухоль-ассоциированные антигены на поверхности клеток опухоли и атакуют их. Сигнальный путь PD-1 рецептора играет важную роль в модуляции иммунного ответа и запускает механизм опухолевого иммунного надзора. PD-1 является рецептором, участвующим в регуляции клеточного звена иммунитета. Этот рецептор экспрессируется на активированных эффекторных Т-клетках, В-клетках, натуральных киллерах и других лимфоцитах, которые могут оставаться активными в состоянии воспаления и инфекции в тканях [40, 41]. PD-L1 является лигандом рецептора PD-1 и необходим для подавления антиопухолевого иммунитета путем связывания PD-1. Взаимодействие PD-L1 с рецептором PD-1 на поверхности антиген-презентирующих клеток или клеток-мишеней является стимулом, угнетающим пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов, цитолитическую активность, что приводит к функциональной инактивации или истощению Т-клеток [42]. Через усиление экспрессии PD-L1 и других механизмов адаптивной иммунной устойчивости опухолевые клетки могут использовать этот сигнальный путь, чтобы избежать противоопухолевого иммунного ответа [40]. Баланс клеток, включая опухолевые клетки, стромальные клетки (фибробласты) и иммунные клетки (лимфоциты), в опухолевом микроокружении связывают с прогнозом в течении рака молочной железы [43]. Известно, что высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) связан с лучшим прогнозом при РМЖ, но новейшие исследования показали специфическую значимость этого феномена при ТНРМЖ [44]. В большинстве случаев высокие уровни TIL связаны с прогностически неблагоприятными клинико-патологическими характеристиками, включающими эстроген-рецептор негативный статус, высокий индекс злокачественности, высокий уровень пролиферативной активности, поражение лимфоузлов [44]. Однако, несмотря на неблагоприятные клинические характеристики, высокие уровни TIL связаны с улучшением показателей безрецидивной и общей вы-

живаемости, независимо от системной терапии [45]. Этот явный парадокс освещает роль иммунной системы в определенных подтипах тройного негативного рака молочной железы и предполагает, что опухоль-инфильтрирующие лимфоциты могут быть заменителями адаптивного иммунного ответа в этих опухолях.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты можно подразделить на внутриопухолевые TIL, которые напрямую связаны с опухолевыми клетками, и стромальные TIL, которые находятся между клетками опухоли внутри опухолевой стромы, но напрямую не связаны с самими клетками. В исследовании Dehkert C. и соавт. продемонстрирована зависимость между процентным содержанием TIL и морфологически полным ответом у пациентов с РМЖ, получающих антрациклин/таксан-содержащую неоадьювантную химиотерапию. У пациентов с 60% и более стромальной или опухолевой инфильтрацией показатели морфологического полного ответа были выше и составили 41,7% по сравнению с 2% ответом при отсутствии опухолевой инфильтрации TIL [46]. В исследовании GeparSixto анализировался эффект от добавления карбоплатина в схему химиотерапии при лечении ТНРМЖ и HER2-позитивных опухолей, а также связь с присутствием стромальных TIL, которые явились предиктивными показателями ответа на добавление карбоплатина. Показатели морфологического полного ответа (pCR) составили 59,9% при наличии лимфоцитарной инфильтрации РМЖ и 33,8% – при отсутствии ее ($p < 0,001$). Уровень pCR > 75% наблюдался при лимфоцит-инфильтрированных HER2-позитивных опухолях у тех пациентов, которые получали химиотерапию по схеме карбоплатин+антрациклин+таксан [47]. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты являются не только маркерами ответа на лечение ТНРМЖ, но и того факта, что гибель клеток под действием препаратов платины может генерировать неоантигены, стимулирующие лимфоциты.

На ASCO 2016 была показана связь уровня периферических лимфоцитов и общей выживаемости при ТНРМЖ. В исследование были включены 1480 пациентов с I–III стадией ТНРМЖ, из них 1130 (76,4%) получали химиотерапию, 797 (53,9%) – лучевую терапию. Было показано, чем выше абсолютное число лимфоцитов (но не лейкоцитов и нейтрофилов), тем лучше показатели 5-летней общей выживаемости (96% против 85%) при абсолютном числе лимфоцитов < 1,0 (лимфопения). Другими предиктивными показателями улучшения общей выживаемости явились химиотерапия и лучевая терапия при BRCA1/2 мутации [48].

В течение долгого времени считалось, что химиотерапия обладает иммуносупрессивным действием, однако новые данные показали, что противоопухолевое действие такого препарата, как цисплатин, не ограничивается его способ-

ностью ингибировать митоз, что он еще обладает важными иммуномодулирующими свойствами. Выделяют 4 основных механизма противоопухолевой иммуномодуляторной активности цисплатина:

1. Стимуляция экспрессии МНС (главного комплекса гистосовместимости) I класса. Когда цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) распознают этот комплекс, Т-клеточные рецепторы активируются и способствуют выполнению ими цитотоксической функции против опухолевых клеток.
2. Восстановление и пролиферация эффекторных клеток. Хотя экспрессия МНС I и является витальной для цитотоксических лимфоцитов, способность иммунной системы бороться с опухолью также зависит от возможности иммунных эффекторных клеток (включая цитотоксические лимфоциты) возвращаться и накапливаться в опухолевом микроокружении, чему и способствует цисплатин.
3. Стимуляция литической активности эффекторных клеток. Цисплатин повышает чувствительность опухолевых клеток к антиген-специфическим атакам CTL путем повышения их литической активности.
4. Подавление иммуносупрессивного микроокружения [49]. Противоопухолевая иммуномодуляторная активность цисплатина показывает терапевтический потенциал совмещения традиционной химиотерапии и иммунотерапии. Существует несколько исследований по изучению PD-1 сигнального пути и иммунотерапии ТНРМЖ. Данные TCGA [50] подтверждают высокие показатели PD-1 мРНК экспрессии при тройном негативном раке молочной железы по сравнению с другими подтипами [51]. Это и другие исследования показали, что PD-L1 не был выделен в тканях нормальных молочных желез, но экспрессируется примерно в половине всех случаев РМЖ, включая 20–30% при тройных негативных опухолях [52, 53]. Экспрессия PD-L1 связана с базальноподобным подтипом опухоли, наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [54], коррелирует с высокой злокачественностью (grade) и высокой пролиферативной активностью (Ki67) [55].

Взаимосвязь иммунотерапии и ТНРМЖ показана в исследованиях профиля генной экспрессии, которые продемонстрировали зависимость экспрессии иммуномодуляторных (IM) генов и лучших клинических результатов при ТНРМЖ [56]. Desmedt et al. были одними из первых, кто создали генетические модули и связали их с различными подтипами РМЖ. Из 7 описанных модулей генетической экспрессии (опухолевая инвазия, иммунный ответ, ангиогенез, апоптоз, пролиферация, ER и HER-2 признаки) только модуль иммунного ответа был связан с прогнозом для ER-/HER2- подгруппы. С тех пор несколько исследовательских групп описали прогностическую значимость ге-

нов иммунного ответа и ТНРМЖ [57, 58]. Как описывалось ранее, Lehmann et al. выделили 6 подтипов тройного негативного РМЖ, среди которых был иммуномодуляторный вариант [12]. РНК секвестрирование показало, что данный подтип обладает существенно более высокой экспрессией PD-L1, PD-1 и CTLA-4, связан с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в функционирование Т-клеток, иммунной транскрипции, интерферонового (IFN) ответа и антигенного процессинга. Это доказывает, что существует подгруппа ТНРМЖ, для которой ингибиторы иммунных контрольных точек могут показать высокую эффективность [12].

На ASCO 2016 г. первым из доложенных исследований по изучению ингибиторов иммунных контрольных точек при ТНРМЖ было исследование IV фазы (KEYNOTE-012), изучающее препарат пембролизумаб (МК-3475) [59]. Пембролизумаб, также известный как Кейтруда (Keytruda, Merck), представляет собой высокоселективное гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG4-каппа, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружении. Пембролизумаб показал клиническую активность при многих опухолях, включая недавнее одобрение в лечении меланомы. Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и иммунных клетках является потенциальным предвестником эффективности пембролизумаба. В небольшом исследовании KEYNOTE-012 было показано, что МК-3475 в дозе 10 мг/кг каждые две недели продемонстрировал не только хорошую переносимость, но и высокую эффективность у ранее леченных больных с метастатическим ТНРМЖ. Был произведен скрининг 111 пациентов, у 58,6% были PD-L1-позитивные опухоли. 25% больных ранее получали более 5 линий системной терапии по поводу прогрессирования заболевания; 46,9% – 3–4 линии. 27 пациентов включены в исследование. У 1 пациента (3,7%) достигнут полный эффект, у 4-х (14,8%) – частичный. Пациент с полным ответом на пембролизумабе ранее получил 1 линию системной терапии, четверо пациентов с частичным ответом – 3 и более линии. У 25,9% зарегистрирована стабилизация заболевания, у 44,4% – прогрессирование. 3 из 5 пациентов, показавших ответ на терапию пембролизумаба, оставались в ремиссии по меньшей мере 48 недель, остальные двое – 40 недель. Медиана безрецидивной выживаемости составила 1,9 мес.

Исследование III фазы KEYNOTE-019 было представлено в виде тезиса на ASCO 2016. Приводится сравнение эффективности и безопасности монотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели или химиотерапии в монорежиме 1 из следующих препаратов на выбор исследователя: капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорельбин – у пациентов с тройным негатив-

ным PD-L1-позитивным раком молочной железы, ранее получивших 1 или 2 линии системной терапии по поводу прогрессирования заболевания. Лечение будет продолжаться до 35 курсов или прогрессирования, возникновения непереносимой токсичности или решения пациента/исследователя о прекращении терапии. Эффект будет оцениваться каждые 9 недель. Набор в данное исследование будет продолжен до 600 пациентов [60].

Атезолизумаб (MPDL3280A) является PD-L1 антагонистом, ингибирующим связывание PD-L1/PD-1 и PD-L1/B7.1, что повышает противоопухолевую Т-клеточную активность [61]. Исследование Ia фазы, о котором также говорилось на ASCO 2016, оценивает эффективность атезолизумаба у неоднократно леченых пациентов с метастатическим ТНРМЖ с PD-L1-позитивным и негативным статусом [62]. 52 пациента были включены в исследование. Медиана возраста 53 года, у 70% имелись висцеральные метастазы, 24% – метастазы в кости. 89% больных ранее получили >4 линий системной терапии (антрациклины, таксаны, препараты платины). 69% пациентов имели PD-L1 на иммунных клетках. Эффективность атезолизумаба показана у 21 из 54 пациентов с уровнем PD-L1 5% и более. MPDL3280A показал хорошую переносимость. Самые частые побочные эффекты включали тошноту, рвоту, гипертермию, снижение аппетита и астению. У 11% больных отмечены побочные явления 4 степени. Общий ответ составил 19%, 24-недельная безрецидивная выживаемость – у 27%. Отмечены 2 полных ответа, 2 частичных. Медиана продолжительности ответа на лечение еще не достигнута (18–56 недель). Медиана выживаемости составила 40 недель. У 3-х пациентов отмечен феномен «псевдопрогрессирования», а в конечном итоге у всех троих – уменьшение размеров опухоли. Этот феномен был отмечен Emens и другими исследователями, как связанный с анти-PD-L1 терапией.

Продолжается исследование Ib эффективности комбинации атезолизумаба 800 мг каждые 2 недели (1 и 15 дни) с пав-паклитакселом 125 мг/м² 1, 8, 15 дни (каждые 3 недели) у 32 пациентов с метастатическим ТНРМЖ, получивших ранее ≤3 линий химиотерапии (таксаны в 87%). К июню 2015 г. эффект от лечения получен у 24 пациентов.

У 4-х зафиксировано прогрессирование, но, учитывая возможность феномена «псевдопрогрессирования», лечение было продолжено. Результаты будут доложены позже [63]. Кроме того, продолжается исследование III фазы эффективности атезолизумаба с пав-паклитакселом в качестве I линии у пациентов с метастатическим тройным негативным раком молочной железы [64].

Исследование I фазы JAVELIN изучает эффективность PD-L1 антитела Авелумаба при метастатических опухолях молочных желез. 168 пациентов включены в исследование, 58 – с ТНРМЖ, 72 – с ER+/HER2- РМЖ, 26 – с HER2+ РМЖ. 8 пациентов ответили на лечение, из них 5 с ТНРМЖ (8,6%). Это исследование подтверждает, что пациенты с PD-L1 экспрессией показывают лучший эффект, чем пациенты с PD-L1-негативным статусом (33,3% против 2,4%). Экспрессия PD-L1, кроме того, связана с повышением показателей общего ответа у подгруппы ТНРМЖ (4 из 9 PD-L1-позитивных пациентов против 1 из 39 PD-L1-негативных ответили на лечение). Авелумаб показал хорошую переносимость и безопасность у пациентов. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время [65].

Еще десятилетие назад мало что было известно про тройной негативный рак молочной железы, единственной опцией лечения была цитотоксическая химиотерапия. В настоящее время, учитывая лучшее понимание гетерогенности ТНРМЖ и возможности применения иммунных агентов при этом заболевании, мы вошли в новую эру исследования иммунных контрольных точек, вакцин и иммунных антагонистов. Два больших исследования III фазы эффективности атезолизумаба и пембролизумаба при метастатическом ТНРМЖ продолжают. Планируется исследование их применения в неоадьювантном режиме; а также в комбинации с карбоплатином и другими препаратами платины. Сегодня у неоднократно леченых больных с мТНРМЖ впервые появился шанс достичь впечатляющих результатов в лечении, безрецидивной 2–3-месячной выживаемости. Иммуноterapia начинает стремительно претендовать на одно из главных мест в лечении ТНРМЖ. Остаются нерешенными вопросы о режимах ее применения, дозировках, комбинации с химиотерапией или другими иммунными модуляторами.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. DeSantis C., Chunchieh L., Mariotto A. B. et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistic. 2014. J Clin Oncol.
2. Mariotto A. B., Yabroff K. R., Shao Y. et al. Projections of the cost of cancer care in United States: 2010–2020. J Natl Cancer Inst 2011; 103(2): 117–28.
3. Prat A., Perou C. M. et al. Molecular stratification of triple negative breast cancer. Mol Oncol. 2010.
4. Milikan R. C., Newman B., Tse C-K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. BCRT 2008.

5. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* 2007.
6. Chavez K.J., Garimella S.V., Lipkowitz S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in search for better treatment of triple negative breast cancer. *Breast Dis.* 2010; 32 (1–2): 35–48.
7. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. 2008. *J Clin Oncol.* 26(19).
8. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. 2008; *Clin Cancer Res.* 14: 1368–1376.
9. Herschkowitz J.I., Simin K., Weigman V.J. et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.* 2007; 8: R76.
10. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast cancer carcinoma. *Mod Pathol.* 2006; 19: 264–271.
11. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. 2015; *Clin Cancer Res.* Vol. 21 Issue 7: 1688–1698.
12. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2750–2767.
13. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC011). Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor positive, estrogen receptor negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 5505–5512.
14. Ignatova E., Frolova M., Steina M.B. et al. Induction chemotherapy for patients with Locally advanced triple negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 24 (suppl; abstr e12573).
15. Michalaki V., Karvouni E., Dafnios N. et al. Phase 2 study of eribulin mesylate in combination with carboplatin in patients with advanced triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr e12551).
16. Takahashi M., Yonemori K., Yamamoto H. et al. A phase I/II of olaparib in combination with eribulin in patients with advanced or metastatic triple negative breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: The analyses of efficacy and safety from phase II. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr 1080).
17. Doane A.S., Danso M., Lal P. et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene.* 2006; 25: 3994–4008.
18. Greeva M.A., Allan R.K., Harvey J.M. et al. Inhibition of MCF-7 breast cell proliferation by 5 α -dihydrotestosterone; a role for p21 (Cip1/Waf1). *J Mol Endocrinol.* 2004; 32: 793–810.
19. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of Bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(19): 5505–5512.
20. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371(5): 424–433.
21. Traina T.A., Miller K., Yardley D.A. et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (enza), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer [ASCO abstract 1003]. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15) (suppl).
22. Tung N.M., Garber J.E., Hacker M.R. et al. Distant recurrences in triple negative breast cancer (TNBC) according to androgen receptor (AR) status [ASCO 2016 abstract 1085]. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl).
23. Turner N., Tutt A., Ashworth A. et al. Hallmarks of «BRCAness» in sporadic cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 814–819.
24. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. et al. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1938–1948.
25. Bhattacharyya A., Ear U.S., Koller B.H. et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem.* 2000; 275: 23899–23903.
26. Roy R., Chun J., Powell S.N. et al. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011; 12: 68–78.
27. Stefansson O.A., Jonasson J.G., Johannsson O.T. et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Cancer Res.* 2009; 11: R47.

28. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients/ *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 147(2):5:401–5.
29. Alba E., Chacon J. I., Lluch A. et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from GEICAM/2006–03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136:487–493.
30. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R. et al. Does pathologic complete response predict for outcome in BRCA mutation carriers with triple-negative breast cancer? [ASCO 2014 abstract 10023]. *J Clin Oncol.* 2014; 32:5s (suppl).
31. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 747–756.
32. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2015, San Antonio, TX: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
33. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-Per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33:13–21.
34. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB40603 (Alliance). 2015, San Antonio, TX: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
35. Tutt A., Ellis P., Kilburn L. et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BTCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
36. Fan Y., Xu B. H., Yuan O. et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1219–1225.
37. Hu X. C., Zhang J., Xu B. H. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine at first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCG006): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 436–446.
38. 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: 711–723.
39. Garon E. B., Rizvi N. A., Hui R. et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2018–2028.
40. Blank C., Gajewski T. F., Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implication for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005; 54: 307–314.
41. Keir M. E., Butte M. J., Freeman G. J. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 677–704.
42. Butte M. J., Keir M. E., Phamduy T. B. et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* 2007; 27: 111–122.
43. Dunn G. P., Bruce A. T., Ikeda H. et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002; 3: 991–998.
44. Loi S., Sirtaine N., Piette F. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02–98. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 860–867.
45. Ono M., Tsuda H., Shimizu C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132: 793–805.
46. Denkert C., Loibl A. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 105–113.
47. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J. C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol.* 2015; 33(9):983–991.
48. Afghahi A., Rigdon J., Purington N. et al. Higher peripheral lymphocyte count to predict survival in triple-negative breast

- cancer (TNBC). [ASCO 2016 abstract 1010]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl).
49. de Biasi A. R., Vilela-Vargas J., Adusumilli P. S. Cisplatin-Induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(21): 5384–5391.
50. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012; 490: 61–70.
51. Mittendorf E. A., Philips A. V., Meric-Bernstam F. et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2:361–370.
52. Ghebeh H., Mohammed S., Al-Omar A. et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia*. 2006;8:190–198.
53. Emens L. A., Braiteh F. S., Cassier P. et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
54. Ali H. R., Glont S. E., Blows F. M. et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015;26:1488–1493.
55. Muenst S., Schaeferli A. R., Gao F. et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146:15–24.
56. Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5158–5165.
57. Nagalla S., Chou J. W., Willingham M. C. et al. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol*. 2013;14: R34.
58. Calabrò A., Beissbarth T., Kuner R. et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116:69–77.
59. Nanda R., Chow L. Q., Dees E. C. et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
60. Winer E. P., Dang T., Karantza V. et al. KEYNOTE-119: A randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract TPS1102]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl).
61. Akbari O., Stock P., Singh A. K. et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol*. 2010; 3:81–91.
62. Emens L. A., Braiteh F. S., Cassier P. et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) 2015, Philadelphia, PA: American Association for Cancer Research 106th Annual Meeting.
63. Adams S., Diamond J. R., Hamilton E. P. et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract 1009]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl.).
64. Emens L. A., Adams S., Loi S. et al. Impassion 130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract TPS1104]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl.).
65. Dirix L. Y., Takacs I., Nikolinakos P. et al. A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer (Javelin Solid Tumor JPN). 2015. SABCS. Abstract S1–04.

ЖИЛЬЦОВА Е. К., ИВАНОВА О. А., КРИВОРОТКО П. В., ИВАНОВ В. Г., ЦЫРЛИНА Е. В., ДАШЯН Г. А.,
ТАБАГУА Т. Т., НИКОЛАЕВ К. С., ГИГОЛАЕВА Л. П., СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.
ZILTSOVA E. K., IVANOVA O. A., KRIVOROTKO P. V., IVANOV V. G., CYRLINA E. V., DASHYAN G. A., TABAGUA T. T.,
NIKOLAEV K. S., GIGOLAEVA L. P., SEMIGLAZOV V. F.

Может ли блокировка андрогенных рецепторов стать основой нового способа лечения трижды негативного рака молочной железы?

Can the androgen receptor blocking become the basis of a new method of treatment of triple negative breast cancer?

Цитирование: Ziltsova E. K., Ivanova O. A., Krivorotko P. V., Ivanov V. G., Cyrlina E. V. et al. Can the androgen receptor blocking become the basis of a new method of treatment of triple negative breast cancer? *Malignant Tumours* 2017; 1: 18–25

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–18–25

Резюме

Трижды негативный рак молочной железы (ТНМЖ) составляет примерно 15%–20% от всех диагностированных случаев рака молочной железы и характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР), рецепторов прогестерона (ПР), а также отсутствием экспрессии белка человеческого эпидермального фактора роста (HER2) белка. Гетерогенность трижды негативного рака молочной железы является основным препятствием в лечении данного подтипа опухоли. Хотя рецепторы эстрогенов (ЭР) и рецептор человеческого эпидермального фактора роста (HER2) являются основными терапевтическими мишенями при раке молочной железы, рецептор андрогена (AR) в последнее время получил развитие в качестве молекулярной мишени в лечении опухолей, резистентных к стандартным способам лечения.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) represents approximately 15%–20% of all diagnosed breast cancers. This tumor subtype characterized by the absence of expression of the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and human epidermal growth factor (HER2) protein. Tumor heterogeneity of triple negative breast cancer is the main barrier in the treatment of this tumor subtype. Although estrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor (HER2) are the mainstay therapeutic targets in breast cancer, the androgen receptor (AR) is evolving as a molecular target for cancers that have developed resistance to conventional treatments.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рецептор андрогена

KEY WORDS

breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptor

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Жильцова Елена Константиновна – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ziltsova@yandex.ru

CONTACT INFORMATION

Ziltsova Elena Konstantinovna – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: ziltsova@yandex.ru

Иванова Ольга Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: olalivanova@yandex.ru

Криворотко Петр Владимирович – д.м.н., заведующий отделением, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Иванов Вадим Геннадьевич – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: doctorivanov@msn.com

Цырлина Евгения Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Дашян Гарик Альбертович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: dgarik@mail.ru

Табагуа Тенгиз Тенгизович – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: tedo8308@mail.ru

Николаев Кирилл Станиславович – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

Гиголаева Лариса Павловна – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: gigosha532@gmail.com

Семиглазов Владимир Федорович – д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

Ivanova Olga Aleksandrovna – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: olalivanova@yandex.ru

Krivorotko Petr Vladimirovich – MD, PhD, DSc, head department, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Ivanov Vadim Gennad'evich – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: doctorivanov@msn.com

Cyrlina Evgeniya Vladimirovna – MD, PhD, leading researcher Laboratory of oncoendocrinology, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg

Dashyan Garik Albertovich – MD, PhD, DSc, leading researcher Laboratory of oncoendocrinology, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: dgarik@mail.ru

Tabagua Tengiz Tengizovich – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: tedo8308@mail.ru

Nikolaev Kirill Stanislavovich – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

Gigolaeva Larisa Pavlovna – postgraduate, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: gigosha532@gmail.com

Semiglazov Vladimir Fedorovich – MD, PhD, DSc, professor, head department, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из самых распространенных форм рака у женщин и одна из основных причин смерти женщин по всему миру. Именно поэтому поиски новых способов лечения РМЖ являются первостепенной задачей современной онкологии [1]. РМЖ представляет собой гетерогенную совокупность отдельных подтипов, раз-

личающихся профилями экспрессии рецепторов стероидных гормонов и факторами транскрипции, участвующими в процессах канцерогенеза [2, 3]. На основании хромосомного микроматричного анализа была разработана классификация основных подтипов опухолей молочной железы, отличающихся молекулярными характеристиками [4]. В частности, несколько лет назад был выявлен новый тип РМЖ с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ), пред-

ставляющий собой группу злокачественных опухолей, характеризующихся отсутствием экспрессии эстрогенового (ЭР) и прогестеронового рецепторов (ПР), а также отсутствием сверхэкспрессии и/или амплификации HER2/neu – представителя семейства рецепторов эпидермального фактора роста человека [5]. Более того, при этом виде рака наблюдаются некоторые хромосомные аномалии и генетическая нестабильность, что ухудшает прогноз и увеличивает долю смертельных исходов [6, 7]. Вдобавок, ТНРМЖ имеет схожие иммуногистохимические признаки с базальноподобным раком (БПР): присутствие в опухолях специфических белков, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и цитокератинкиназы 5/6, которые обычно коррелируют с высокой степенью злокачественности [8]. Поэтому более глубокий анализ молекулярных процессов, сопровождающих развитие ТНРМЖ, откроет новые прогностические и терапевтические возможности [9].

Одна из областей, в которой ведутся интенсивные исследования, – это изучение роли андрогенного рецептора (AR) и связанных с ним сигнальных каскадов. Андрогенный рецептор, один из рецепторов стероидных гормонов, активируемый андрогенами, обнаружен в 90% случаев РМЖ [10]. При ТНРГ AR обнаруживается в 30% случаев, при этом его роль в возникновении и развитии опухолей остается неясной [11]. Последние исследования пришли к противоречивым выводам относительно биологической роли андрогенов в развитии ТНРМЖ и связи экспрессии AR с прогнозом и возможным клиническим исходом заболевания [12]. Однако первый опыт клинического применения препаратов, блокирующих AR, при лечении метастатического ТНРМЖ дал обнадеживающие результаты [13]. Целью данной статьи является обобщение результатов доклинических и клинических исследований блокирования AR при лечении ТНРМЖ, а также определение дальнейших перспектив современных и будущих анти-андрогеновых стратегий в лечении РМЖ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТНРГ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ

В течение многих десятилетий анализу подвергались лишь гистологические характеристики РМЖ, при этом не уделялось должного внимания результатам клинических исследований. Анализ хромосомных микроматричных характеристик опухолей позволил выделить пять подтипов в соответствии с набором «истинных» генов: люминальный подтип А, люминальный подтип В, базально-подобный рак (БПР), HER2-позитивный подтип и обычный (нормально-подобный) РМЖ [4, 15].

Хотя большинство случаев ТНРМЖ относят к фенотипу БПР на основании молекулярного анализа, эти две категории не считают тождественными в клинических и экспериментальных исследованиях [16]. В дальнейшем на основании геномных и молекулярных характеристик опухолей была создана современная классификация подтипов ТНРМЖ, которая имеет первостепенное значение в разработке новых эффективных способов лечения, основанных на главных молекулярных драйверах. Геномные исследования 587 случаев ТНРМЖ позволили выделить 6 подгрупп, отличающихся уникальными профилями экспрессии: базальноподобный 1 и 2 типов (БПР1, БПР2), мезенхимальный (М), мезенхимальный стволовой (МС), иммуномодулирующий (ИМ) и люминальный (андрогенный рецептор позитивный (ЛАР)) [17]. Амплификации, делеции и мутации генов в анализируемых сигнальных процессах наблюдались у 90% пациентов с ТНРМЖ [18]. Мутации в супрессоре образования злокачественных опухолей гене p53, избыток экспрессии генов, связанных с пролиферацией, таких как *myc* и *ki67*, и низкая экспрессия белков ретинобластомы (РР), ограничивающих процессы клеточного деления, наблюдаются преимущественно при БПР [19]. Наряду с этим БПР демонстрирует повышенные уровни протеинов, участвующих в моделировании ответов на повреждение ДНК [17]. Вдобавок, БПР имеет схожие клинико-патоморфологические признаки с РМЖ, вызванным мутацией BRCA1, и является основным подтипом, обнаруживаемым у носителей мутирующих генов BRCA1, что служит основанием применения новейших терапевтических подходов, таких как использование ингибиторов фермента поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [17]. В рамках исследования данного подтипа пристально изучается рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Установлено, что мутации данного рецептора редки, однако рост числа копий EGFR увеличивает вероятность худшего клинического исхода [20]. Ингибиторы EGFR (цетуксимаб) уже исследуются в клинических условиях [21]. Мезенхимальный и мезенхимальный стволовой типы обладают схожими профилями повышенной экспрессии факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF)- β , рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), и сверхвыраженными путями сигнальной трансдукции, такими как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и Wnt/бета-катенин [22]. Также было обнаружено, что мезенхимальный и мезенхимальный стволовой типы могут характеризоваться повышенной эпителиально-мезенхимальной трансдифференциацией (EMT) и клеточной подвижностью, проявлением которых является сверхэкспрессия Src киназы [23]. Эти подтипы распознаются по различным профилям экспрессии протеинов, вовлеченных в карци-

ногенез [22]. Так, мезенхимальный тип отличается высокой экспрессией протеинов, регулирующих пролиферацию клеток (Ki-67), тогда как мезенхимальный стволовой тип характеризуется избытком рецептора эпидермального фактора роста, фосфорилированного протеина киназы Б (АКТ) и мутированной формы PI3K.

Иммуномодулирующий подтип ТНРМЖ имеет схожий фенотип с профилем генной экспрессии иммунной системы. В частности, в клинических исследованиях обращают внимание на сверхэкспрессию различных иммунорегулируемых молекул, которые определяют профиль иммуномодулирующих клеток [17]. Иммуногистохимический анализ выявил повышенные уровни транскрипционных факторов, включающих интерфероны и фактор некроза опухоли (TNF), а также гиперактивные янус-киназы (JAK)/сигнальные передатчики и активаторы транскрипции (STAT) и ядерный фактор κ B (NF- κ B) сигнальных каскадов [2, 17]. Несмотря на то, что ингибиторы янус-киназы в настоящее время еще изучаются в клинических исследованиях, результаты доклинических испытаний подтверждают, что взаимовлияние сигнальных путей участвует в развитии ТНРМЖ [24].

Подтип ЛАР характеризуется повышенными уровнями AR, сверхэкспрессией эндогенных AR-лигандов и мутациями в гене PI3CA [17]. Подтип ЛАР встречается в 11% случаев ТНРМЖ и составляет почти 2% от всех карцином молочной железы, в то время как большинство случаев относят к люминальному типу А или В [17]. Однако клинические исследования показали, что ингибиторы AR могут оказаться эффективными при лечении пациентов с БПР, что объясняется существованием, по меньшей мере, двух подгрупп ТНРМЖ с экспрессией AR [25]. Кроме того, недавно опубликованные данные подтверждают тот факт, что индукция сигнальных путей, связанных с протеином киназы С (РКС), является основным модулятором роста и метастазирования ЛАР, что открывает возможности для поиска новых терапевтических мишеней [26].

РОЛЬ AR В ТНРМЖ

Андрогенный рецептор (AR) – член семейства стероидных гормональных рецепторов, который функционирует как классический лиганд-активированный интрацеллюлярный фактор транскрипции [14]. Являясь ядерным рецептором, AR состоит из четырех отдельных доменов, определяющих его активность. AR преобладает при карциномах ранних стадий и метастатических карциномах [28], но его уровень и активность отличаются у разных пациентов в зависимости от содержания рецепторов эстрогена [29]. Несмотря на то, что AR обнаруживается в сравнительно небольшом числе случаев ТНРМЖ, последняя классификация подтипов ТНРМЖ выдвигает AR в качестве нового биомаркера наряду с традиционными [17, 30]. Интересно отметить, что инфильтративно-протоковая карцинома характеризуется большей активностью AR по сравнению с лобулярной, что можно объяснить менее частотным фенотипом ТНРМЖ в последней [10]. Прогностическая ценность AR была оценена в нескольких исследованиях, давших противоречивые результаты [20, 3]. Например, Ни и соавторы, анализируя экспрессию AR в 211 случаях ТНРМЖ, отметили, что общая смертность выше в AR негативной группе [27]. В некоторых исследованиях AR позитивные ТНРМЖ характеризовались уменьшением частоты наличия метастазов в лимфоузлах [32, 33], меньшими размерами опухолей, более высокой дифференцировкой [34]. Возможно эти различия связаны с разными подходами к оценке позитивности AR экспрессии (>0 или $\geq 10\%$) [31]. Напротив, McGhan и соавторы показали, что экспрессия AR коррелирует с более высокой клинической стадией и с увеличением частоты метастазов в подмышечных лимфоузлах [31]. В проспективном исследовании, проведенном Y. Asano, выполнено сравнение подгрупп с учетом экспрессии AR при проведении 4 циклов неоадьювантной химиотерапии по схеме AC. В результате было показано, что в группе ТНРМЖ полный патоморфологический регресс был достигнут достоверно чаще в группе с отрицательными AR и достиг 63,2%, а в группе AR+ всего 17,4%

Таблица 1. Молекулярные подтипы ТНРМЖ

Подтип	Основные мутации	Пути клеточного метаболизма
Базальноподобный тип 1	BRCA1/2	Цикл деления клетки, ответ на повреждение ДНК
Базальноподобный тип 2	BRCA1/2, TP53, ATM	Цикл деления клетки, ответ на повреждение ДНК, фактор роста сигнальных путей
Иммуномодулирующий тип	TP53	Пути проведения сигналов цитокинов, сигнальные пути клеток иммунной системы
Мезенхимальный тип	PI3KCA, PTEN	Подвижность клеток, клеточная дифференциация
Мезенхимальный стволовой тип	TP53	Подвижность клеток, клеточная дифференциация, фактор роста сигнальных путей
Люминальный андрогенрецептор позитивный тип	PI3KCA, PTEN	Система гормональной регуляции, включая сигнальные пути AR

Таблица 2. Стратегии блокировки AP при лечении ТНPMЖ

Фаза исследования	Клинические испытания	Тип агента	clinicaltrial.gov
II	AEZS-108 в химиотерапии при рефрактерном ТНPMЖ, LHRH-положительном метастатическом раке молочной железы	LHRH агонист	NCT01698281
II	Бикалутамид при AP-положительном, ER(-)/PR(-) метастатическом раке молочной железы	Андрогенный ингибитор	NCT00468715
II	Энзалутамид при лечении пациентов с прогрессирующим AR-положительным ТНPMЖ	AR ингибитор	NCT01889238
I/II	Абиратерон ацетат при лечении пациентов с ER- или AR-положительной прогрессирующей или метастатической карциномой	Ингибиторы андрогенового биосинтеза	NCT00755885
II	Абиратерон ацетат совместно с преднизолоном при лечении пациентов с молекулярным апокринным HER2-отрицательным локально прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы	Ингибиторы андрогенового биосинтеза	NCT01842321

соответственно. В группе не ТНPMЖ при AR-негативных опухолях pCR был равен 0% в сравнении с AR-позитивными новообразованиями, где pCR равнялся 78,9%. Авторы предположили, что наличие AR в ТНPMЖ является маркером химиорезистентности. При оценке общей и безрецидивной выживаемости показатели были хуже в группе AR-позитивных ТНPMЖ. При этом в не ТНPMЖ различий в группах в зависимости от содержания AR выявлено не было.

АНТИАНДРОГЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТНPMЖ

ТНPMЖ является уникальным подтипом, который не поддается лечению применяемой в наши дни таргетной терапией (терапия направленного действия). Фармакологическое блокирование андрогенных рецепторов в настоящее время при лечении AP-позитивного ТНPMЖ находится в стадии исследования.

Ссылаясь на недавно полученные положительные результаты новых антиандрогенных стратегий лечения рака простаты, многие доклинические исследования берут за основу ту же методику для лечения ТНPMЖ. Традиционные антиандрогены являются антагонистами эндогенных андрогенов. Связываясь с AR, они стабилизируют связи рецептора с комплексами цитозольных белков теплового шока. Результаты этих исследований дали основу для клинической оценки эффективности бикалутамида при лечении пациентов с ER α /PR-отрицательным и AR-положительным метастатическим ТНPMЖ (табл. 2). Недавно опубликованные результаты показали, что доля пациентов с положительным уровнем клинической эффективности составила 20% [25]. Во второй фазе данного исследования был проанализирован эффект применения бикалутамида при лечении пациентов с AR-по-

ложительным, ER α /PR-отрицательным метастатическим PMЖ, составляющих 12% от общего числа участников. В результате у 19% пациентов длительность клинической ремиссии составила 6 месяцев, тогда как медиана безпрогрессивной выживаемости – 12 недель. Кроме того, отмечена хорошая переносимость бикалутамида при минимальном уровне токсичности [25]. В доклинических исследованиях оценена также эффективность антиандрогенного препарата нового поколения – энзалутамида [36]. Энзалутамид оказывает воздействие на нескольких уровнях сигнальных путей AR, обладая в то же время более высокой по сравнению с бикалутамидом эффективностью связывания AR [36]. В настоящее время энзалутамид проходит тестирование (без рандомизации) в клинических условиях при участии случайных пациентов с AR-положительным ТНPMЖ (табл. 2); в 42% случаев частота клинической пользы составила 16 недель [37]. Другой антиандроген нового поколения – абиратерон ацетат, способствующий продуцированию энзимов андрогенов, проходит клинические испытания при участии пациентов с ER α -отрицательным, AR-положительным метастатическим PMЖ (табл. 2).

Дальнейшие исследования направлены на изучение эффективности блокировки процессов, запускаемых лиганд-зависимой активацией AP, а также совокупной блокировки обоих AP-индуцируемых механизмов. Доклинические исследования показали, что клетки AP-положительного ТНPMЖ чувствительны к двойному ингибитору P13K/mTOR BEZ235 [17]. Кроме того, применение ингибитора ERK1/2 в сочетании с бикалутамидом дало более значительный анти-пролиферативный эффект при лечении по сравнению с использованием каждого препарата по отдельности [35]. Схожие результаты были достигнуты применением ингибиторов EGFR или PDGFR β совместно с бикалутамидом [35]. Другие исследования

оценивают эффективность комбинаций LHRH агонистов с ингибиторами процессов, участвующих в лиганд-независимой активации AR. На доклиническом уровне клетки ТНПГ подвергались воздействию ингибиторов PI3K/АКТ, ингибиторов ERK и LHRH агонистов, которое оказало синергический эффект на пролиферацию ТНПГ [38]. Для использования в клинических условиях требуется дальнейшее изучение AR-индуцируемых механизмов при ТНПМЖ и верификация молекулярных суррогатных биомаркеров для идентификации подгрупп пациентов, для которых данные виды терапий могут оказаться эффективными, так как сама по себе экспрессия AR не является достаточной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании отмечаемых, на сегодняшний день, генетических, клеточных и функциональных характеристик AR при ТНПГ можно утверждать, что никакая монотерапия, применяемая среди случайных пациентов, не способна превзойти положительные результаты, достигнутые химиотерапией. Более того, различные сигнальные пути, затрагивающие AR, играют ключевую роль в зарождении и прогрессировании опухоли. Например, подтип ЛАР ТНПГ оказался чувствительным и к антиандрогенной терапии, и к ингибиторам PI3K [17]. Чувствительность к ингибиторам объясняется мутациями PIK3CA. Эти результаты позволяют сделать вывод, что одновременное блокирование AR и PI3K/АКТ может оказаться важным элементом в терапии при лечении пациентов с AR-положительным ТНПМЖ. Более того, результаты исследований позволяют предположить наличие взаимосвязи AR с каскадами Wnt/ β -катенина при ТНПМЖ. Частые мутации, наблюдаемые в сигнальных путях Wnt/ β -катенина, могут оказаться терапевтической мишенью, и ряд ингибиторов, в настоящее время апробируемых в доклинических исследованиях, могут стать эффективным способом лечения [17]. Метод лечения ТНПМЖ путем блокирования нескольких сигнальных каскадов, участвующих в возникновении и прогрессировании опухолей, находится на начальной стадии развития, однако обещает быть эффективным при условии, что будут правильно определены мишени и ис-

пользованы наиболее действенные и наименее токсичные комбинации препаратов.

До сих пор для участия в клинических испытаниях AR-ингибиторов отбирались пациенты только с AR-положительным ТНПМЖ. Однако не учитывалось наличие мутаций BRCA. Последние же исследования открыли важную взаимосвязь AR и ER- β механизмов, ответственных за модуляции роста опухоли [39]. ER- β выражен в трети всех ER α -негативных карциномах, включая ТНПМЖ, при которых его присутствие связывают с более точным прогнозом и с возможным повышением общей выживаемости. Было выдвинуто предположение, что ER- β могут блокироваться избранными лигандами (агонистами), такими как ERB-041, который, как оказалось, не вызывает побочных эффектов и может стимулировать собственный рост-ингибиторный эффект [40]. Тем не менее пока только одно исследование проследило взаимосвязь ингибиторного эффекта ER- β с экспрессией AR в линиях клеток ER α -негативных карцином, при которых активация AR стимулирует увеличение прогрессии ER- β [39]. В анти-пролиферативном эффекте, осуществляемом через ER- β и AR, общим является супрессия циклина D1 и экспрессия рост-ингибиторного протеина p21. Обобщая все имеющиеся данные, можно выдвинуть убедительное предположение, что эффект взаимодействия AR и ER- β , обладающего высокой прогностической ценностью, может иметь первостепенное значение при лечении ТНПМЖ. При лечении пациентов с AR-положительным ТНПМЖ и с экспрессией ER- β может оказаться эффективным применение ингибиторов внутриклеточных путей передачи сигналов наряду с ER- β -агонистами, тогда как пациентам с недостатком ER- β следует получать таргетную терапию, блокирующую активацию и функционирование AR. Соответственно, клинические исследования антиандрогенных препаратов должны проводиться при участии в первую очередь пациентов с BRCA дикого типа, AR-положительным и ER- β -негативным ТНПМЖ.

Среди задач первостепенной важности в исследованиях AR-позитивного ТНПГ остается изучение функционирования мембранных AR в патогенезе опухоли, а также их роли в механизме ускользания при антиандрогенных воздействиях, развитие селективных AR-модуляторов (SARMs) и поиски биомаркеров, обладающих предиктивными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:52–62.
2. Curtis C., Shah S. P., Chin S. F., Turashvili G., Rueda O. M., Dunning M. J. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486:346–52.
3. Santagata S., Thakkar A., Ergonul A., Wang B., Woo T., Hu R. et al. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest* 2014; 124:859–70.
4. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747–52.

5. de Ruijter T. C., Veeck J., de Hoon J. P., van Engeland M., Tjan-Heijnen V. C. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137:183–92.
6. Bosch A., Eroles P., Zaragoza R., Vina J. R., Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:206–15.
7. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. I., Hanna W. M., Kahn H. K., Sawka C. A. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429–34.
8. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E., Saini K. S., Viale G., Loi S. et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1879–87.
9. Jiao Q., Wu A., Shao G., Peng H., Wang M., Ji S. et al. The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors, possible therapeutic targets and prognostic markers. *J Thorac Dis* 2014; 6:1329–35.
10. McNamara K. M., Yoda T., Takagi K., Miki Y., Suzuki T., Sasano H. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 133:66–76.
11. McNamara K. M., Moore N. L., Hickey T. E., Sasano H., Tilley W. D. Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: T161–81.
12. Safarpour D., Pakneshan S., Tavassoli F. A. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res* 2014; 4:353–68.
13. Crown J., O'Shaughnessy J., Gullo G. Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 6): vi56–65.
14. Gao, W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2010 Oct.– Vol. 62, N13.– P. 1277–1284.
15. Hu Z., Fan C., Oh D. S. et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
16. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61–70.
17. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X., Sanders M. E., Chakravarthy A. B., Shyr Y. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121:2750–67.
18. Xu H., Eirew P., Mullaly S. C., Aparicio S. The omics of triple-negative breast cancers. *Clin Chem* 2014; 60:122–33.
19. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2010; 15(Suppl 5):39–48.
20. Park H. S., Jang M. H., Kim E. J., Kim H. J., Lee H. J., Kim Y. J. et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2014; 27:1212–22.
21. Baselga J., Gomez P., Greil R., Braga S., Climent M. A., Wardley A. M. et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:2586–92.
22. Shah S. P., Roth A., Goya R., Oloumi A., Ha G., Zhao Y. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature* 2012; 486:395–9.
23. Banerji S., Cibulskis K., Rangel-Escareno C., Brown K. K., Carter S. L., Frederick A. M. et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature* 2012; 486:405–9.
24. Barbie T. U., Alexe G., Aref A. R., Li S., Zhu Z., Zhang X. et al. Targeting an IKBKE cytokine network impairs triple-negative breast cancer growth. *J Clin Invest* 2014; 124:5411–23.
25. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S. J., Ingle J. N., Liu M. C., Carey L. A. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19:5505–12.
26. Paul A., Gunewardena S., Stecklein S. R., Saha B., Parelkar N., Danley M. et al. PKC λ /iota signaling promotes triple-negative breast cancer growth and metastasis. *Cell Death Differ* 2014; 21:1469–81.
27. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu et al. // *Clin. Cancer. Res.*– 2011 Apr.– Vol. 17, N7.– P. 1867–1874.
28. Tsang J. Y., Ni Y. B., Chan S. K., Shao M. M., Law B. K., Tan P. H. et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2218–28.
29. Lim E., Ni M., Cao S., Hazra A., Tamimi R. M., Brown M. Importance of breast cancer subtype in the development of androgen receptor directed therapy. *Curr Breast Cancer Rep* 2014; 6:71–8.

30. Hickey T. E., Robinson J. L., Carroll J. S., Tilley W. D. Minireview: the androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol* 2012; 26:1252–67.
31. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype / L. J. McGhan et al. // *Ann. Surg. Oncol.*— 2014 Feb.— Vol. 21, N2.— P. 361–367.
32. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / E. A. Rakha et al. // *Cancer.*— 2007 Jan.— Vol. 109, N1.— P. 25–32.
33. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray / J. He et al. // *Med. Oncol.*— 2012 Jun.— Vol. 29, N2.— P. 406–410.
34. Expression of androgen receptors in primary breast cancer / S. Park et al. // *Ann. Oncol.*— 2010 Mar.— Vol. 21, N3.— P. 488–492.
35. Cuenca-Lopez M. D., Montero J. C., Morales J. C., Prat A., Pandiella A., Ocana A. Phospho-kinase profile of triple negative breast cancer and androgen receptor signaling. *BMC Cancer* 2014; 14:302.
36. Lehmann B. D., Bauer J. A., Schafer J. M., Pendleton C. S., Tang L., Johnson K. C. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014; 16:406.
37. Cochrane D. R., Bernales S., Jacobsen B. M., Cittelly D. M., Howe E. N., D'Amato N. C. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R7.
38. Stage 1 results from MDV3100–11: a 2-stage study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor. In: Advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) 37th annual San Antonio breast cancer symposium, 2014.
39. Kwok C. W., Treeck O., Buchholz S., Seitz S., Ortmann O., Engel J. B. Receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (GnRH) as therapeutic targets in triple negative breast cancers (TNBC). *Target Oncol* 2014.
40. Rizza P., Barone I., Zito D., Giordano F., Lanzino M., De Amicis F. et al. Estrogen receptor beta as a novel target of androgen receptor action in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R21.

МИХАЙЛИЧЕНКО В.Ю., КАРАКУРСАКОВ Н.Э., МИРОШНИК К.А.
MYKHAYLICHENKO V.Y., KARAKURSAKOV N.E., MIROSHNIK K.A.

Остеобластокластома как клиническая маска первичного гиперпаратиреоза

Osteoblastoclastoma – a clinical mask of primary hyperparathyroidism

Цитирование: Mykhaylichenko V.Y., Karakursakov N.E., Miroshnik K.A. Osteoblastoclastoma – a clinical mask of primary hyperparathyroidism. *Malignant Tumours* 2017; 1: 26–29

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–26–29

Резюме

Проведен анализ случаев первичного гиперпаратиреоза с 2010–2016 гг., установлено, что из 18 больных, прооперированных в клинике, ни у одного не было висцеропатической или почечной формы. У всех больных была костная форма, проявляющаяся патологическими переломами, имитирующими опухолевый рост, или выраженным остеопорозом, у 14 больных диагноз был заподозрен по данным лабораторных исследований (паратгормон, кальций крови, щелочная фосфатаза), при дальнейшем дообследовании были обнаружены аденомы паращитовидной железы. После оперативного лечения все больные выздоровели, рецидивов и послеоперационных осложнений не было. В наших случаях наиболее характерная картина для ГПТ была при рентгенологическом исследовании костей черепа, в виде остеолитических или кистозной перестройки костной ткани. Следует отметить, что первичный гиперпаратиреоз маскируется в ряде случаев остеобластокластомой, что зачастую приводит к ошибочному диагнозу и соответственно тактике лечения. Данные клинические проявления первичного гиперпаратиреоза заставляют клиницистов более осторожно относиться к данной патологии.

Abstract

The analysis of cases of primary hyperparathyroidism was undertaken during 2010–2016 years. Determined that none of 18 patients, operated in the clinic, had visceral or kidney forms of hyperparathyroidism. All patients had bone form, manifesting pathological fractures, stimulating tumor growth or severe osteoporosis, in 14 patients the diagnosis was suspected from laboratory studies (parathyroid hormone, blood calcium, alkaline phosphatase), upon further examination were found parathyroid adenoma. After surgical treatment, all patients recovered without recurrence and postoperative complications. In our cases, the most characteristic picture of hyperparathyroidism has X-ray examination of the skull bones, in the form of osteolysis or cystic bone reconstruction. It should be noted that primary hyperparathyroidism masked in some cases of osteoblastoma that often leads to misdiagnosis and wrong treatment strategy. These clinical manifestations of primary hyperparathyroidism make clinicians more cautious with this disease.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

первичный гиперпаратиреоз, остеобластокластома, клинические маски

KEY WORDS

primary hyperparathyroidism, osteoblastoclastoma, clinical mask

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Михайличенко Вячеслав Юрьевич – д.м.н., профессор, зав. каф. общей хирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки РФ, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Mykhaylichenko Vyacheslav Yurievich – MD, PhD, DSc, professor, the head of department general surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, the Federal State Autonomous Educational Establishment of Higher Education «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky» Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru.

Каракурсаков Нариман Эскендерович – к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки РФ, Россия, Республика Крым, г. Симферополь

Мирошник Кристина Александровна – аспирант, каф. общей хирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки РФ, Россия, Республика Крым, г. Симферополь

Karakursakov Nariman Escenderovich – MD, PhD, associate professor, Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, the Federal State Autonomous Educational Establishment of Higher Education «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky» Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Russia, Republic of Crimea, Simferopol

Miroshnik Kristina Alexandrovna – aspirant, Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, the Federal State Autonomous Educational Establishment of Higher Education «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky» Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Russia, Republic of Crimea, Simferopol

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) встречается в 25–28 случаях на 100 000 населения в год, причем пик заболеваемости приходится на возраст 40–50 лет, при этом в 2 раза чаще встречается у женщин [1]. Костная форма ПГПТ впервые была описана в 1891 году профессором F. Von Reklighausen из Страсбурга [2]. Причинами развития ПГПТ в 75–85% являются одиночная аденома паращитовидной железы, две аденомы встречаются в 4%, гиперплазия ткани паращитовидной железы в 10% и до 1% – паратиреоидная карцинома. Основным скрининговым методом определения ПГПТ среди населения является определение паратгормона и кальция крови пациентов, учитывая, что в Российской Федерации скрининг населения на уровень кальция в крови не проводится, и около 95% больных с ПГПТ оперируются с выраженными признаками этого тяжелого заболевания [3]. При костной форме ПГПТ определяются – общая мышечная слабость, утомляемость; боль в костях, усиливающаяся при движении; длительно заживляющиеся малоболезненные переломы (чаще бедренных, тазовых, плечевых костей, ребер); образование ложных суставов; деформация скелета, уменьшение роста; медлительная, раскачивающаяся «утиная» походка; бочкообразная форма грудной клетки; булавовидные вздутия на месте реберных кист; жажда, полиурия; расшатывание и выпадение зубов [1, 2].

Морфологическим субстратом при ПГПТ является фиброзно-кистозная остеодистрофия, но чаще в бедренных костях, костях таза, предплечья, голени развиваются остеолитические кисты, сопровождающиеся патологическими переломами с медленной консолидацией. При денситометрии выявляют значительно сниженную минеральную плотность костной ткани.

Довольно часто травматологи-ортопеды у пациентов с костной формой ПГПТ при наличии костных кист и эпюлидов ошибочно диагностируют костные опухоли, как правило, остеобластокластомы и необоснованно подвергают пациентов хирургическому лечению, или метастатическое поражение костей [1, 4]. Довольно часто ПГПТ проявляется генерализованным остеопорозом, хондрокальцинозом и синовиитом [3, 4–6].

После оперативного лечения значительно улучшается состояние костной системы (увеличивается минерализация костной ткани, происходит консолидация переломов, исчезает боль в костях). В качестве примера, предоставляем два наиболее ярких клинических случая из собственной практики.

Больной Д., 1938 г.р., находился на стационарном лечении в Областной травматологической больнице, отделении костной онкологии с 14.11.2011 г. по 13.12.2011 г., с диагнозом: Гиперпаратиреоидная остеодистрофия. Патологический перелом в/3 правой б/берцовой кости. Сопутствующие диагнозы: ГБ 2 ст. (медленно прогрессирующее течение). ИБС, атеросклеротический кардиосклероз Н1.

При поступлении предъявлял жалобы на боль в правой голени, нарушение функции правой нижней конечности.

Ан. morbi. Считает себя больным около 10-ти месяцев, когда появились тянущие и распирающие боли в левой голени. Постепенно боль нарастала, присоединились ночные боли. Выполнена рентгенография – новообразование диафиза левой большеберцовой кости, патологический перелом. 15.06.11 г. выполнена трепан-биопсия образования: патогистологическое заключение (ПГЗ): остеобластокластома, литическая форма. 24.06.2011 г. выполнена операция: сегментарная резекция с/3 левой б/берцовой кости, удаление опухоли блоком с мягкими тканями. Ин-

трамедулярная металлополимеропластика дефекта. ПГЗ от 06.07.2011 г. № 7200–14: гигантоклеточная опухоль кости, литическая форма. Больной выписан из отделения в удовлетворительном состоянии для дальнейшей реабилитации по месту жительства. В быту передвигался при помощи трости. 10.11.2011 г. при выполнении упражнения «велосипед» почувствовал резкую боль в правой голени, после чего не смог опереться на правую нижнюю конечность. Скорой помощью доставлен в БСМП, где выполнена рентгенография – патологический перелом правой большеберцовой кости. Наложена гипсовая шина до в/3 правого бедра. Направлен в травматологическое отделение. При осмотре: конечность в гипсовой лонгете. Область в/3 правой большеберцовой кости болезненная при пальпации. Отмечается веретенообразное утолщение ее на этом уровне. Движения в суставе в полном объеме. Пульсация на периферических артериях стопы удовлетворительная, чувствительность стопы не нарушена. На рентгенограмме от 10.11.2011 г. визуализируется новообразование в/3 правой большеберцовой кости, патологический перелом в этой области. Патологическая перестройка в н/3 правой большеберцовой кости. Диагностировано новообразование в/3 и н/3 правой большеберцовой кости, патологический перелом на уровне в/3.

При обследовании в крови обнаружено: паратгормон 1192 пг/мл, кальций 3,56 ммоль/л, фосфор – 1,09 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 245 ед/л, магний – 0,91 ммоль/л.

С целью стабилизации патологического перелома больному выполнена операция: интрамедулярная фиксация патологического перелома блокируемым стержнем, заполнение полости вокруг блокируемых винтов костным цементом. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 14-е сутки. Больной выписывается в удовлетворительном состоянии для дальнейшего дообследования и лечения у хирурга-эндокринолога. 20.01.12 г. больной поступил на стационарное лечение в отделение хирургии. При дообследовании на КТ выявлено образование шеи, находящееся с левой стороны от трахеи, под щитовидной железой, уходящее за грудинно в переднее средостение, размерами 12×10×4 см, неоднородной плотности с неровным контуром. Заключение: опухоль паращитовидной железы? При рентгеновском исследовании костей верхних конечностей и черепа выявлены множественные кистозные перестройки трубчатых костей, вздутие костной ткани, остеопороз, патологический перелом плечевой кости и неравномерное очаговое рассасывание и остеолитический процесс височной кости слева округлой формы до 3 см в диаметре.

21.01.12 г. под общим обезболиванием в условиях ИВЛ, из разреза по Кохеру без стернотомии, выполнено удаление опухоли паращитовидной железы, исходящей из нижней

левой паращитовидной железы и уходящей на 4 см за грудинно. Срочное патогистологическое заключение удаленного препарата: трабекулярная аденома паращитовидной железы. Окончательный патогистологический диагноз подтвердил об удаленной аденоме паращитовидной железы, в послеоперационном периоде у больного нормализовались показатели паратгормона, уровня кальция крови и щелочной фосфатазы. Переломы консолидировались, больной чувствует себя удовлетворительно, ведет активный образ жизни.

Больная К., 68 лет, поступила в хирургическое отделение с жалобами на общую слабость, боль в костях ног и рук.

Анамнез заболевания. В течение 5 лет больная находится на амбулаторном лечении у травматолога с частыми переломами костей (ключицы, плечевой и бедренной кости). 2 месяца назад с очередным переломом левой бедренной кости поступила в НИИ травматологии и ортопедии, где ей была выполнена биопсия кости, гистологическое заключение – болезнь Реклингаузена. На рентгенограмме: множество кист в плечевой и бедренной костях. Больная направлена в хирургическое отделение для решения вопроса об оперативном лечении болезни Реклингаузена.

Объективно. Общее состояние больной удовлетворительное, Астеник, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Пульс 88 в минуту, АД 170/90 мм рт.ст., температура в норме. Данные физикального обследования без особенностей. Стул, диурез в норме.

Больная обследована – выполнено УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, щитовидной и паращитовидной желез – патология не выявлена. При исследовании биохимических показателей обращают на себя внимание повышение щелочной фосфатазы в 6,2 раза, повышение кальция крови в 2 раза. Больной выполнена экстирпация 1 гиперплазированной паращитовидной железы слева. Послеоперационный период протекал гладко и через 4 дня после операции больная выписана на амбулаторное лечение. Контрольный осмотр через 2 месяца: больная жалоб не предъявляет, гипс снят, перелом зажил. В биохимических анализах отмечается нормализация показателей щелочной фосфатазы и кальция крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами предоставлены клинические случаи ошибочной тактики лечения ГПТ вследствие того, что очаги в костной ткани гистологически имитировали различные виды костных опухолевых процессов. Данный случай подчеркивает, что ГПТ, несмотря на его редкость,

следует учитывать при наличии множественных патологических очагов в костной ткани, даже если гистологическое исследование не подтверждает ГПТ. Нами проанализирован опыт лечения первичного гиперпаратиреоза с 2010–2015 гг., установлено, что из 18 больных, прооперированных в клинике, ни у одного не было висцеропатической или почечной формы. У всех больных была костная форма, проявляющаяся патологическими переломами или выраженным остеопорозом, у 14 больных диагноз был заподозрен по данным лабораторных исследований (паратгормон, кальций крови, щелочная фосфатаза), при дальнейшем дообследовании были

обнаружены аденомы паращитовидной железы. После оперативного лечения все больные выздоровели, рецидивов и послеоперационных осложнений не было. В наших случаях наиболее характерная картина для ГПТ была при рентгенологическом исследовании костей черепа, в виде остеолита или кистозной перестройки костной ткани. Следует подчеркнуть, что хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза в виде удаления аденомы паращитовидных желез является эффективным методом лечения, приводящим к консолидации переломов и полному выздоровлению больного.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Дедов И. И. Эндокринная хирургия / И. И. Дедов, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2014. – 344 с. – (Серия «Практические руководства»).
2. Романчишен А. Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. – СПб.: ООО «Типография Феникс», 2014. – 168 с.
3. Новожилова Е. Н. Первичный гиперпаратиреоз в онкологической клинике / Е. Н. Новожилова, М. Ю. Щупак, С. В. Главатский, А. Г. Жуков // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – № 4. – С. 61–62.
4. Новожилова Е. Н. Первичный гиперпаратиреоз в онкологической клинике / Е. Н. Новожилова, М. Ю. Щупак, С. В. Главатский, А. Г. Жуков // Российский онкологический журнал. – 2011. – С. 30–32.
5. Попандопуло Г. Д. Случай первичного гиперпаратиреоза, симулирующего доброкачественные опухолевые процессы костей / Г. Д. Попандопуло, В. Ю. Михайличенко, А. Г. Попандопуло и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – № 4. – С. 509–513.
6. Попандопуло Г. Д. Первичный гиперпаратиреоз, симулирующий доброкачественные опухолевые процессы костей / Г. Д. Попандопуло, В. Ю. Михайличенко, Ю. Г. Ютовец и др. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 8. – № 1. – С. 168–171.

ЗЕРНОВ К. Ю., ДАШЯН Г. А., КРИВОРОТКО П. В., НОВИКОВ С. Н., ПАЛТУЕВ Р. М., ТАБАГУА Т. Т., ЖИЛЬЦОВА Е. К.,
ОПЕРМАНАС Ю. А., ЕМЕЛЬЯНОВ А. С., ЕРЕЩЕНКО С. С., ПЕТРОВА А. П., КАНАЕВ С. В., СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.
ZERNOV K. Y., DASHYAN G. A., KRIVOROTKO P. V., NOVIKOV S. N., PALTUEV R. M., TABAGUA T. T., ZHILTSOVA E. K.,
OPERMANAS Y. A., EMELIANOV A. S., ERESHENKO S. S., PETROVA A. P., KANAEV S. V., SEMIGLAZOV V. F.

Реконструкция молочной железы и лучевая терапия

Breast reconstruction and radiotherapy

Цитирование: Zernov K.Y., Dashyan G. A., Krivorotko P. V., Novikov S. N., Paltuev R. M. et al. Breast reconstruction and radiotherapy. *Malignant Tumours* 2017; 1: 30–36

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–30–36

Резюме

В последние годы отмечаются значительные продвижения в области ауто- и гетерологических реконструкций молочных желез. Реконструкция с помощью имплантатов при мастэктомии используется все чаще. Недавнее исследование, проведенное Albronz с соавторами, на основе данных Nationwide Inpatient Sample с 1998 по 2008 год, выявило увеличение частоты одномоментных реконструкций имплантатами в среднем на 11% в год, по сравнению с аутологичными методами реконструкции [Barreau-Pouhaer L., 1992]. Возможной причиной для этого увеличения является растущее число молодых, нуждающихся в мастэктомии и не располагающих достаточной жировой клетчаткой для аутологичной реконструкции. Цель реконструкции – достичь долгосрочного, безопасного с онкологических позиций и эстетически удовлетворительного результата с рациональными затратами на операцию. Лучевая терапия после мастэктомии, как часть комплексного лечения, требуется все большему числу больных при раке молочной железы. Она, хотя и является важнейшим компонентом в лечении рака молочной железы, связана с высокой частотой возникновения осложнений. Следует надлежащим образом консультировать пациентов о возможности этих потенциальных осложнений, с тем, чтобы они могли принимать обоснованные решения.

Abstract

In recent years there were significant advances in auto- and heterological breast reconstruction. Reconstruction with implants after mastectomy is being used more often. A recent study conducted by Albronz et al, based on Nationwide Inpatient Sample data, found an increasing rate of immediate breast reconstruction with implants after mastectomy up to 11%, compared to autological methods of reconstruction [Barreau-Pouhaer L., 1992]. A possible reason for this increase is the growing number of young patients who need a mastectomy, but have not enough fat tissue for autological reconstruction. The purpose of reconstruction is to reach a long-term, oncologically safe and aesthetically pleasing result with reasonable operation expenses. Radiation therapy after mastectomy, as part of a complex treatment, is needed for an increasing amount of patients with breast cancer. Radiation therapy is a vital part of cancer treatment, but often causes complications. Patients should be informed and consulted about potential complications so they can make reasonable decisions about their treatment.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, реконструкция, лучевая терапия, осложнения

KEY WORDS

breast cancer, reconstruction, radiotherapy, complications

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зернов Константин Юрьевич – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: konstantin_zernov@hotmail.com

Дашян Гарик Альбертович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: dgarik@mail.ru

Криворотко Петр Владимирович – д.м.н., зав. отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич – д.м.н., заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: krokon@mail.ru

Палтуев Руслан Маликович – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: paltuev@mail.ru

Табагуа Тенгиз – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: tedo8308@mail.ru

Жильцова Елена Константиновна – к.м.н., врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ziltsova@yandex.ru

Оперманас Юрий Александрович – клинический ординатор кафедры онкологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: opjurij@gmail.com

Емельянов Александр Сергеевич – клинический ординатор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: ae28111992@yandex.ru

Ерещенко Сергей Сергеевич – клинический ординатор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: seriy_1111@mail.ru

Петрова Анастасия Петровна – клинический ординатор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, e-mail: avpetrova91@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Zernov Konstantin Yur'evich – MD, PhD, researcher of breast cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: konstantin_zernov@hotmail.com

Dashyan Garik Al'bertovich – MD, PhD, DSc, leading researcher of breast cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: dgarik@mail.ru

Krivorotko Petr Vladimirovich – MD, PhD, DSc, head of breast cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Novikov Sergey Nikolaevich – MD, PhD, DSc, head of radiotherapy department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: krokon@mail.ru

Paltuev Ruslan Malikovich – MD, PhD, researcher of breast cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: paltuev@mail.ru

Tabagua Tengiz – MD, PhD, researcher of breast cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: tedo8308@mail.ru

Zhiltsova Elena Konstantinovna – MD, Ph, researcher of breast cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health St.Petersburg, e-mail: ziltsova@yandex.ru

Opermanas Yuriy Aleksandrovich – resident at Federal State Budget Institution «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: opjurij@gmail.com

Emelianov Aleksandr Sergeevich – resident at Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: ae28111992@yandex.ru

Ereshenko Sergey Sergeevich – resident at Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: seriy_1111@mail.ru

Petrova Anastasiya Petrovna – resident at Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: avpetrova91@mail.ru

Семиглазов Владимир Фёдорович – член-корр. РАН, профессор, заведующий отдела опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

Semiglazov Vladimir Fedorovich – MD, PhD, DSc, professor head of reproductive cancer department, Federal State Budget Institution «Research Oncology Institute named after N. N. Petrov» Ministry of Health, St.Petersburg, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Цель реконструкции у больных раком молочной железы – достижение долгосрочного, онкологически безопасного, эстетически удовлетворительного результата.

В настоящее время применяются различные варианты реконструкции молочной железы с использованием аутологических тканей, имплантатов и их комбинация. Одномоментные ауто- и гетерологические реконструкции не взаимоисключаемы, а взаимодополняемы. Выбор оперативного вмешательства зависит от конституциональных особенностей пациента, его пожеланий, факторов риска (курение, диабет, ожирение, предыдущие операции, лучевая терапия (ЛТ), тромбозы в анамнезе, заболевания сердечно-сосудистой системы), планируемой адъювантной ЛТ, и навыков хирурга. В США в 83% случаев одномоментных реконструкций используют имплантат [Albronz C.R., 2013; Gurunluoglu R. 2010]. Одномоментные реконструкции собственными тканями проводятся в 14% случаев [Cemal Y., 2013; Jagsi R., 2014]. Эстетически долгосрочный результат стабильнее при аутологичной реконструкции, чем при реконструкции имплантатом [Yueh J.H., 2010].

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕКОНСТРУКЦИЮ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Реконструкция молочной железы может проводиться как до начала лучевой терапии, так и после ее окончания. В клинических исследованиях практически не предоставлено никаких убедительных доказательств проведения именно пре- или постреконструктивной лучевой терапии.

Выбор метода реконструкции (аутологичной, имплантатами, комбинированной) после адъювантной лучевой терапии зависит от состояния кожи в области операции и пожеланий пациентки. Однако выполнение аутологичной реконструкции предпочтительнее, чем реконструкция эндопротезом. Операции такого типа на молочной железе должны выполняться не ранее, чем через 6 месяцев после окончания ЛТ [Mamoh A.O., 2012].

Различные виды реконструктивных операций на молочной железе являются частыми оперативными пособиями, как

в нашей стране, так и за рубежом. Американское общество Пластических Хирургов сообщает о более чем 76 000 реконструктивных операций с помощью имплантатов в 2011 году, что составляет 79% всех процедур по реконструкции молочной железы [American Society of Plastic Surgeons. 2011]. Популярность операций такого типа среди хирургов объясняется относительной простотой выполнения и возможностью проведения хирургического вмешательства при ограничении во времени и ресурсах.

Оценка данных по каждому виду реконструкции (особенно по набирающей популярность пластике свободными лоскутами), времени и факторам риска реконструктивного вмешательства ограничены отсутствием рандомизированных исследований и в большей степени основаны на ретроспективных оценках отдельных исследовательских центров [Pusic A.L., 2009]. Эти данные свидетельствуют о значительной предвзятости в отношении использования сеток и имплантов, в связи с индивидуальными подходами к реконструкции молочной железы [D'Souza N., 2011]. Методы, используемые при реконструкции молочной железы, а также частота их выполнения варьируются в пределах одной страны в связи с различиями в системах организации здравоохранения [Covelli et al. 2014; Albronz et al. 2013; Habermann E.B. et al. 2014; Hershman D.L. et al. 2012].

В исследовании Berry и др. не было выявлено значительных различий в частоте серьезных осложнений после аутологичной реконструкции с или без ЛТ – 17,5% и 20,5% соответственно. Однако общее число осложнений было значительно выше с ЛТ (31,5%), чем без нее (19,7%). В мета-анализе 13 нерандомизированных исследований, частота фиброза после аутологичной реконструкции и ЛТ составила 36%, что значительно выше, чем в группе сравнения – 2,7%. Также, авторы отмечали лучшие результаты при выполнении аутологичной реконструкции после адъювантной лучевой терапии [Berbers J., 2014]. С другой стороны, среди 363 пациентов, перенесших реконструкцию свободным лоскутом с последующей ЛТ, не было выявлено значительных недостатков в сравнении с теми пациентами, кто не получал ЛТ [Chang E.I., 2013]. Однако большинство авторов при наличии показаний к адъювантной ЛТ рекомендуют, по возможности, выполнять аутологичную реконструкцию после ЛТ [Berbers J., 2014].

Адьювантная лучевая терапия после мастэктомии (МЭ), как часть комплексного лечения, требуется все большему числу больных раком молочной железы и ухудшает эстетические результаты хирургического лечения. По мнению многих авторов больные с реконструкцией имплантатами после лучевой терапии не могут выглядеть так же хорошо, как больные без лучевой терапии. Послеоперационная частота осложнений после реконструкции молочной железы имплантатом у больных с ранее проведенной лучевой терапией на область молочной железы выше, чем у больных без лучевой терапии.

ЛТ после мастэктомии до или после реконструкции значительно повышает риск осложнений (инфицирование ран, протрузия имплантата, некроз кожи, формирование серомы, капсулярная контрактура). Значительно больше осложнений (41–48%) было описано у пациентов, перенесших реконструкцию имплантатами с последующей лучевой терапией, чем у пациентов без ЛТ (4–23%) [Gerber B., 2009; Berry T., 2010; Berbers J., 2014; Momoh A.O., 2014]. После ЛТ капсулярные контрактуры III/IV ст. Baker наблюдались в 7–22%, а протрузия имплантата – в 9–41%. В случаях, когда ЛТ не применялась, эти осложнения возникали в 0,5–2%, и в 8–20% соответственно [ASPS, 2013; Ho A.L., 2014; Cordeiro P.G., 2014; Lam T.C., 2013].

После реконструкции с помощью эспандера или имплантата у больных с предшествующим облучением с захватом мягких тканей грудной стенки (например, после МЭ, органосохраняющей операции, лимфомы), риск инфицирования или капсулярной контрактуры в 2–3 раза выше [Francis S.H., 2009; Colwell A.S., 2011; Cordeiro P.G., 2006]. В мультицентровом шведском когортном исследовании с медианой наблюдения в 43 месяца, после реконструкции с эндопротезом без ЛТ (n=386), с предшествующей ЛТ (n=64), или с послеоперационной ЛТ (n=304) частота протрузий составила 6%, 25% и 15% соответственно, и частота последующих корригирующих операций составила 44%, 66% и 59%. [Eriksson M., 2013].

У пациентов, ранее перенесших ЛТ, частота протрузий наблюдалась в 30–42%, что безусловно является неудовлетворительным показателем и может быть снижена при реконструкции аутологичной тканью или в комбинации с имплантатом (LD лоскут – 15%; TRAM на ножке – 10%; свободный TRAM – 5%) [Chang D.W., 2008].

Долгосрочный риск осложнений также значительно выше (в 4 раза) после ЛТ с эспандером, чем без ЛТ [Ho A.L., 2014; Drucker-Zertuche M., 2011]. Облучение тканевых эспандеров (n=50) против силиконовых имплантов (n=109) привела к учащению осложнений (40% против 6,4%), в основном за счет капсулярного фиброза [Nava A.B., 2011].

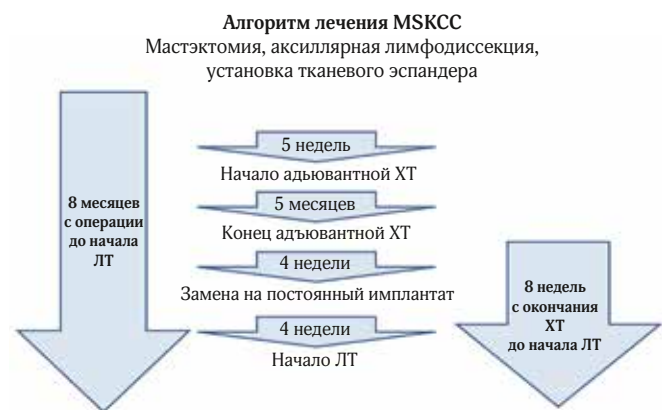


Рис. 1. Алгоритм Memorial Sloan-Kettering Cancer Center для лучевой терапии с реконструкцией молочной железы эспандером/имплантатом

Однако стоит отметить, что эспандеры использовались после радикальной МЭ, а перманентные имплантаты после кожесохраняющих МЭ.

Заслуживает внимания алгоритм, предлагаемый Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США). Пациентам, которые выбрали одномоментную реконструкцию имплантом и которым показана адьювантная ЛТ, после выполнения модифицированной радикальной мастэктомии одномоментно устанавливается тканевой эспандер. Далее проводится адьювантная химиотерапия с одновременным расправлением эспандера, с последующей его заменой на имплант, и только после этого начинается лучевая терапия (рис. 1).

Для более полного представления о влиянии сроков лучевой терапии на реконструкцию МЖ имплантатом нами были изучены исследования, оценивающие влияние времени проведения лучевой терапии на результаты реконструкции имплантатом. В 2012 году Spear и его коллеги изучили послеоперационные результаты двухэтапной реконструкции молочной железы имплантом с использованием Alloderm (LifeCell, Branchburg, NJ) у 73 пациенток, подвергшихся лучевой терапии до или после реконструкции [Spear S.L., 2012]. Больные, получившие ЛТ после выполнения реконструктивной операции, чаще требовали корригирующей операции (21,4% против 11,8%), в т.ч. с применением аутологичной реконструкции (16,1% против 5,9%) по сравнению с пациентками, проходившими лучевую терапию до реконструкции. Наоборот, Hirsch и соавт. в своем исследовании обнаружил обратную корреляцию [Hirsch E.M., 2012]. В ретроспективном обзоре результатов лечения пациентов, прошедших лучевую терапию до реконструкции, серьезные осложнения, требующие удаления имплантата или конверсии лоскута наблюдались у 39% пациентов. Большинство авторов соглашаются,

Таблица 1. Частота осложнений после реконструкции молочной железы до или после лучевой терапии

Частота осложнений	Реконструкция до или после ЛТ	Число исследований	Число желёз	Средневзвешенное значение и 95% ДИ	p	I 2
Незначительные осложнения	До	4	150	0,18 (0,05–0,36)	0,0036	77,9 (40,2–91,8)
	После	4	246	0,31 (0,17–0,463)	0,0003	81 (55,8–91,9)
Серьёзные осложнения	До	8	252	0,49 (0,25–0,72)	<0,0001	92,4 (87,4–95,4)
	После	14	708	0,39 (0,24–0,55)	<0,0001	94,2 (91,9–95,9)
Капсул.контрактура I & II	До	4	98	0,30 (0,00–0,77)	<0,0001	94,8 (89,7–97,4)
	После	9	672	0,37 (0,20–0,55)	<0,0001	95,4 (93,1–97)
Капсул.контрактура III & IV	До	3	68	0,25 (0,10–0,45)	0,0674	62,9 (0–89,4)
	После	10	818	0,32 (0,20–0,46)	<0,0001	93,2 (89,4–95,6)
Неудача/необходимость в лоскуте	До	10	377	0,19 (0,10–0,29)	<0,0001	75,1 (53,6–86,6)
	После	16	977	0,20 (0,15–0,25)	<0,0001	67,7 (45,7–80,8)
Завершённость реконструкции	До	6	311	0,83 (0,68–0,94)	<0,0001	87,8 (75,8–93,8)
	После	5	321	0,80 (0,68–0,90)	0,0037	74,3 (36,2–89,6)

что частота отказов от реконструкции имплантатом с привлечением любой формы лучевой терапии выше по сравнению с реконструкцией без лучевой терапии. Прослеживается значительное расхождение в фактической частоте осложнений, о которой сообщалось неоднократно в более поздних исследованиях. Несколько возможных объяснений этих расхождений включают: отличия в хирургической технике в зависимости от учреждения, различия в методах лучевой терапии.

Осложнения, возникшие при хирургических вмешательствах, приведшие к протрузии или повторной корригирующей операции, были классифицированы как серьёзные. Возникшие осложнения были сгруппированы таким образом, чтобы проанализировать значимость различных видов осложнений, возникающих после лучевой терапии. Необходимость повторных операций рассматривалась как серьёзное осложнение. Никаких достоверных различий в незначительных и серьёзных осложнениях между исследуемыми группами обнаружено не было (таблица 1). Частота серьёзных осложнений у пациентов, которым проводилась лучевая терапия перед выполнением реконструктивных операций, составила 49% (ДИ 0,25–0,72) и 39% (ДИ 0,24–0,55) у больных, подвергшихся лучевой терапии после реконструкции.

Капсулярные контрактуры являются одними из наиболее распространенных видов осложнений, возникающих при реконструкции имплантатом, а тяжелые контракту-

ры являются основной причиной для дополнительных операций в дальнейшем. Истинная этиология капсулярной контрактуры неясна, но она присуща всем видам имплантатов молочных желез. Однако было показано, что лучевая терапия приводит к более тяжелым видам капсулярной контрактуры при реконструкции МЖ имплантатом [Jhaveri J.D. 2008; Contant C.M., 2000]. Частота незначительных и серьёзных контрактур существенно не отличалась у пациентов с пре- и пост-реконструктивной лучевой терапией. Хотя различия между группами не были значимыми, частота контрактур в обеих группах (25% и 32%) показывает, что даже при отсутствии других осложнений, у одной трети пациентов может быть серьёзная контрактура, которая приведет к повторной операции. Эту информацию необходимо донести до пациентов, которые рассматривают реконструкцию молочной железы имплантатом, при рекомендованной лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевая терапия является важнейшим компонентом в лечении рака молочной железы, но связана с высокой частотой возникновения осложнений при реконструктивных операциях [Spear S.L., 2012]. В приведенном анализе было выявлено, что частота осложнений после реконструктивных операций зависит от сроков проведения

лучевой терапии: реконструкция молочной железы при помощи имплантата с последующей лучевой терапией ассоциируется с относительно высоким риском развития осложнений. Следует надлежащим образом консультировать пациентов о возможности этих потенциальных осложнений, с тем, чтобы они могли принимать обоснованные решения.

В настоящее время нет рекомендаций по поводу того, когда следует менять тканевой экспандер на постоянный имплантат. Однако наполнение экспандера во время химиотерапии и замена на постоянный имплантат до начала ЛТ связывают со значительным снижением количества осложнений и улучшением эстетического результата, чем если бы установку постоянного имплантата проводили бы после ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. ASPS (American Society of Plastic Surgeons): Evidence-based clinical practice guideline: Breast reconstruction with expanders and implants. www.plasticsurgery.org/reconstructive-procedures/breast-reconstruction.html; 2013 (last accessed on 1 July 2015).
2. Albornoz C.R., Bach P.B., Mehrara B.J. et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 131:15–23. [PubMed: 23271515].
3. Albornoz C.R., Bach P.B., Mehrara B.J. et al.: A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 15–23.
4. American Society of Plastic Surgeons. 2011 Reconstructive Breast Procedures. Available at: http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2011statistics/2011_Stats_Full_Reportpdf.
5. Anderson P.R., Hanlon A.L., Fowble B.L., McNeeley S.W., Freedman G.M. Low complication rates are achievable after postmastectomy breast reconstruction and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(4):1080–1087 [PubMed: 15234042].
6. Berbers J., van Baardwijk A., Houben R. et al.: Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy? A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2752–62.
7. Cemal Y., Albornoz C.R., Disa J.J. et al.: A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Part 2. The influence of changing mastectomy patterns on reconstructive rate and method. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 320e–6e.
8. Chang E.I., Chang E.I., Soto-Miranda M.A. et al.: Comprehensive evaluation of risk factors and management of impending flap loss in 2138 breast free flaps. *Ann Plast Surg* 2014; Epub ahead of print.
9. Colwell A.S., Damjanovic B., Zahedi B., Medford-Davis L., Hertl C., Austen W.G., Jr.: Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 1170–8.
10. Contant C.M., van Geel A.N., van der Holt B., Griep C., Tjong Joe Wai R., Wiggers T. Morbidity of immediate breast reconstruction (IBR) after mastectomy by a subpectorally placed silicone prosthesis: the adverse effect of radiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26(4):344–350 [PubMed: 10873353].
11. Cordeiro P.G., McCarthy C.M. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118(4):832–839 [PubMed: 16980843].
12. Covelli A.M., Baxter N.N., Fitch M.I., Wright F.C.: Increasing mastectomy rates—the effect of environmental factors on the choice for mastectomy: a comparative analysis between Canada and the United States. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3173–84.
13. Drucker-Zertuche M., Bargallo-Rocha E., Zamora-Del R.R.: Radiotherapy and immediate expander/implant breast reconstruction: should reconstruction be delayed? *Breast J*. 2011; 17: 365–70.
14. D'Souza N., Darmanin G., and Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 7: 2011.CD008674.
15. Eriksson M., Anveden L., Celebioglu F. et al.: Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 591–601.
16. Francis S.H., Ruberg R.L., Stevenson K.B. et al.: Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 1790–6.

17. Gurunluoglu R., Gurunluoglu A., Williams S.A., Tebockhorst S.: Current trends in breast reconstruction: survey of American Society of Plastic Surgeons 2010. *Ann Plast Surg* 2013; 70: 103–10.
18. Habermann E.B., Thomsen K.M., Hieken T.J., Boughey J.C.: Impact of availability of immediate breast reconstruction on bilateral mastectomy rates for breast cancer across the United States: data from the nationwide inpatient sample. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3290–6.
19. Hershman D.L., Richards C.A., Kalinsky K. et al.: Influence of health insurance, hospital factors and physician volume on receipt of immediate post-mastectomy reconstruction in women with invasive and non-invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 535–45.
20. Hirsch E.M., Seth A.K., Dumanian G.A. et al. Outcomes of tissue expander/implant breast reconstruction in the setting of prereconstruction radiation. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129:354–361 [PubMed: 22286418].
21. Ho A.L., Klassen A.F., Cano S., Scott A.M., Pusic A.L.: Optimizing patient-centered care in breast reconstruction: the importance of preoperative information and patient-physician communication. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132: 212e–20e.
22. Jagsi R., Jiang J., Momoh A.O. et al.: Complications after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer: A claims-based analysis. *Ann Surg* 2015 (Epub ahead of print).
23. Jhaveri J.D., Rush S.C., Kostroff K. et al. Clinical outcomes of postmastectomy radiation therapy after immediate breast reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72:859–865 [PubMed: 18472362].
24. McCarthy C.M., Mehrara B.J., Riedel E. et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: An outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 121:1886–1892 [PubMed: 18520873].
25. Momoh A.O., Colakoglu S., de Blacam C., Gautam S., Tobias A.M., Lee B.T.: Delayed autologous breast reconstruction after postmastectomy radiation therapy: is there an optimal time? *Ann Plast Surg* 2012; 69: 14–8.
26. Neuburger J., Macneill F., Jeevan R., van der Meulen J.H., Cromwell D.A.: Trends in the use of bilateral mastectomy in England from 2002 to 2011: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ open* 2013; 3.
27. Pusic A.L., Klassen A.F., Scott A.M., Klok J.A., Cordeiro P.G., Cano S.J.: Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 345–53.
28. Spear S.L., Baker J.L. Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96:1119–1123. discussion 1124 [PubMed: 7568488].
29. Spear S.L., Boehmle J.H., Bogue D.P. et al. Options in reconstructing the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122:379–388 [PubMed: 18626353].
30. Spear S.L., Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(3):930–942 [PubMed: 10724252].
31. Spear S.L., Seruya M., Rao S.S. et al. Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction Using AlloDerm Including Outcomes of Different Timings of Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130:1–9 [PubMed: 22743866].
32. Yueh J.H., Slavin S.A., Adesiyun T. et al.: Patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction: a comparative evaluation of DIEP, TRAM, latissimus flap, and implant techniques. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1585–95.

ОПДИВО® (ниволумаб)

Ожидая многого,
достигай большего

ОПДИВО – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

- Зарегистрирован в России для терапии:^{1,**}
 - немелкоклеточного рака лёгкого
 - почечно-клеточного рака
 - меланомы
- Значительное увеличение выживаемости при трёх видах опухолей^{2-6,†}

Краткая информация о препарате ОПДИВО®***

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®, INN: ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 40,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания;

нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/в инфузии с введением каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследования у беременных женщин не проводились. Препарат может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РП:** Bristol-Myers Squibb Company, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Bristol-Myers Squibb по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

¹ Зарегистрирован в Европе.

^{**} Зарегистрирован для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы, местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии, распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии.

^{***} Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

[†] По сравнению со стандартной химиотерапией или зверинумом.

1. Инструкция по применению препарата Опдиво®. 2. Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35. 3. Berghuijs H. et al. N Engl J Med 2015;373(17):627-39. 4. Motzer RJ. et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 5. Robert C. et al. N Engl J Med 2015;373(4):520-30. 6. Weber JS. et al. Lancet Oncol 2015;16:575-84.

МОСКВИНА Л. В., АНДРЕЕВА Ю. Ю., ИЛАТОВСКАЯ М. Е., МАЦИОНИС А. Э.,
 ФРАНК Г. А., ЗАВАЛИШИНА Л. Э., ПОДБЕРЕЗИНА Ю. Л.
 MOSKVINA L. V., ANDREEVA Y. Y., ILATOVSKAIA M. E., MATSIONIS A. E.,
 FRANK G. A., ZAVALISHINA L. E., PODBEREZINA Y. L.

Современный подход к диагностике и оценке лечебного эффекта неoadъювантной терапии при раке молочной железы

A modern approach to the diagnosis and evaluation of
regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients

Цитирование: Moskvina L. V., Andreeva Y. Y., Ilatovskaia M. E., Matsionis A. E., Frank G. A. et al. A modern approach to the diagnosis and evaluation of regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients. *Malignant Tumours* 2017; 1: 38–41.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–38–41

Резюме

Одним из основных методов оценки эффективности неoadъювантной терапии сегодня считается анализ полного патоморфологического ответа опухоли. Этот показатель имеет важное прогностическое значение. В работе рассмотрен современный подход к определению остаточной опухолевой нагрузки рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии, приведены критерии полного морфологического регресса согласно последним клиническим рекомендациям.

Abstract

Complete pathological tumor response is now considered the main criterion of effectiveness of neoadjuvant therapy and has great prognostic value. The paper describes the modern approach to the definition of residual tumor in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy, the criteria of a full morphological regression according to the latest clinical guidelines.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, таргетная терапия, неoadъювантная терапия, полный патоморфологический ответ

KEY WORDS

breast cancer, target therapy, neoadjuvant therapy, pathomorphological complete response

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Москвина Лариса Вячеславовна – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии Российской Медицинской Академии Последипломного Образования (РМАПО), врач-патологоанатом ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, г. Москва, e-mail: md.moskvina@gmail.com

Андреева Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАПО, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Moskvina Larisa Vjacheslavovna – MD, PhD, assistant of pathology department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; pathologist at Clinical Hospital One, Moscow, e-mail: md.moskvina@gmail.com

Andreeva Yulia Jur'evna – MD, PhD, DSc, professor at the Department of Pathology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Илатовская Мария Евгеньевна – к.б.н., ассистент кафедры патологической анатомии РМАПО, г. Москва

Мационис Александр Эдуардович – д.м.н., академик РАЕН, заведующий лабораторией иммуноморфологии ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону

Франк Георгий Авраамович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии РМАПО, г. Москва

Завалишина Лариса Эдуардовна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАПО, г. Москва

Подбerezина Юлия Львовна – к.м.н., заведующая отделением онкологии, пластической и реконструктивной хирургии ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, г. Москва

Ilatovskaia Maria Evgen'evna – MB, PhD, assistant of pathology department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Matsionis Alexander Jeduardovich – MD, PhD, DSc, academician of RANS, head of the laboratory of immunomorphology, GBU RO "Pathoanatomical Bureau", Rostov-on-Don

Frank George Avraamovich – MD, PhD, DSc, academician of RAS, head of the Department of Pathology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Zavalishina Larisa Jeduardovna – MD, PhD, DSc, professor at the Department of Pathology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Podberezina Yulia L'vovna – MD, PhD, head of the division of oncology, plastic and reconstructive Surgery at Clinical Hospital One, Moscow

Расширение показаний применения неoadъювантной терапии при лечении рака молочной железы позволило увеличить число органосберегающих операций и повысить выживаемость больных. За последние годы достигнут заметный успех в неoadъювантной терапии рака молочной железы, продолжается поиск и оценка эффективности новых препаратов и терапевтических схем [1, 2]. Несмотря на многочисленные попытки найти молекулярно-биологические маркеры, позволяющие предсказать ответ опухоли на лечение, единственным доказательным способом является морфологическая оценка выраженности регресса опухоли и класса остаточной опухолевой нагрузки. Проведенные исследования показали, что оценка частоты полного морфологического регресса (mpCR) имеет большую прогностическую ценность: полный морфологический ответ ассоциирован с высокой безрецидивной и общей выживаемостью. Ассоциация наиболее выражена в группе тройного негативного рака, в меньшей степени – в HER2+ опухолях, менее всего – в группе ER+ карцином [3]. В 2014 году FDA одобрила оценку частоты mpCR в качестве суррогатного маркера эффективности неoadъювантной химиотерапии ранних стадий агрессивных подтипов рака молочной железы для ускорения оценки эффективности новых терапевтических схем [4]. За период изучения морфологического регресса рака молочной железы было предложено более десятка методик

оценки ответа опухоли на лечение, каждая из которых выдвигала свои критерии определения mpCR: в некоторых шкалах допускается наличие микрофокусов инвазивного рака, карциномы in situ, не учитывается статус лимфатических узлов [5].

В классификации опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года приведено восемь различных систем для оценки pCR: B-18, Chevallier, Sataloff, Miller-Payne, RCB (residual cancer burden), AJCC(y), MNPI (Modified Nottingham Prognostic Index), Pinder [6]. Системы отличаются набором факторов, которые учитываются при подтверждении полного патологического ответа (размер и клеточность опухоли, статус лимфатических узлов, наличие/отсутствие CIS), критериями их оценки и вариантами группировки. Помимо показателя pCR, многие системы позволяют стратифицировать пациентов по группам в зависимости от степени выраженности терапевтических изменений. Использование различных систем оценки морфологического регресса приводит к значительным вариациям регистрации частоты mpCR, недостоверному прогнозу и анализу эффективности терапии. В связи с этим в мае 2015 года были изданы рекомендации международного экспертного сообщества по молочной железе BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group), посвященные стандартизации оценки лечебного эффекта и mpCR в клинических испытаниях схем неoadъювантной химиотерапии

рака молочной железы. Согласно им полный морфологический регресс подразумевает отсутствие опухоли и ее элементов в молочной железе и лимфатических узлах, что соответствует категории ypT0/isypN0 или ypT0ypN0 по терминологии седьмого издания AJCC [7]. В клинических рекомендациях 2016 года Европейского общества онкологов (ESMO) для определения выраженности лечебного эффекта неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы рекомендуется использовать систему оценки ложа остаточной опухоли, Residual Cancer Burden – RCB, и ypTNM.

Система RCB была разработана в клинике M.D. Anderson Cancer Center [8] на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости больных. В результате проведенного исследования авторами была предложена формула:

$$RCB = 1.49(f_{inv} d_{prim})^{0.17} + [4(1 - 0.75^{LN}) d_{met}], \text{ где}$$

$d_{prim} = \sqrt{d_1 d_2}$, d_1 , d_2 – микроскопические размеры ложа опухоли; $f_{inv} = (1 - (\%CIS/100)) \times (\%CA/100)$ – выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли; LN – число лимфатических узлов с метастазами; d_{met} – наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле. Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный он-лайн калькулятор, доступный на сайте www.mdanderson.org/breastcancer_RCB.

Результатом вычислений является класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

RCB-0 (pCR, полный морфологический регресс) – значение индекса 0;

RCB-I (минимальная остаточная опухоль) – <1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;

RCB-II (умеренная остаточная опухоль) – 1,36–3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

RCB-III (выраженная остаточная опухоль) – >3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Показано, что такое стадирование коррелирует с исходом заболевания [8]. Для правильной оценки по данной системе и получения всех необходимых данных патологоанатому необходимо провести кропотливую измерительную работу. Точность результата гистологического исследования напрямую зависит от полноты предоставленной клинической информации, поэтому крайне важно тесное сотрудничество врачей смежных специальностей. В исследовании, проведенном F. Renault-Llorca с соавт., отмечено, что наибольшее число ошибок и сложностей при исследовании препаратов рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии на макроскопическом этапе связано с отсутствием данных о проведенной химиотерапии и локализации первичной опухоли, что приводит к неполному

исследованию ложа опухоли и неверной трактовке выявленных изменений. Отсутствие данных о вовлечении лимфатических узлов до лечения и выраженный фиброз регионарной клетчатки после терапии может явиться причиной ошибок оценки статуса лимфатических узлов [9]. Таким образом, для адекватного исследования и оценки регресса РМЖ патологоанатом должен иметь полную информацию о первичной опухоли, ее локализации и размерах по данным доступных методов исследования и пальпации до и после лечения, виде и сроках проведенной терапии.

По принятым стандартам, на диагностическом этапе до начала лечения под контролем УЗИ выполняется толстоигольная биопсия. Количество биоптатов необходимо соотносить с размером первичного очага: крупные опухоли могут быть гетерогенны. При подтверждении рака морфологическое заключение должно отражать наличие инвазии, гистологический и молекулярно-биологический тип, степень дифференцировки. Кроме этого при биопсии желательно установить металлическую метку, которая позволит достоверно определить локализацию опухоли после лечения.

В результате терапии границы опухоли нередко размываются, структура ее становится менее плотной, иногда опухоль вообще не визуализируется, особенно при выраженном клиническом эффекте. Критерии определения ложа опухоли недостаточно четко описаны: часто можно выявить участки неравномерного фиброза, уплотнения ткани железы в месте предшествующего поражения. Если узел невозможно определить визуально, зона, маркированная хирургом на препарате и указанная в направлении, исследуется тотально. Только в этом случае можно достоверно подтвердить полную резорбцию опухоли [10]. Кроме параметров, требуемых для определения класса остаточной опухоли по RCB, при исследовании операционного материала после неoadъювантной химиотерапии необходимо оценить края резекции. Хирургический край в соответствии с лигатурной маркировкой окрашивается специальной краской, по возможности лучше использовать несколько цветов – это значительно упростит микроскопическое исследование и вырезку. При макроскопическом исследовании морфолог оценивает полноту резекции, описывает обнаруженные изменения в зоне локализации первичного очага, тщательно измеряет остаточную опухоль, берет для микроскопического исследования адекватное размеру опухоли количество фрагментов. Образцы из края резекции нужно выбирать так, чтобы обеспечить возможность оценки расстояния от опухоли до края. Необходимо микроскопически исследовать все доставленные лимфатические узлы, независимо от их размера и макроскопических признаков метастатического поражения. Кроме общего количества и числа метастазов в лимфатических узлах, важно указать микроскопический размер наибольшего метастаза.

Прогностическая значимость и целесообразность определения степени дифференцировки опухоли после неоадъювантной терапии не доказана: лечение может усиливать гиперхромия, полиморфизм ядер, влиять на пролиферативную активность. При гистологическом исследовании следует обращать внимание на характерные изменения ткани после «ухода» опухоли: участки фиброза, некроза и гиалиноза, очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации с наличием ксантомных и многоядерных гигантских клеток [11, 12]. Оценка средней клеточности остаточной опухоли является наиболее сложным и варибельным параметром в системе RCB, что подтверждается данными F. Penault-Llorca с соавт. Для стандартизации этого показателя рекомендовано ориентироваться на компьютерную модель – визуально-аналоговую шкалу, отражающую клеточность опухоли. Проведенные исследования отмеча-

ют высокую сходимость результатов оценки остаточной опухолевой нагрузки по RCB среди специалистов разного уровня подготовки.

Таким образом, оценка выраженности морфологического ответа и определение полного морфологического регресса является важным прогностическим признаком и способом оценки эффективности терапевтических схем для лечения рака молочной железы. Исследование препаратов рака молочной железы после неоадъювантной химиотерапии требует большого внимания со стороны патологоанатома и тесного сотрудничества врачей всех специальностей, участвующих в процессе диагностики и лечения. Несмотря на технические особенности, принятая методика оценки ложа остаточной опухоли (RCB) зарекомендовала себя как объективный метод исследования с низкой варибельностью результатов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Колядина И. В., Поддубная И. В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология. 2014; № 4: 10–20
I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). Sovremennaya oncol. 2014; № 4: 10–20.
2. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Moliterni A. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. 2014; 15(6): 640–7.
3. NCCN Guidelines Version 1.2016. Invasive Breast Cancer.
4. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W. F. et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol. 2015; 26(7): 1280–91.
5. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J. U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012; 30: 1796–804.
6. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., van de Vijver M. J. (Ed.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon 2012.
7. E. Senkus et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v8–v30.
8. Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007; 25(28): 4414–22.
9. Penault-Llorca F., Radošević-Robin N. Nature reviews, clinical oncology 2016.
10. Андреева Ю. Ю., Москвина Л. В., Березина Т. А., Подберезина Ю. Л., Локтев С. С., Франк Г. А. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неоадъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). Архив патологии, 2016. – №2. – С. 41–46.
Andreeva Y. Y., Moskvina L. V., Berezina T. A., Podberезina Y. L., Loktev S. S., Frank G. A. Procedure for intraoperative material examination in breast cancer after neoadjuvant therapy to estimate residual cancer burden using the RCB system. Arkh Patol. 2016 Mar-Apr; 78(2): 41–46.
11. Андреева Ю. Ю. и др. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. Под ред. Г. А. Франка, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского. М.: Практическая медицина, 2014.
Andreeva Yu. Yu. i dr. Rak molochnoi zhelezy. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. G. A. Franka, L. E. Zavalishinoi, K. M. Pozharisskogo. M.: Prakticheskaja meditsina, 2014.
12. Sahoo S., Dabbs D. J., Bhargava R. Pathology of Neoadjuvant Therapeutic Response of Breast Carcinoma. Breast pathology. Philadelphia: Elsevier, 2012; p. 519–33.

ЮДИН Д. И., ЛАКТИОНОВ К. П., САРАНЦЕВА К. А., ЧЕРНЕНКО П. А., АРЗУМАНЯН А. Л.
YUDIN D. I., LAKTIONOV K. P., SARANTSEVA K. A., CHERNENKO P. A., ARZUMANYAN A. L.

Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами

Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immuno-oncology treatment

Цитирование: Yudin D. I., Laktionov K. P., Sarantseva K. A., Chernenko P. A., Arzumanyan A. L. Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immuno-oncology treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 42–46.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-46-46

Резюме

Иммунотерапия активирует иммунную систему пациента с развитием противоопухолевого иммунного ответа. В настоящее время иммуноонкологические препараты широко и успешно применяются для лечения различных видов опухолей. Критерии эффективности, применяемые при оценке химиотерапевтических препаратов, могут привести к значительным сложностям и ошибкам интерпретации ответа на иммунотерапию. Учитывая это, очень важно выбрать соответствующие критерии оценки. Целью этого обзора является освещение этой темы.

Abstract

Immunotherapies enhance patients' endogenous immune system function of attacking tumor cells, and are being widely and successfully used in the field of immuno-oncology. Adoption of assumptions based on more traditional chemotherapy-based responses can lead to significant operational difficulties and inaccurate interpretation of responses seen. It is therefore important to choose the appropriate clinical response criteria. These topics are addressed in this white paper.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммунотерапия, системы критериев оценки ответа солидных опухолей, RECIST, IrRC, IrRECIST

KEY WORDS

immunotherapy, system of response evaluation criteria in solid tumors, RECIST, IrRC, IrRECIST

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Юдин Денис Иванович – к.м.н., с.н.с., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Павлович – профессор, в.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

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

CONTACT INFORMATION

Yudin Denis Ivanovich – 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: yudinden@mail.ru

Laktionov Konstantin Pavlovich – 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

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

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

Арзуманян Алла Леонидовна – к.м.н., с.н.с. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

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

Arzumanyan Alla Leonidovna – MD, PhD, senior staff scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто в клинической практике мы используем качественную оценку результатов лекарственного лечения – «отрицательная/положительная динамика». Однако для получения адекватных, сравнимых результатов в клинических исследованиях новых препаратов появилась необходимость в количественной оценке. В 1981 г. ВОЗ была принята клиническая классификация степеней ответа опухоли, основанная на изменении линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми методами исследования [1]. В 2000 г. она была пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST), в которой стали использовать двухмерные измерения вместо трехмерных, уменьшено количество измеряемых очагов [2]. Дальнейшая эволюция RECIST привела к созданию в 2009 г. ее новой версии 1.1, которая отличается как граничными значениями количественных показателей, так и увеличением количества оцениваемых параметров, ранжировки их значимости [3]. Эта система была внедрена в клиническую практику для оценки эффективности терапии химиотерапевтическими и таргетными препаратами.

В последние годы активно развивается и внедряется в клиническую практику новый подход к терапии злокачественных опухолей – иммуноонкология. Препараты, блокирующие контрольные точки иммунного ответа, показали свою эффективность в лечении различных солидных опухолей, таких как меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак и др. [4, 5]. Однако эти препараты обладают совсем другим механизмом действия, по сравнению с химиотерапевтическими и таргетными агентами. Иммуноонкологические препараты активируют иммунную систему, вследствие чего иммунные Т-клетки начинают атаковать опухолевые клетки с развитием противоопухолевого ответа [6]. Учитывая косвенное действие препаратов, развитие ответа на лечение может занять от нескольких недель до нескольких месяцев. Иногда может развиваться процесс, называемый псевдопрогрессирование, для которого характер-

но временное увеличение размера опухоли или появление видимых новых очагов в связи с инфильтрацией опухоли активными иммунными клетками [7]. Игнорирование формальных признаков неэффективности по критериям RECIST позволило продолжить эффективное лечение у ряда пациентов с формальным прогрессированием (псевдопрогрессирование). Таким образом, ответ на иммунотерапию может развиваться по четырем основным направлениям: уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; длительная стабилизация размеров опухоли с последующим уменьшением её в размерах; уменьшение в размерах опухоли после первоначального её увеличения; уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых. Учитывая вышеперечисленное, стало актуальным внедрение новых критериев оценки эффективности иммуноонкологических препаратов [8]. Целью данного обзора литературы является осветить некоторые новые моменты в оценке ответа на лекарственное лечение солидных опухолей.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ – RECIST 1.1

Критерии оценки ответа солидных опухолей, опубликованные в 2000 году и пересмотренные в 2009 году, стали наиболее широко применяемой системой в клинической практике и в клинических испытаниях, своеобразным «золотым стандартом». Это наиболее стандартизированный и практически удобный метод для оценки ответа и прогрессирования в разделе лечения солидных опухолей, за исключением злокачественной лимфомы [3].

Ключевые понятия RECIST 1.1 включают в себя:

1. Целевые (таргетные) очаги (не более 5, не более 2 на орган и наиболее воспроизводимые)
2. Измеримые очаги (размер не менее 10 мм для солидного очага, патологический лимфоузел более 15 мм по короткой оси, литический или смешанный очаг в кости с мягкотканым компонентом не менее 10 мм)



Рис. 1. Примеры измерения очагов в системе RECIST 1.1

А. Оценка солидного очага в легком; В. Измерение претрахеального лимфоузла в средостении; С. Метастаз в позвонок с внекостным компонентом

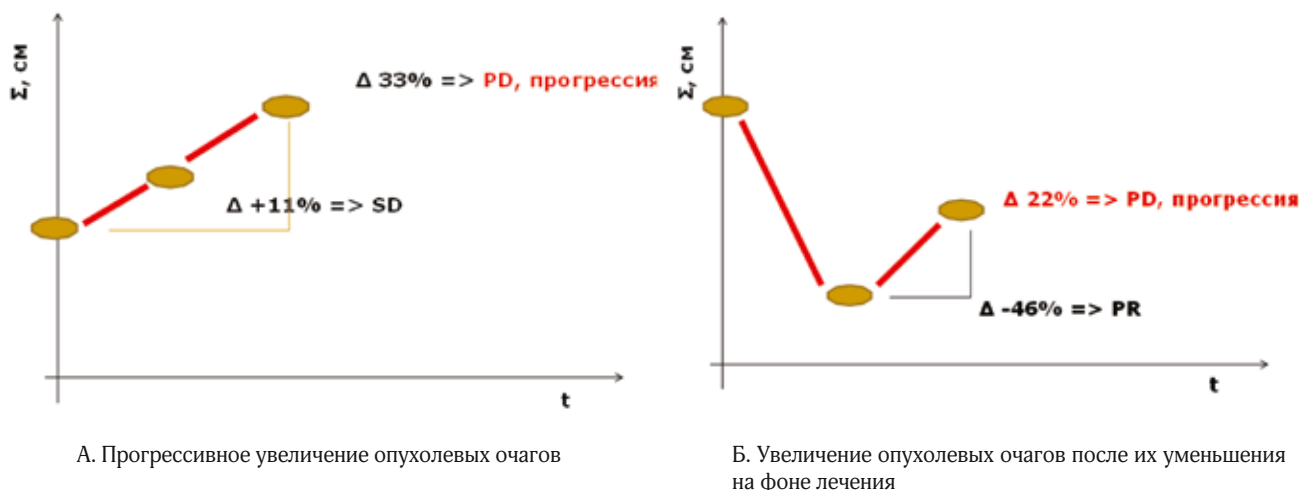


Рис. 2. Примеры оценки результатов лечения. Выбор точки отсчета

3. Неизмеримые очаги (остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы и лимфогенный карциноматоз).

Ключевые правила измерения в RECIST 1.1 включают в себя следующие понятия (рис.1):

- в солидном очаге оценивается только наиболее длинный диаметр
- в лимфоузле оценивается только наиболее короткий диаметр
- в костном очаге оценивается только солидный компонент.

В системе RECIST при выполнении КТ исследования обязательно использование внутривенного контрастирования с единой методикой постконтрастного сканирования. Для сливающихся/разделившихся очагов сравнивается наиболее длинный диаметр общего очага с суммой наиболее длинных размеров новых очагов. Сумму диаметров всех выбранных таргетных очагов считаем точкой отсчета для дальнейших

изменений и оценки эффекта. Все другие очаги считаем не-таргетными и учитываем их в дальнейшем как таковые.

На основании результата исследований делается заключение об эффективности терапии: полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания (СЗ) и прогрессия заболевания (ПЗ). Критерии, на основании которых делается заключение об эффективности, представлены в таблице 1. Необходимо отметить, что непосредственная эффективность лечения оценивается по динамике размера и количества опухолевых очагов, поэтому очень важно правильно выбрать «точку отсчета» (рис.2). Оценка производится каждые 6–8 недель.

Тем не менее, несмотря на преимущества, учитывая, что критерии RECIST были разработаны для оценки ответа на лечение цитотоксическими химиопрепаратами, существуют некоторые ограничения в их применении для оценки эффективности иммуноонкологических препаратов. Например, раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов, класси-

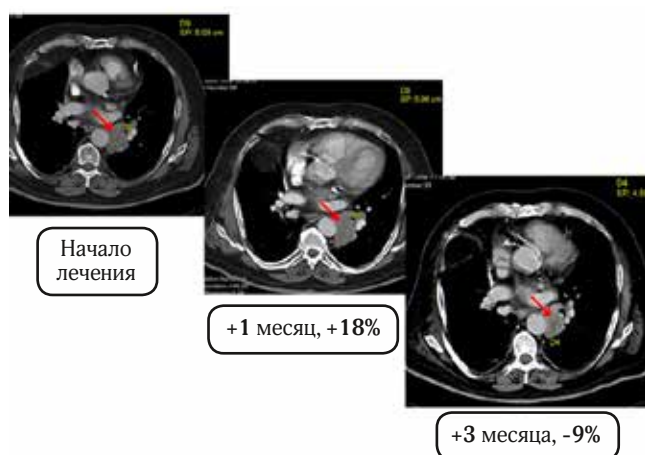


Рис. 3. Первоначальное увеличение размеров опухолевого узла на фоне эффективной иммунотерапии

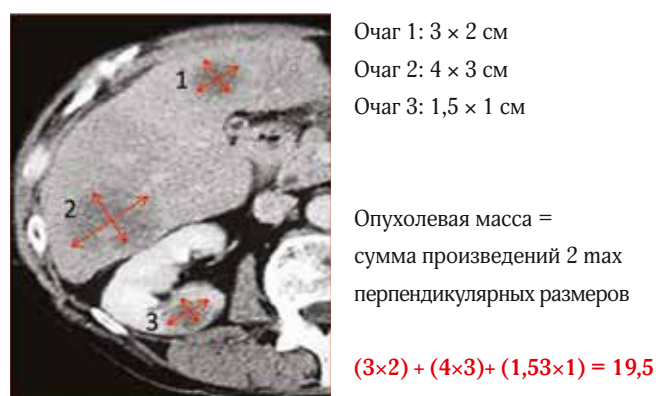


Рис. 4. Измерение опухолевой массы целевых очагов в IrRC

фицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответ или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов (рис. 3). Для того чтобы преодолеть ограничения RECIST 1.1, были разработаны другие критерии оценки [8, 9, 10].

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ (IMMUNE-RELATED RESPONSE CRITERIA) – IRRС

Новизна IrRC проявилась в появлении понятия «опухолевая масса» и требовании подтверждения прогрессирования заболевания при последующей оценке, примерно через четыре недели. IrRC появился в ответ на необходимость оценки эффективности ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических протоколах [10]. Позднее эта система оценки была внедрена в другие исследования в области имму-

нотерапии по изучению применения новых иммуноонкологических препаратов при различных злокачественных опухолях.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОНЯТИЯ IRRС

Целевыми (таргетными) очагами, поддающимися измерению, считаются новые очаги – не более 5 на орган, до 10 висцеральных и 5 кожных. Измеряемыми очагами являются очаги с размерами не менее 5×5 мм. В понятие неизмеряемые очаги включены: остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы, лимфогенный карциноматоз и образования без четких контуров. Введено понятие «опухолевая масса», которая рассчитывается по формуле:

опухолевая масса = сумма произведений 2-х перпендикулярных размеров.

При каждой последующей оценке производится суммирование опухолевой массы показательных и новых (!) поддающихся измерению очагов. Пример оценки опухолевой массы в IrRC представлен на рис. 4.

Оценка эффективности терапии по IrRC включает те же параметры, что и RECIST 1.1 и представлена в таблице 1. Принципиально важным является то, что появление новых очагов не является прогрессированием. Размеры перпендикуляров двух диаметров новых очагов прибавляются к общей опухолевой массе (≥5×5 мм). Окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели. При этом датой прогрессирования будет считаться дата исследования, где оно первоначально было зафиксировано, а не дата подтверждения.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ИММУНОТЕРАПИЮ (IMMUNE-RELATED RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS) – IRRС

Несмотря на возможно наиболее адекватную оценку результатов иммунотерапии, система IrRC довольно громоздка, особенно по сравнению с универсальной RECIST 1.1. Данное противоречие привело к попытке объединения двух систем оценки и появлению критериев оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (IrRECIST) в 2013 году [11]. В IrRECIST постарались сохранить преимущества RECIST 1.1, преодолев ее недостатки, связанные с оценкой эффективности иммунотерапии. Предполагается, что данная система оценки будет наибо-

лее адекватна для исследований иммуноонкологических препаратов и, что принципиально, совместима с наиболее распространенной системой RECIST. Правила измерения и оценки результатов аналогичны RECIST 1.1, за исключением некоторых принципиальных моментов: появление новых очагов не является прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели. Принципиальные отличия в рассматриваемых системах оценки ответа опухоли на проводимую терапию представлены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых иммунотерапевтических препаратов произвело настоящую революцию в онкологии. Текущие исследования уже показали, что иммунотерапевтические агенты могут значительно улучшить не только общую выживаемость, но и качество жизни больных с различными злокачественными новообразованиями на поздних стадиях, когда выбор эффективной терапии ограничен и клинических прогноз у этих пациентов длительное время оставался крайне неблагоприятным [4, 5]. Однако необходимо учитывать, что иммуноонкологические препараты не являются в классиче-

ском понимании противоопухолевыми препаратами. Механизм действия ингибиторов контрольных точек направлен на иммунную систему, происходит активация собственного Т-клеточного иммунитета, который впоследствии и формирует противоопухолевый ответ. То время, которое требуется иммунной системе на развитие ответа, несколько отодвигает время начала противоопухолевого ответа и в некоторых случаях опухолевые очаги успевают увеличиться в размерах, либо появляются новые очаги. В дальнейшем после активации иммунного ответа все очаги, в том числе и новые, уменьшаются в размерах, однако традиционные критерии оценки не способны учесть эти особенности иммуноонкологических препаратов. Понимание специфических механизмов действия иммунотерапевтических препаратов диктует необходимость изменения требований к критериям оценки эффективности лечения. Адаптация критериев RECIST 1.1 в IrRECIST и создание IrRC является эволюционным шагом на пути к дальнейшей оптимизации подхода к оценке эффективности лечения у пациентов, получающих иммунохимиотерапию. При правильной оценке эффективности иммунотерапевтических препаратов сократится число случаев раннего и необоснованного прекращения лечения пациентов современными эффективными препаратами и смене режимов терапии на менее эффективные и в большинстве случаев более токсичные схемы химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Miller A. B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207–14.
2. Therasse P., Arbuck S. G. et al.: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 92(3):205–216.
3. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). In: *Eur. J. Cancer*. 45, Nr. 2, Januar 2009, S. 228–47.
4. Laktionov K. K., Sarantseva K. A., Breder V. V. et al. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Malignant Tumours* 2016; 3: 18–26.
5. Park J., Kwon M., Shin E. C. Immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Arch Pharm Res*. 2016 Nov; 39(11):1577–1587.
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. Chiou V. L., Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1; 33(31):3541–3.
8. Wolchok J. D., Hoos A., Bohnsack O. et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria, *Clin Cancer Res* 2009; 15(23) December 1, 2009.
9. Nishino M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 15; 19(14):3936–43.
10. Nishino M., Gargano M., Suda M., Ramaiya N. H., Hodi F. S. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? *J Immunother Cancer*. 2014; 2: 17. doi:10.1186/2051–1426–2–17.
11. Mizuki Nishino, Nikhil H. Ramaiya, Emily S. Chambers, et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 84.

ОГАЙ Д. С., ВИЛКОВА Д. М., УСТИНОВА Л. Н., КРОТЕНКО А. А.
OGAY D. S., VILKOVA D. M., USTINOVA L. N., KROTENKO A. A.

Пути улучшения результатов лечения сарком тела матки The ways of improving in the treatment of uterine sarcomas

Цитирование: Ogay D. S., Vilkova D. M., Ustinova L. N., Krotenko A. A. The ways of improving in the treatment of uterine sarcomas. *Malignant Tumours* 2017; 1: 47–50.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–47–50

Резюме

Выбор тактики эффективного лечения сарком матки является актуальной задачей, в связи с высокой злокачественностью и агрессивностью данной опухоли, с одной стороны, и отсутствием достаточного количества исследований по лечению сарком матки, с другой. Авторами показана перспективность и важность выбора адекватного объема хирургического лечения и селективность в выборе дополнительных методов комплексного лечения. В статье представлены результаты лечения сарком тела матки онкологическим (гинекологическим) отделением областного онкологического диспансера.

Abstract

The choice of efficient treatment of uterine sarcomas is challenge, due to the high malignancy and aggressiveness of the tumor, on the one hand, and the lack of a sufficient amount for the treatment of uterine sarcomas studies on the other. The authors have shown to be promising, and the importance of choosing an adequate level of surgical treatment and the selectivity in the choice of additional methods of complex treatment. The article presents the results of treatment of sarcomas of the uterine body cancer (gynecologic) Department of Regional Oncology Center.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

саркома, матка, хирургическое лечение, химиотерапия

KEY WORDS

sarcoma, uterus, surgical treatment, chemotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Огай Дмитрий Сергеевич – д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИМСТ МГУ ПП, профессор, заведующий онкологическим (гинекологическим) отделением Московского областного онкологического диспансера, врач высшей категории, г. Москва, e-mail: dogay2008@yandex.ru

Вилкова Диана Маулитовна – к.м.н., заведующая учебной частью кафедры акушерства и гинекологии ИМСТ МГУ ПП, г. Москва, e-mail: aminovad@mail.ru

Устинова Людмила Николаевна – врач-онколог, сотрудник отделения онкогинекологии № 4 ГБУЗ МО «МООД», г. Москва, e-mail: ludasik01@bk.ru

Кротенко Антонина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИМСТ МГУ ПП, врач высшей категории, г. Москва, e-mail: ankrotenko@gmail.com

CONTACT INFORMATION

Ogay Dmitry Sergeyevich – MD, Ph, DSc, professor, the head of the department of obstetrics and gynecology of IMST MSU software, managing oncological (gynecologic) office of the Moscow regional oncological clinic, Moscow, e-mail: dogay2008@yandex.ru

Vilkova Diana Maulitovna – MD, PhD, the manager of a teaching department of department of obstetrics and gynecology of IMST MSU, Moscow, e-mail: aminovad@mail.ru

Ustinova Lyudmila Nikolaevna – oncologist, the employee of office of an onkoginekologiya No. 4 of GBUZ MO MOOD, Moscow, e-mail: ludasik01@bk.ru

Krotenko Antonina Alekseevna – MD, PhD, the associate professor of obstetrics and gynecology of IMST MSU, Moscow, e-mail: ankrotenko@gmail.com

Саркомы тела матки (карциносаркомы, эндометриальные стромальные саркомы, лейомиосаркомы и др.) являются редкими злокачественными опухолями женской половой сферы, на долю которых приходится до 9% всех злокачественных новообразований матки, в зависимости от гистологического варианта [1, 2]. Редкость сарком матки во многом определяет нерешенность вопросов, связанных с выбором метода лечения и прогнозом.

Саркомы матки – наиболее «агрессивные» опухоли в онкогинекологии. Они отличаются от рака тела матки стремительным прогрессированием, которое характеризуется более частыми (13–30%) рецидивами и множественными до 50% преимущественно отдаленными метастазами [1, 5, 7, 9].

Совершенствование методов диагностики и лечения является резервом улучшения результатов. Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network 2014 г., объем хирургического лечения и адъювантная терапия зависят от гистологической структуры опухоли [10]. Пангистерэктомия рассматривается как стандарт хирургического лечения большинства сарком тела матки. При карциносаркоме, учитывая преимущественно лимфогенное метастазирование, показано выполнение тазовой и/или парааортальной лимфаденэктомии. При лейомиосаркоме удаление придатков матки в репродуктивный период не обязательно, при условии макроскопически неизмененных яичников.

Проведение адъювантной лучевой терапии целесообразно при карциносаркомах, что позволяет обеспечить профилактику местных рецидивов заболевания [2, 6, 7]. Адъювантная лучевая терапия не влияет на увеличение общей и безрецидивной выживаемости при лейомиосаркоме и эндометриальной стромальной саркоме [2, 3, 5, 6, 11]. Роль адъювантной химио- и гормонотерапии не доказана и требует проведения крупных рандомизированных исследований.

Лечение рецидивов сарком матки индивидуально с включением антрациклинов, ифосфамида, цисплатина, таксанов, гемцитабина, трабектидина, липосомального доксорубина.

Сложившаяся ситуация побуждает клиницистов к дальнейшему поиску адекватного лечения сарком тела матки, чтобы иметь возможность влиять на прогноз, который на сегодняшний день в большинстве случаев остается фатальным. Таким образом, исследования, проведенные в Московском областном онкологическом диспансере представляют несомненный интерес.

матки: карциносаркома установлена в 25 (39%) случаях, лейомиосаркома – в 23 (36%), эндометриальная стромальная саркома – в 13 (20%), рабдомиосаркома – в 3 (5%). Ретроспективно изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операции и гистологические заключения.

Возрастную группу от 30 до 50 лет составили 16 (25%) пациенток, группу 51–70 лет – 39 (61%), еще 9 (14%) были старше 70 лет.

Клиническая картина во всех случаях достаточно однородна и характеризовалась увеличением размеров матки, болями в животе и маточным кровотечением. В условиях диспансера обследование перед началом лечения включало данные КТ грудной полости, УЗИ и (или) КТ органов брюшной полости и малого таза, забрюшинных лимфатических узлов. Стадии процесса определены по классификации FIGO 2009 г. [6], частота I–IV стадии составила 52–20–25–3% соответственно.

На первом этапе всем больным выполнено хирургическое лечение: расширенная экстирпация матки с придатками (РЭМП) – (13), стандартная экстирпация матки с придатками (ЭМП) – (44), из них с удалением большого сальника – (23), надвлагалищная ампутация матки с придатками (НАМП) – (6), экстирпация культи шейки матки (ЭКШМ) – (1). Часть ЭМП и все НАМП проведены в гинекологических отделениях районных больниц Московской области, по поводу предполагавшейся миомы матки, соответственно диагноз саркомы был установлен после проведенной операции. Только хирургическое лечение было выполнено 11 (7%) пациенткам, учитывая определение опухоли исключительно по данным гистологического заключения, после отдельно-диагностического выскабливания, в операционном материале опухолевых клеток выявлено не было.

В адъювантном плане проведена химиотерапия (комбинированное лечение) в 17 (27%) случаях или лучевая терапия в сочетании с химиотерапией (комплексное лечение) – в 36 (56%). Схемы цитостатического лечения в 90% случаев включали доксорубин в монорежиме, либо в сочетании с препаратами платины, либо в схеме CAP, в 3 случаях использована схема MAID. Число курсов химиотерапии варьировало от 5 до 8 в зависимости от стадии процесса и морфологического диагноза.

Сводные данные о видах проведенного лечения в зависимости от морфологической структуры опухоли представлены в таблице.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2010 по 2013 гг. проведено лечение 64 больным с верифицированным диагнозом саркома тела

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В послеоперационном периоде не отмечено осложнений и летальных исходов. Наблюдались лишь проявления обо-

Таблица.
Влияние гистотипов сарком тела матки на выбор метода лечения

Морфологическая структура	Число наблюдений	Виды лечения		
		Хирургическое	Комбинированное	Комплексное
Карциносаркома	25(39%)	3(12%)	6(24%)	16(64%)
Лейомиосаркома	23(36%)	5(22%)	6(26%)	12(52%)
Эндометриальная стромальная саркома	13(20%)	3(23%)	5(38,5%)	5(38,5%)
Рабдомиосаркома	3(5%)	-	-	3(100%)
Всего:	64(100%)	11(17%)	17(27%)	36(56%)

стрений сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, гипертонической болезни), которые были купированы соответствующей терапией.

Прогрессирование основного заболевания отмечено в 21/64 (33%) случаев. На первом году наблюдения прогрессирование выявлено в 8 (38%) случаях, на втором году – 7 (33%), после 3 лет наблюдения – в 6 (29%) случаях. При I ст. прогрессирование наблюдалось у 6 пациентов (29%), при II–IV ст. – у 15(71%) пациентов.

При карциносаркоме прогрессирование отмечено в 8/25 (32%) случаев, из которых в 4 – множественные метастазы в легкие, в 2 – метастазы в подвздошные лимфатические узлы, в 1 – метастаз в печень в сочетании с асцитом. При лейомиосаркоме отмечено в 10/23 (43%) случаев метастазы в легкие, в том числе 6 из них в сочетании с метастазами в кости, в 3 – метастазы в мягкие ткани, в лимфатические узлы – 1. При эндометриальной стромальной саркоме в 3/13 (23%) случаев выявлены метастазы в печени, канцероматоз брюшины.

При лечении прогрессирования карциносаркомы использовались схемы, включающие препараты платины, доксорубицина, паклитаксела, ифосфомида как в монотерапии, так и в комбинации; при лейомиосаркоме – схемы с препаратами платины, доксорубицина, гемза-ра, ифосфомида и трабектидина; при эндометриальной стромальной саркоме – схемы с доксорубицином, паклитакселом, платины. Химиотерапия переносилась пациентами удовлетворительно. После системной химиотерапии токсические осложнения II–III степени со стороны крови имели место в 14%, алопеция – в 100%. Химиотерапия привела к уменьшению размеров опухоли у 70% пациенток, однако эффект был кратковременным у 41%, что потребовало перевода на следующую линию химиотерапии.

Хирургическое лечение отдаленных метастазов в легкие за этот период было выполнено 2 пациенткам. Пациентки в настоящее время наблюдаются без признаков прогрессирования. Лучевая терапия и гормонотерапия не проводились ни одной пациентке с прогрессированием.

Общая выживаемость в группе 64 больных составила 1–3–5 лет 81,5–56,2–40,1% соответственно. Наилучшие показатели общей выживаемости получены при лейомиосаркомах – 95–76–54% и при эндометриальных стромальных саркомах – 83–57–57%, по сравнению с карциносаркомами – 67–42–0% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркомы тела матки являются редкими опухолями с неблагоприятным прогнозом, которые, как правило, проявляются быстрым ростом, распадом опухоли и маточными кровотечениями. Необходимо детальное обследование больной для выявления отдаленных метастазов до начала лечения. Адекватный объем операции предусматривает пангистерэктомию с лимфаденэктомией и резекцией большого сальника, что позволяет правильно стадировать процесс и планировать адъювантное лечение. Химио- и лучевая терапия назначается индивидуально и позволяет снизить частоту отдаленных метастазов и локальных рецидивов. При диссеминированных и метастатических формах сарком матки лечение включает проведение системной противоопухолевой терапии с применением антрациклинов, ифосфамида, цисплатина, таксанов, гемцитабина, трабектидина. При прогрессировании эндометриальной стромальной саркомы возможно назначение гормональных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–25.

Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms of female genital sphere. *Oncogynecology* – 2012 № 1 p.18–25.
2. Бохман Я. В., Урманчеева А. Ф. Саркомы матки (монография). – СПб, Гиппократ. – 1996. – 128 с.

Bohman Y. V., Urmanceeva A. F. Uterine sarcoma (monograph) S. Petersburg. 1996. 128p.
3. Завольская Ж. А., Кузнецов В. В., Лазарева Н. И., Кедрова А. Г., Захарова Т. И., Гагуа И. Р. Факторы прогноза и тактика лечения больных эндометриальными стромальными саркомами матки // Сибирский онкологический журнал. № 3–2008, с. 16–20.

Zavolskaya Zh.A, Kuznetsov V. V., Lazareva N. I., Kedrova A. G., Zakharova T. I., Gagua I. R. Prognostic factors and treatment strategy of patients with endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Siberian Journal of Oncology* № 3–2008. p. 16–20.
4. Климашевский В. Ф., Туркевич Е. А. Морфологическая классификация сарком тела матки // Практическая онкология Т. 9, № 3–2008, с. 125–131.

Klimashevsky V. F., Turkevich E. A. Morphological classification of uterine sarcomas // *Practical Oncology*. 9, № 3–2008, p.125–131.
5. Огай Д. С., Забелин М. В., Черепанова Е. В. Саркома юинга матки: клиническое наблюдение. // Онкогинекология. № 4–2014, с. 34–36.

Ogay D. S., Zabelin M. V. Cherepanova E. V. Ewing's sarcoma of the uterus: a clinical observation. // *Oncogynecology*. № 4–2014, p.34–36.
6. Ульрих Е. А. Особенности лечения сарком матки // Практическая онкология Т. 14, № 2–2013, с. 127–134.

Ulrich E. A. Features of treatment of uterine sarcomas // *Practical Oncology*, 14, № 2–2013 p.127–134.
7. Урманчеева А. Ф., Ульрих Е. А. Принципы лечения сарком матки // Практическая онкология Т. 9, № 3–2008, с. 132–136.

Urmanceeva A. F., Ulrich E. A. Principles of treatment of uterine sarcomas // *Practical Oncology*, 9, № 3–2008, p.132–136.
8. Швачко С. А., Петерсон С. Б., Грицай А. Н., Лазарева Н. И., Кузнецов В. В. Редкие типы сарком женских половых органов (обзор литературы) // Проблемы репродукции № 6–2009, с. 77–82.

Shvachko S. A., Peterson S. B., Gritsay A. N. Lazareva N. I., Kuznetsov V. V. Rare types of sarcomas of female genitals (review) // *Problems of reproduction* № 6–2009 S.77–82.
9. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas // *J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – Vol.104. – P. 179.
10. Livi L., Paiar F., Shah N., Blake P., Villanucci A., Amunni G.: Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys* 2003, 57:1366–1373.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: uterine neoplasms, Version 1.2014.
12. Sampath S., Schultheiss T. E., Ryu J. K. et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol.76. – P. 728–734.
13. Spano J. P., Soria J. C., Kambouchner M., Piperno-Neuman S., Morin F., Morere J. F., Martin A., Breau J. L.: Long term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 2003, 20:87–93.

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы¹⁻⁵ винорелбин С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵
Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²
Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

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

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

За полной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению

За более подробной информацией о препарате обратиться по адресу:

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

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



Pierre Fabre
Médicament

СЕТДИКОВА Г. Р., КАРПОВ А. А., ПАКЛИНА О. В., КНЫШИНСКИЙ Г. В., ТАВОБИЛОВ М. М., ШАБУНИН А. В.
 SETDIKOVA G. R., KARPOV A. A., PAKLINA O. V., KNISHINSKY G. V., TAVOBILOV M. M., SHABUNIN A. V.

Морфологическое обоснование применения интраоперационной лучевой терапии для профилактики локорегионального рецидива у больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы

Morphological background of intraoperative radiation therapy appliance to prevent locoregional progression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

Цитирование: Setdikova G. R., Karpov A. A., Paklina O. V., Knishinsky G. V., Tavobilov M. M. et al. Morphological background of intraoperative radiation therapy appliance to prevent locoregional progression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Malignant Tumours* 2017; 1: 52–60

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–52–60

Резюме

Введение

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы ассоциируется с очень плохим прогнозом, ранней локорегиональной инвазией и быстрым развитием отдаленных метастазов. Одной из причин этого является высокая частота периневральной инвазии.

Цель

В данном исследовании показана необходимость комбинированного подхода к лечению больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в виде применения радикального хирургического вмешательства, дополненного ИОЛТ.

Результаты

В 14,5% (22/152) можно утверждать об ограничении опухоли в пределах ПЖ, что соответствует pT 1–2, pN0, extraPn 0, R0. Показатель R1 обнаружен в 32,1% случаев (49/152). Экстрапанкреатическая периневральная инвазия выявлена в 36,8% случаев (56/152). Метастазы в региональных лимфатических узлах обнаружили в 62,5% (95/152) случаев ПАК ПЖ. При исследовании аутопсийного материала основные морфологические параметры динамики опухоли включают локорегиональную прогрессию и/или дистантную прогрессию. Локорегиональный рецидив обнаружен в 85% случаев (29/34), проявляющийся наличием экстрапанкреатической периневральной инвазии в ложе удаленной опухоли. Среднее время от оперативного лечения до локорегионального рецидива без extraPn – 14 месяцев, с наличием extraPn – 9 месяцев.

Abstract

Background

It is well recognized that pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is associated with very poor prognosis, early locoregional invasion and distant metastases. One reason for this is the proliferation of tumor growth through perineural spaces.

Aim

To evaluate the efficacy of intraoperative radiation therapy (IORT) for the extrapancreatic perineural invasion (EPPI) in the development of locoregional recurrence in patients with PDAC.

Results

In 14.5% (22/152) the tumor was pT1–2, pN0, extraPn 0, R0. R1 detected in 32.1% (49/152). ExtraPn was detected in 36.8% of cases (56/152). Metastases in regional lymph nodes was found in 62.5% (95/152) of cases. In the study of autopsy basic morphological parameters speakers include locoregional tumor progression and / or a distant progression. Locoregional recurrence was found in 85% of cases (29/34), which is manifested by the presence of perineural invasion. The mean time from surgery until locoregional recurrence without extraPn – 14 months, with the presence of extraPn – 9 months.

Выводы

Локорегионарный рецидив у больных непосредственно связан с наличием именно экстраперинеуральной инвазии. Выявленная субпопуляция больных без дистантной прогрессии, а только с наличием локорегионарного распространения, диктует необходимость применения комбинированного подхода с обязательным использованием ИОЛТ для достижения максимального эффекта от проведенного хирургического лечения и увеличения продолжительности жизни больных с протоковым раком поджелудочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

протоковый рак поджелудочной железы, лучевая терапия, перинеуральная инвазия

Conclusion

Thus, the absence of regional lymph nodes and/or with positive surgical margin does not preclude the development of locoregional recurrence in patients with PDAC. This is what necessitates a combined approach to the treatment of these patients, including surgery, supplemented by conducting IORT that effectively influences on tissues and reduces the number of local recurrence.

KEY WORDS

pancreatic ductal adenocarcinoma, intraoperative radiation therapy, perineural invasion

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сетдикова Галия Равилевна – к.м.н., врач патологоанатомического отделения ГKB им. С. П. Боткина, г. Москва, e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Карпов Алексей Андреевич – врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГKB им. С. П. Боткина, г. Москва

Паклина Оксана Владимировна – д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГKB им. С. П. Боткина, г. Москва

Кнышинский Григорий Владимирович – врач патологоанатомического отделения ГKB им. С. П. Боткина, г. Москва

Тавобиллов Михаил Михайлович – к.м.н., заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГKB им. С. П. Боткина, г. Москва

Шабунин Алексей Васильевич – д.м.н., профессор, главный врач ГKB им. С. П. Боткина, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Setdikova Galia Ravilevna – MD, PhD, pathologist, Botkin Municipal hospital, Moscow, e-mail: dr.setdikova@mail.ru

Karpov Aleksey Andreevich – surgeon, HPB department, Botkin Municipal hospital, Moscow

Paklina Oksana Vladimirovna – MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Pathology, Botkin Municipal hospital, Moscow

Knishinsky Gregory Vladimirovich – pathologist, Botkin Municipal hospital, Moscow

Tavobilov Michael Mikhailovich – MD, PhD, head of the department RMAPS, Botkin Municipal hospital, Moscow

Shabunin Aleksey Vasilievich – MD, PhD, DSc, chief professor of surgery department RMAPS, Botkin Municipal hospital, clinic chief, Moscow

ВВЕДЕНИЕ

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ) является одной из пяти ведущих причин смерти от рака во всем мире. В большинстве случаев протоковый рак ПЖ к моменту его диагностики является нерезектабельным, что обуславливает низкую 5-летнюю выживаемость – менее 5–7% [1]. На момент диагностики ПАК ПЖ у абсолютного большинства больных отмечено местное распространение опухоли (перинеуральная инва-

зия и поражение регионарных лимфатических узлов и др.) и наличие отдаленных метастазов [2]. Даже радикальный характер проведенной операции по данным патологоанатомического исследования при протоковом раке поджелудочной железы не исключает прогрессирования заболевания в ближайшее время [3]. Критерии радикальности хирургического лечения (статус R) включают: – R0 – гистологически радикальная резекция при отсутствии опухолевых комплексов в 1 мм от изучаемого края резекции;

- R1 – при наличии опухолевых комплексов менее 1 мм от изучаемого края резекции;
- R2 – макроскопически позитивный край резекции.

Ключевое значение этого параметра для исхода резекции ПАК стало общепризнанным ещё в начале 1990 г. [4]. Согласно современным протоколам по диссекции протокового рака ПЖ к краям резекции при ПАК ПЖ следует относить:

- хирургический срез железы;
- радиальный перидуктальный край (срез общего желчного протока);
- заднюю поверхность железы;
- медиальную поверхность железы (с обязательным разделением на край верхней брыжеечной вены и артерии – SMA и SMV);
- верхняя поверхность железы.

Отличительной чертой ПАК является распространение опухолевого роста по протокам, лимфатическим путям и периневральным пространствам. Периневральная инвазия (Pn) обусловлена анатомическим расположением железы и впервые описана в работах Drapiewski J. R. с коллегами в 1940 г. [5]. Подробное изучение периневральной инвазии при ПАК ПЖ проведено в 1970 г. в Японии благодаря внедрению агрессивного подхода к хирургическому лечению рака ПЖ, включающего удаление забрюшинной клетчатки [9–11]. Периневральную инвазию при протоковом раке ПЖ необходимо разделять на три подтипа: интрапанкреатическую (intraPn), интрапанкреатическую периневральную внеопухолевую инвазию и экстрапанкреатическую (extraPn). Как правило, интрапанкреатическая периневральная инвазия обнаружена в 90–100% случаев и клинического значения не имеет [9]. В то время как ЭПНИ выявляется в 15–30% случаев и является независимым прогностическим фактором. Согласно японской классификации extraPn разделяют следующим образом [10]: (I) сплетение головки поджелудочной железы; (II) сплетение брюшной полости; (III) сплетение вокруг верхней брыжеечной артерии; (IV) сплетение печечно-двенадцатиперстной связи; (V) аортальное сплетение; и (IV) селезеночное сплетение. Следует отметить, что корреляции между размером опухоли и наличием экстрапанкреатической периневральной инвазии не прослежено. Также существует микроскопическая градация периневральной инвазии при ПАК ПЖ в зависимости от количества пораженных нервных

стволов: Pn0 – нет поражения; Pn1 (не выраженная) – поражение от 1–5 нервных стволов; Pn2 (умеренная) – от 6–10 нервных стволов; и Pn3 (выраженная) – при поражении более 10 нервных стволов [11]. Согласно TNM классификации злокачественных опухолей периневральную инвазию классифицируют на [12]:

- PnX – периневральная инвазия не может быть оценена;
- Pn0 – нет периневральной инвазии;
- Pn1 – есть периневральная инвазия.

Лимфогенное метастазирование является одним из основных путей распространения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Большое количество клинико-морфологических исследований показали, что наличие метастатического поражения лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим признаком при ПАК ПЖ [13–17]. Согласно ВОЗ классификации 2010 г. морфологический статус лимфатических узлов при ПАК ПЖ может быть определен при изучении не менее 10 лимфатических узлов (ЛУ) и включает: pN0 – нет поражения регионарных лимфатических узлов; pN1 – есть позитивные регионарные лимфатические узлы [18]. Однако ряд работ, опубликованных за последнее время, показывают, что не абсолютное число позитивных лимфатических узлов имеет прогностическое значение, а соотношение позитивных ЛУ к общему числу изученных ЛУ ($ЛУ+ / ЛУ_{общ}$) [19–21]. По аналогии, как при раке желудка [22], пищевода [23], ампулярной карциноме [24], молочной железе [25] и меланоме [26]. Считается, что неблаго-

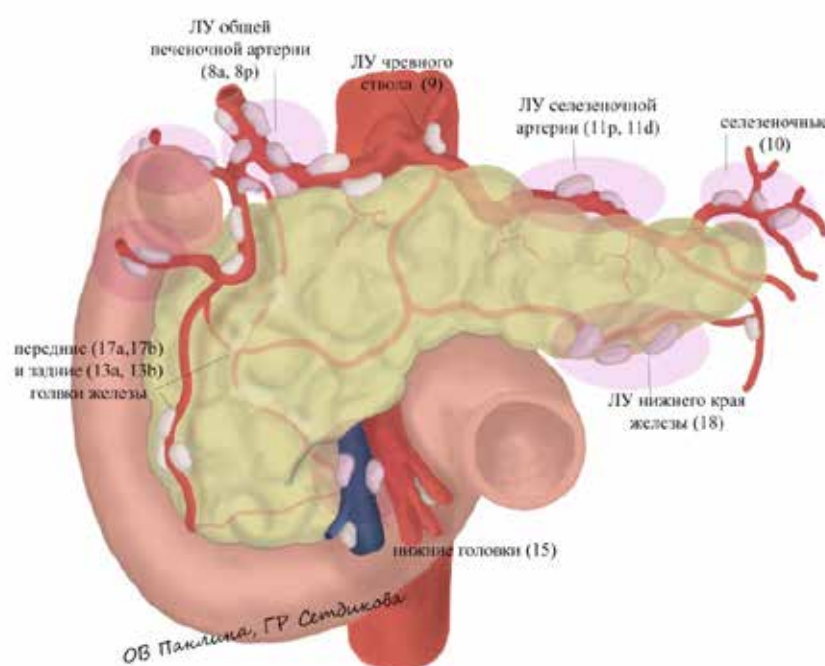


Рис. 1. Группы лимфатических узлов поджелудочной железы

Таблица 1

Группа	Головка	Тело и хвост
Группа I	13a, 13b, 17a, 17b	8a, 8p, 10, 11p, 11d, 18
Группа II	6, 8a, 8p, 12a, 12b, 12p, 14p, 14d	7, 9, 14p, 14d, 15
Группа III	1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11p, 11d, 15, 16a2, 16b1, 18	5, 6, 12a, 12b, 12p, 13a, 13b, 17a, 17b, 16a2, 16b1

Примечание: Метастазы, обнаруженные в группе III лимфатических узлов, расцениваются как дистантные (pM1)

приятный прогноз у больных ПАК ПЖ при соотношении $ЛУ+/ЛУ_{общ} > 0,3$ [27]. Согласно японской классификации группы лимфатических узлов приведены на рис. 1 и в таблице 1 [28].

Согласно нашим исследованиям для ПАК ПЖ характерны три пути распространения [29]:

- прямой (только R1) – позитивные края резекции;
- локорегионарный тип (pN1 и/или extraPn) – поражение регионарных лимфатических узлов и/или наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии;
- смешанный тип (R1 и pN1 и/или extraPn) – сочетание прямого и локорегионарного распространения.

Таким образом, учитывая большой процент периневральной инвазии при протоковом раке поджелудочной железы, а следовательно, и высокую частоту локорегионарного рецидива опухоли у больных, проблема предотвращения быстрого прогрессирования при ПАК ПЖ остается актуальной и требует поиск комбинированных методов лечения. Одним из таких дополнительных методов лечения больных является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) [30]. Данная процедура позволяет прецизионно подвести максимальную дозу облучения к ложу опухоли для элиминирования потенциального риска сохраняющегося опухолевого процесса в ходе симультанного хирургического вмешательства с возможностью защиты окружающих тканей и анатомических структур от лучевого воздействия [31].

Интраоперационная лучевая терапия уже многие годы является дополнительной методикой в комплексном лечении опухолей различной локализации. В 1969 году Yamao впервые опубликовал опыт проведения ИОЛТ при раке головки поджелудочной железы [32]. Но несмотря на это, при ПАК ПЖ выполнено всего 80 процедур ИОЛТ в 21 хирургическом центре Европы, что составило 2,1% [33].

В данном исследовании показана необходимость комбинированного подхода к лечению больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в виде применения радикального хирургического вмешательства, дополненного ИОЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на операционном материале, полученном от 152 больных (100/152 локализация опухоли в головке ПЖ и 52/152 – в теле и хвосте ПЖ) протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, находившихся на лечении в медицинских учреждениях г. Москвы в период с 2005 по 2012 гг. Среди больных ПАК ПЖ преобладали мужчины (1,2:1). Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст мужчин – 62,3 года, средний возраст женщин – 54 года. Панкреатогастродуоденальная резекция выполнялась с лимфодиссекцией в объеме D2, в двух модификациях либо с сохранением пилоруса, либо с выполнением антрум-резекции желудка.

В ходе последующего стандартизированного морфологического исследования особое внимание уделяли поверхностям удаленной поджелудочной железы. Для удобства микроскопического исследования показателей R0, R1 поверхности ткани ПЖ при макроскопическом исследовании маркировали специальными чернилами «Марк Ит» компании «Richard-Allan Scientific™ Mark-It™ Tissue Marking Dyes» согласно рекомендациям [34].

Прогрессию опухоли оценивали через 8–12 недель после завершения химиотерапевтического лечения. Для оценки локорегионарного рецидива ПАК ПЖ у больных использовались клинические, радиологические и биохимические критерии. Клиническими признаками служили: болевой синдром, снижение массы тела, индекса массы тела, дуоденальная непроходимость. В качестве базовой лучевой диагностики рутинно использовалась мульти-спиральная компьютерная томография органов брюшной полости в многофазном режиме. КТ-критерием локорегионарного рецидива служило появление гиповаскулярных образований в проекции ложа удаленной опухоли, признаки перисосудистых гиповаскулярных опухолевых масс. При недостаточности МСКТ-данных использовалась МРТ с внутривенным усилением, а по показаниям ПЭТ/КТ. Лабораторными признаками рецидива опухолевого процесса служила элевация уровня опухолевых маркеров (СА 19–9 и РЭА).

Кроме того, были изучены 34 случая аутопсийного материала больных, перенесших в анамнезе радикальное хирургическое лечение по поводу рака поджелудочной железы. Изучалась только забрюшинная парапанкреатическая клетчатка, что соответствовало ложу удаленного комплекса. При изучении протоколов гистологического исследования первичной опухоли не во всех случаях использован стандартизированный протокол диссекции и органокомплекса при ПАК ПЖ и поэтому достоверно оценить влияние частоты R1 статуса в данной группе на развитие локорегионарного рецидива не представляется возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При макроскопическом исследовании опухолевый узел на разрезе матового белесовато-серого или беловато-желтого цвета, каменистой плотности. Нередко в центре опухоли можно обнаружить очаги распада с формированием полостей различной формы.

Микроскопически в большинстве случаев, 76,9% (117/152), опухоль представлена железистыми структурами неправильной формы, состоящими из опухолевых клеток с различным содержанием муцина, выраженной десмопластической реакцией стромы, как правило, занимающей большой процент площади опухолевой массы (от 50–80%). В 35/152 наряду с железистыми структурами обнаружен анапластический компонент (саркомоподобный), представленный крупными полиморфными или веретенообразными клетками с гиперхромными ядрами, иногда многоядерными, с минимальным стромальным компонентом. Объем анапластического компонента разнился и составил от 5 до 20% общей массы опухоли, но во всех случаях не являлся преобладающим.

В большинстве случаев опухоль распространялась за пределы поджелудочной железы (рис. 2):

- инвазия в стенку двенадцатиперстной кишки – обнаружена в 68% случаев (68/100);
- инвазия в селезенку – обнаружена в 48% случаев (25/52);
- инвазия в перипанкреатические мягкие ткани – в 50% случаев (76/152);
- наличие экстрапанкреатической периневральной инвазии – в 36,8% случаев (56/152).

В 24,3% (37/152) случаев опухоль оставалась в пределах ПЖ – pT 1 и pT 2 стадии. При этом размер опухолевого узла не влиял на наличие или отсутствие распространения опухоли, поскольку и для небольших карцином также характерен распространенный процесс за пределы ПЖ в виде поражения регионарных лимфатических узлов или наличия экстрапанкреатической периневральной инвазии. Поэтому только в 14,5% (22/152) можно утверждать об ограничении опухоли в пределах ПЖ, что соответствует pT 1–2, pN0, extraPn 0, R0 (табл. 2).

Показатель R1 обнаружен в 32,1% случаев (49/152), при этом чаще поражалась медиальная поверхности (SMA) – 17/49, далее в убывающем порядке: задняя поверхность – 17/49 и 1/49 случаев – верхняя и радиальный перидуктальный край. По количеству позитивных краев: один край – 57,1% (28/49), одновременно поражение двух краев – 38,7% (19/49) и трех краев – 4,1% (2/49).

Экстрапанкреатическая периневральная инвазия в большинстве, 31/42 случаев, обнаружена в области верхней брыжеечной артерии (SMA край) при опухоли головки ПЖ. При наличии опухоли в теле/хвосте ПЖ extraPn чаще выявлена в области селезеночного сплетения.

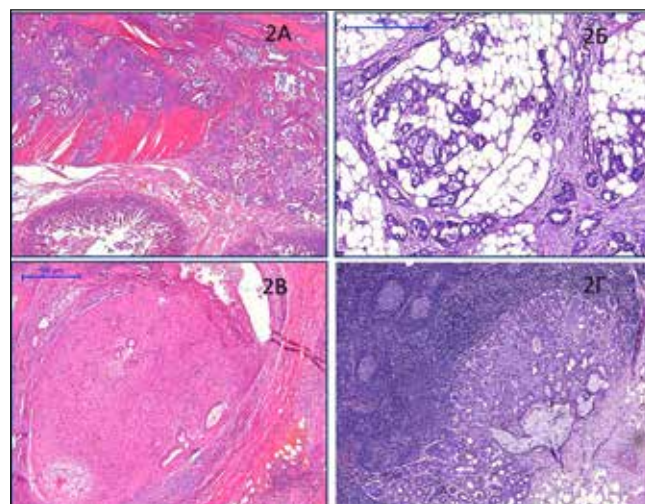


Рис. 2. Микроскопическая характеристика ПАК ПЖ:

Рис. 2А – инвазия в стенку двенадцатиперстной кишки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х200

Рис. 2Б – инвазия в перипанкреатические мягкие ткани. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х200

Рис. 2В – экстрапанкреатическая периневральная инвазия. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х400

Рис. 2Г – метастаз в регионарный лимфатический узел. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.х200

Таблица 2. Распространение протокового рака

Тип распространения (n=152)		pT 1	pT 2	pT 3	pT 4
Нет		7	15	15	0
Прямое (R1)		0	0	14	1
Локорегионарное	pN1	2	12	25	0
	extraPn1	0	2	9	0
	pN1+ extraPn1	0	0	14	0
Смешенное	R1 + pN1	0	0	12	0
	R1+ extraPn1	0	0	4	2
	R1+ pN1+ extraPn1	0	0	18	2

По нашим данным extraPn можно рассматривать как независимый прогностический фактор. Выявлена обратная корреляционная зависимость между продолжительностью жизни больных после проведенного оперативного лечения и наличием ЭПНИ ($r = -0,52$ $p = 0,0002$). Так, спустя 6 месяцев после хирургического лечения, КДВ равнялась 0,85 без и с наличием ЭПНИ. А в дальнейшем данные разнились и, спустя 12 месяцев после оперативного лечения, КДВ составила 0,58 и 0,38 без и с наличием ЭПНИ, соответственно. Нами выявлена статистически значимая связь между ЭПНИ и наличием гематогенных метастазов ($r = 0,71$ $p = 0,0002$), а также стадией заболевания

Таблица 3. Морфологические показатели прогрессии опухоли при аутопсийном исследовании

Группа 1 (n=34)	
Локальная прогрессия	Да 29/34
Дистантная прогрессия (МКБ)	Печень 17/34 (HEP (C22)) Легкие 12/34 (PUL (C34)) Перитонеум 15/34 (PER (C48.1, 2))

Таблица 4. Обобщающие данные протокового рака ПЖ

Признак	Операционный материал n=152	Аутопсийный материал n=34 первоначальные данные
Локализация		
Головка	100	20
Тело/хвост	52	14
Пол		
М: Ж	1,2:1	1,5:1
Возраст (лет)		
Средний	40–80 54	54–81 61,5
pT 1	9	-
pT 2	29	6
pT 3	109	28
pT 4	5	-
Pn		
intraPn	112	Данных нет
extraPn	56	29/34
G1	2	
G2	71	
G3	17	Данных нет
+AK	35	
R0	103	
R1	49	Данных нет
pN1	95	21
Адъювантная химиотерапия		
Нет	56	23
Монотерапия (ГЦБ)	54	9
Комбинированная	42	2

Примечание: М – мужчины, Ж – женщины, Pn – перинеуральная инвазия, intraPn – интрапанкреатическая перинеуральная инвазия, АК – анапластический компонент, extraPn – экстрапанкреатическая перинеуральная инвазия, pN1 – позитивные лимфатические узлы. ГЦБ – гемцитабин

($r=0,30$ $p=0,01$). Мы не выявили статистически значимой корреляционной связи между статусом R1 (позитивный край резекции) и наличием ЭПНИ ($p>0,05$).

Метастазы в региональных лимфатических узлах обнаружили в 62,5% (95/152) случаев ПАК ПЖ. Выявлена статистически значимая корреляция между поражением лимфатических узлов и extraPn ($r=0,36$ $p=0,002$) в отличие от случаев с intraPn, что объясняется прогрессированием заболевания и синхронизацией путей метастазирования.

При исследовании аутопсийного материала основные морфологические параметры динамики опухоли включают локорегиональную прогрессию и/или дистантную прогрессию (табл. 4). Локорегиональный рецидив обнаружен в 85% случаев (29/34), проявляющийся наличием экстарпанкреатической перинеуральной инвазии в ложе удаленной опухоли. Не обнаружено статистически значимой корреляционной зависимости между наличием локорегионального рецидива и статусом R1 ($p>0,05$), что связано с отсутствием стандартизированного морфологического исследования первичной опухоли. Очевидно, что проведенное хирургическое лечение в объеме ПДР/ГПДР не влияет на частоту локорегионального рецидива, а скорее является временной его характеристикой. Кроме того, ни в одном случае аутопсийного материала не обнаружены метастазы в лимфатические узлы III порядка. Дистантная прогрессия обнаружена в 71% (24/34) случаев. Выявлена субпопуляция больных – 10/24 случаев, у которых выявлена только локорегиональная прогрессия, без наличия дистантной прогрессии. Среднее время от оперативного лечения до локорегионального рецидива без extraPn – 14 месяцев, с наличием extraPn – 9 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных и актуальных междисциплинарных задач является увеличение процента как безрецидивной, так и общей выживаемости при протоковом раке поджелудочной железы. Согласно данному исследованию, локорегиональный рецидив у больных непосредственно связан с наличием именно экстраперинеуральной инвазии. Кроме того, выявленная субпопуляция больных без дистантной прогрессии, а только с наличием локорегионального распространения, диктует необходимость применения комбинированного подхода лечения протокового рака поджелудочной железы.

Лимфогенное метастазирование также является одним из основных путей распространения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Обнаружена зависимость между поражением регионарных лимфатических узлов и продолжительностью жизни больных ($r=-0,24$, $p=0,04$). Медиана выживаемости больных без поражения РЛУ составила 16 месяцев, в отличие от 11 месяцев у пациентов с наличием метастазов. Наши данные совпадают с данными литературы [35]. Однако при исследовании аутопсийного материала у пациентов отсутствовало поражение лимфатических узлов III группы. Это можно объяснить теорией лимфогенного метастазирования, описанной А. А. Лойтом и А. В. Гуляевым. Согласно данной теории каждый коллектор лимфатических

узлов является иммунологически отличным от всех остальных, в том числе и рядом расположенных, т.е. каждый коллектор отличается характерными антителами, которые продуцируются в лимфатических узлах. Другими словами, когда злокачественная опухоль развивается из определенного эпителия, во всех лимфатических узлах расположения антитела данной зоны этого типа отсутствуют, поэтому они все будут поражены метастазами [36], что также является немаловажным для поиска новых комбинированных методов лечения больных, в частности, протоковым раком поджелудочной железы.

Поэтому мы считаем, что для достижения максимального эффекта от проведенного хирургического лечения и увеличения продолжительности жизни больных с протоковым раком поджелудочной железы необходим комбинированный подход к лечению с обязательным использованием ИОЛТ. С целью предупреждения возможных осложнений как неоадьювантной, так и адьювантной лучевой терапии был предложен метод интраоперационной лучевой терапии [30]. ИОЛТ подразумевает под собой подведение однократной высокой дозы облучения (обычно не превышающей 20 Гр) под визуальным контролем в ходе хирургического вмешательства с целью предотвращения лучевого повреждения находящихся в зоне облучения органов (рис. 3) [37].



Рис. 3. ИОЛТ в течение ПДР

ИОЛТ осуществляется при помощи электронов или высокодозной брахитерапии, рентгеновских лучей и дается в однократной дозе или в комбинации с адьювантной ХРТ. Несколько исследований [38] показали возможность применения ИОЛТ как в комбинированном, так и в комплексном лечении ПАК поджелудочной железы с хорошими результатами по таким показателям, как снижение частоты локорегионарного рецидива и улучшение показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. American Cancer Society website. <http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-key-statistics>. Updated June 11, 2014. Accessed September 3, 2014.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T. et al. Cancer statistics, 2008. //CA Cancer J. Clin, 2008.— Vol. 58.— P. 71–96.
3. Лядов В. К., Маттиас-Лер Й., Оке Андрен-Сандберг. Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы.— М.: ИД Медпрактика-Мб, 2010.
Lyadov V. K., Mattias-Lyor J., Andren-Sandberg A. Prognosticheskie faktory pri rezektabel'nom rake podzheludochnoj zhelezy [Prognostic factors for resectable pancreatic cancer]. Moscow: Medpraktika-M, 2010. 147 p.
4. Esposito I., Kleeff J., Bergmann F., Reiser C., Herpel E., Friess H. et al. / Most pancreatic cancer resections are R1 resections. /Annals of Surgical Oncology.— 2009.— Vol. 15(6).— P. 1651–1660.
5. Andea A., Sarkar F., Adsay V. N. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. Mod Pathol. 2003; 16:996–1006.
6. Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edn. New York: Wiley & Liss; 2010.
7. Matsuda M., Nimura Y. / Perineural invasion of pancreas head carcinoma// Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1983 Aug; 84(8):719–28.

8. Nagakawa T., Kurachi M., Konishi K., Miyazaki I. / Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma.// Jpn J Surg. 1982; 12(3):229–33.
9. Nagakawa T.1, Mori K., Nakano T., Kadoya M., Kobayashi H., Akiyama T. et al./ Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract.// Br J Surg. 1993 May; 80(5):619–21.
10. Nakao A., Harada A., Nonami T., et al. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas*. 1996; 12:357–61. doi: 10.1097/00006676-199605000-00006.
11. Qing Lin, Langping Tan, Yu Zhou, Quanbo Zhou, and Rufu Chen /Radical nerve dissection for the carcinoma of head of pancreas: report of 30 cases// Chin J Cancer Res. 2016 Aug; 28(4): 429–434. doi: 10.21147/j.issn.1000–9604.2016.04.06.
12. TNM: Классификация злокачественных опухолей. / Под ред. Л.Х. Собинина и др.; пер. с англ. и науч. ред. А.И. Щёголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова.– М.: Логосфера, 2011.– 276 с.– Перевод изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed.

L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition in translate from A. I. Schegolev et al. Moscow: Logosfera, 2011. 276 p.
13. Pawlik T. M., Gleisner A. L., Cameron J. L., Winter J. M., Assumpcao L., Lillemoe K. D., et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007; 141:610–618.
14. Dusch N., Weiss C., Ströbel P., Kienle P., Post S., Niedergethmann M./ Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience.// J Gastrointest Surg. 2014; 18:674–681.
15. Slidell M.B., Chang D.C., Cameron J.L., Wolfgang C., Herman J.M., Schulick R.D., et.al./ Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis.// Ann Surg Oncol. 2008; 15:165–174.
16. Valsangkar N. P., Bush D. M., Michaelson J. S., Ferrone C. R., Wargo J. A., Lillemoe K. D. et al./ N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma.// J Gastrointest Surg. 2013; 17:257–266.
17. Lewis R., Drebin J. A., Callery M. P., Fraker D., Kent T. S., Gates J. et al. / A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma.// HPB (Oxford) 2013; 15:49–60.
18. Bosman F. T.//WHO Classification of tumors of the digestive system// Lyon,2010.
19. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. /The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas*.// 2006 Oct;33(3):240–5.
20. House M. G., Gönen M., Jarnagin W. R., D'Angelica M., DeMatteo R. P., Fong Y., et al. /Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. //Journal of Gastrointestinal Surgery. 2007 Nov; 11(11):1549–55.
21. Pawlik T. M., Gleisner A. L., Cameron J. L., Winter J. M., Assumpcao L., Lillemoe K. D., et al./ Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.// Surgery. 2007 May; 141(5):610–8.
22. Lee S. Y., Hwang I., Park Y. S., Gardner J., Ro J. Y./ Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes?// International journal of oncology. 2010 Jun; 36(6):1461–7.
23. Mariette C., Piessen G., Briez N., Triboulet J. P./ The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent.// Annals of surgery. 2008 Feb; 247(2):365–71.
24. Lee J. H., Lee K. G., Ha T. K., Jun Y. J., Paik S. S., Park H. K., et al. /Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma. //The American Surgeon. 2011 Mar; 77(3):322–9.
25. Peparini N., Chirletti P. /Lymph node ratio, number of excised nodes and sentinel-node concepts in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*.// 2011 Apr; 126(3):829–33.
26. Spillane A. J., Cheung B. L. H., Winstanley J., Thompson J. F./ Lymph node ratio provides prognostic information in addition to American joint committee on cancer N stage in patients with melanoma, even if quality of surgery is standardized.// Annals of surgery. 2011 Jan; 253(1):109–15.
27. Akerberg D. I., Ansari D. I., Andersson R./Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas // World J. Gastroenterol. 2016 Jul 28; 22(28):6424–33. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6424.

28. Kanehara and Co, Ltd, Tokio /Classification of pancreatic carcinoma// 3rd edition, 2011 P. 58.
29. Паклина О. В., Кармазановский Г. Г., Сетдикова Г. Р. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы. – М.: Видар-М, 2013–181 с.

Paklina O. V., Karmazanovsky G. G., Setdikova G. R. Patomorfologicheskaya i lucheovaya diagnostika chirurgicheskikh zabolevaniy podzheludochnoj zhelezy [Patomorphological and radiological diagnostics of surgical diseases of pancreas]. Moscow: Vidar-M, 2013. 181 p.
30. Calvo F. I., Sole C., Herranz R., Lopez-Bote M., Pascau J., Santos A., Muñoz-Calero A., Ferrer C., Garcia-Sabrido J. / Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. // *Ecantermedicalscience*. 2013 Aug 15; 7:339. doi: 10.3332/ecancer.2013.339.
31. Abe M. I., Nishimura Y., Shibamoto Y. / Intraoperative radiation therapy for gastric cancer// *World J Surg*. 1995 Jul-Aug; 19(4):544–7.
32. Abe M., Yamano K., Imura T., Matsuda S. / Intraoperative radiotherapy of abdominal tumors. 1. Intraoperative irradiation of carcinoma of the pancreas head and biliary system // *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1969 Apr; 29(1):75–85.
33. Krengli M. I., Calvo F. A., Sedlmayer F., Sole C. V., Fastner G., Alessandro M. et al. /Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of the ISORT-Europe database.// *Strahlenther Onkol*. 2013 Sep; 189(9):729–37. doi: 10.1007/s00066-013-0395-1.
34. Паклина О. В., Сетдикова Г. Р. /Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы/ *Клиническая и экспериментальная морфология* 2014 № 1(9) С. 42–50.

Paklina O. V., Setdikova G. R. Metodologiya issledovaniya operacionnogo materiala pri protokovom rake podzheludochnoj zhelezy [Operational research methodology material in pancreatic cancer]. Moscow: Klinicheskaya i experimentalnaya morfologiya, 2014. – Vol.1–9. – p. 42–50.
35. Wenger F. A., Peter F., Zieren J. et al. Prognosis factors in carcinoma of the head of the pancreas. *Dig Surg* 2000. – Vol.17. – P. 29–35.
36. Лойт А. А., Гуляев А. В. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации// 2005, Санкт-Петербург ЭЛБИ-СПб, – 88 с.

Loyt A. A., Guljaev A. V. Teorija limfogenogo metastazirovaniya raka i proliferacii [The theory of cancer lymphogenic metastasis and proliferation]. SPb: ELBI-SPb, 2015.
37. Jingu K. I., Tanabe T., Nemoto K., Ariga H., Umezawa R., Ogawa Y. et al. / Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 15;83(4): e507–11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.024.
38. Yamaguchi K. I., Nakamura K., Kobayashi K., Nakano K., Konomi H., Mizumoto K., Tanaka M. / ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul-Aug; 52(64):1244–9.
39. Nishimura Y. I., Hosotani R., Shibamoto Y., Kokubo M., Kanamori S., Sasai K., Hiraoka M. et al. /External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1;39(1):39–49.

ТИТОВ К. С., ЧИКИЛЕВА И. О., КИСЕЛЕВСКИЙ М. В., КАЗАКОВ А. М.
TITOV K. S., CHIKILEVA I. O., KISELEVSKIY M. V., KAZAKOV A. M.

Лимфоидная инфильтрация как предиктор эффективности иммунотерапии меланомы

Lymphoid infiltration as a predictor of successful immunotherapy with melanoma

Цитирование: Titov K. S., Chikileva I. O., Kiselevskiy M. V., Kazakov A. M. Lymphoid infiltration as a predictor of successful immunotherapy with melanoma. *Malignant Tumours* 2017; 1: 61–66

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–61–66

Резюме

Меланома кожи составляет 1–4% от всех онкологических заболеваний. Среди всех злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место, на ее долю приходится около 4% от всех форм онкологических заболеваний кожи, однако 80% смертей в данной группе обусловлено именно меланомой. В 2014 году в России стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи составил 1,51 на 100 000 населения. Заболеваемость меланомой кожи в РФ и многих странах мира неуклонно растет. По абсолютному приросту заболеваемости среди всех злокачественных опухолей меланома кожи занимает 2 место после рака легкого.

Увеличение числа случаев заболеваемости меланомой диктует необходимость углубленного изучения биологии данной опухоли и ее взаимодействия с системой иммунобиологического надзора. Учитывая иммуногенность меланомы, важное значение имеет характер и степень иммунного ответа на опухоль. Поэтому одним из важных прогностических факторов течения меланомы является степень выраженности и субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации опухоли, которая также имеет значение для подбора индивидуализированного лечения современными иммунотерапевтическими препаратами, в частности ипилимумабом, биомедициной для которого является супрессорный рецептор Т-лимфоцитов CTLA-4.

Abstract

Cutaneous melanoma is 1–4% of all cancers. Among all malignant skin tumors, melanoma has a special place, it accounts for about 4% of all forms of skin cancer, but 80% of deaths in the group of malignant tumors of the skin caused by melanoma. In 2014 in Russian Federation, the standardized death rate from melanoma of the skin was 1.51 per 100 000 population. The incidence of melanoma has been steadily growing in Russian Federation and many other countries. In absolute increase the incidence of all malignant tumors, skin melanoma is ranked 2nd after lung cancer. Increased incidence of melanoma necessitates in-depth study of the biology of this tumor and its interaction with the immunobiological control system. Considering the immunogenicity of melanoma, the importance of the nature of the immune response to growing tumor. Therefore, one of the most important prognostic factor of the disease in these patients is the severity and subpopulations of lymphoid infiltration of the tumor, which is also important for the selection of personalized treatments with modern immunotherapeutic drugs, such as ipilimumab, which is the biological target for T cell suppressor receptor CTLA- 4.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

меланома, иммунотерапия, ипилимумаб, лимфоидная инфильтрация

KEY WORDS

melanoma, immunotherapy, ipilimumab, lymphoid infiltration

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Чикилева Ирина Олеговна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: irinatchikileva@mail.ru

Киселевский Михаил Валентинович – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ Экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: kisele@inbox.ru

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

CONTACT INFORMATION

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

Chikileva Irina Olegovna – MD, RhD, researcher of laboratory of cellular immunity N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, e-mail: irinatchikileva@mail.ru

Kiselevskiy Mikhail Valentinovich – MD, RhD, DSc, professor, head of the laboratory of cellular immunity N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow, e-mail: kisele@inbox.ru

Kazakov Aleksey Michaylovich – student of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: kazakovrgmu@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Меланому традиционно относят к иммуночувствительным злокачественным новообразованиям, поскольку у ряда больных с меланомой кожи наблюдается выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли, с которой связывают частичную регрессию опухоли (до 30% случаев при поверхностно-распространяющихся меланомах кожи) и полную регрессию (в 1–2% данной формы меланомы) [1, 2].

Лимфоидная инфильтрация опухоли – это заселение опухоли иммунокомпетентными клетками, в частности Т-лимфоцитами со специфической противоопухолевой активностью и другими видами лимфоцитов, например натуральными киллерами (НК) или TIL-клетками (tumor infiltrating lymphocytes – лимфоциты, инфильтрирующие опухоль), которые способны вызывать лизис опухолевых клеток [3]. Инфильтрация опухолевой ткани лимфоцитами является одним из благоприятных прогностических факторов, коррелирующим с выживаемостью пациентов с меланомой кожи [4].

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ**

Прогностическое значение лимфоидной инфильтрации меланомы было показано в ряде клинических исследований. Наиболее представительным было исследование, проведенное на базе консорциума Genes, Environment and Melanoma (GEM), включавшее 2845 пациентов с первичной меланомой кожи, которые были разделены по степени выраженности лимфоидной инфильтрации опухолевой ткани на три группы:

1) с отсутствием лимфоидной инфильтрации, 2) с умеренной и 3) с выраженной степенью инфильтрации. Исследование показало, что группы пациентов с умеренной и выраженной лимфоидной инфильтрацией ассоциировались с более низкой стадией меланомы по American Joint Committee on Cancer (AJCC) по сравнению с группой пациентов с отсутствием лимфоидной инфильтрации. Смертность от меланомы была ниже на 30% и 50% у пациентов с умеренной и выраженной лимфоидной инфильтрацией соответственно, по сравнению с пациентами без признаков лимфоидной инфильтрации [5]. В другом исследова-

нии, в которое были включены 250 пациентов в возрасте до 65 лет с диагнозом первичная меланома кожи, было подтверждено прогностически благоприятное значение лимфоидной инфильтрации меланомы. Пациенты также были поделены на 3 группы: с выраженной лимфоидной инфильтрацией – 66 пациентов (31%), невыраженной – 26 (17%) и отсутствием лимфоидной инфильтрации – 111 (52%). Многофакторный анализ показал, что онкологические больные с отсутствием или умеренной лимфоидной инфильтрацией имели более низкую 5-летнюю выживаемость без признаков заболевания (76%) и меланомо-специфичную выживаемость (82%) по сравнению с пациентами с выраженной инфильтрацией (91% и 95% соответственно) [6]. На основании этих и аналогичных данных в статье, вышедшей под эгидой Американской ассоциации клинической онкологии, лимфоидную инфильтрацию определили как «независимый предиктор выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи» [7].

СПОНТАННАЯ РЕГРЕССИЯ МЕЛАНОМЫ

Феномен полной спонтанной регрессии при злокачественных опухолях человека встречается достаточно редко, примерно 1 случай на 140.000 онкологических пациентов [8]. Спонтанную регрессию связывают с эффекторными клетками противоопухолевого иммунитета, которые, по недостаточно изученным на данный момент причинам, только в очень редких случаях могут привести к полной регрессии злокачественного образования. Данный процесс обусловлен инфильтрацией опухоли иммунокомпетентными клетками, что подтверждается клиническими исследованиями, обнаружившими выраженную лимфоидную инфильтрацию у больных со спонтанной регрессией меланомы [9, 10, 11].

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГРЕССИЮ МЕЛАНОМЫ

Несмотря на тот факт, что лимфоидная инфильтрация опухолевой ткани является благоприятным признаком и коррелирует с продолжительностью жизни пациентов с меланомой кожи, не во всех случаях рассматриваемый феномен сопровождается благоприятным течением заболевания. Это объясняется тем, что клеточный состав лимфоидного инфильтрата не однороден у различных пациентов с меланомой и его характеристики даже могут иметь органную зависимость [12]. Важнейшее значение неоднородности лимфоидного инфильтрата заключается в различном соотношении представленных в нем клеточных элементов CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, НК, CD4+

CD25+ FOXP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (Т-рег.) и клеток воспаления (нейтрофилы и макрофаги). Если CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты и НК клетки обладают противоопухолевой активностью, то Т-рег. могут ингибировать киллерные свойства клеток-эффекторов [13]. Т-рег. экспрессируют FOXP3 – транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток, продукцию цитокинов и других медиаторов, участвующих в подавлении иммунного ответа [16, 17]. Наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток, стимулирующих неопластический рост, может индуцировать опухолевый рост и является прогностически неблагоприятным фактором. В частности, показано, что значительное количество опухоли-инфильтрирующих макрофагов является маркером неблагоприятного течения меланомы и способствует повышению ее инвазивности и агрессивности течения [14]. То есть, большое количество клеток воспаления в инфильтрате опухоли, в отличие от супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов, которые традиционно считаются неблагоприятным фактором, может не только тормозить, но и стимулировать опухолевую прогрессию [15].

CTLA-4-РЕЦЕПТОР

Существенную роль в процессе ингибирования иммунного ответа у больных с меланомой может играть CTLA-4 – рецептор, присутствующий у активированных Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-рег. В настоящее время CTLA-4 рассматривается как один из важнейших супрессорных регуляторов иммунных реакций. Поэтому, с целью ингибирования рецептора CTLA-4, был создан иммунотерапевтический препарат ипилимумаб, который представляет собой гуманизированные моноклональные комбинированные антитела (IgG1) к данному рецептору. Предполагалось, что антитела к CTLA-4, препятствуя взаимодействию рецептора с молекулами B7 антигенпрезентирующих клеток, будут способствовать формированию иммунных по отношению к опухоли клонов цитотоксических Т-лимфоцитов [19, 20]. В настоящее время эта концепция получила широкое распространение. Согласно устоявшимся представлениям через 48–72 часов после активации Т-лимфоцита CTLA-4 перемещается из цитоплазмы на мембрану и связывается с молекулами костимуляции B7 (CD80, CD86) на поверхности антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток и макрофагов) с более высоким сродством, чем активационный корецептор CD28 Т-клеток, подавляя активацию лимфоцитов. В результате этого процесса Т-лимфоциты прекращают активную пролиферацию и могут стать клетками памяти [18]. Однако данная парадигма конкуренции

между активаторным корецептором CD28 и ингибиторным рецептором CTLA-4 сталкивается с рядом необъяснимых фактов. Хотя в опытах *in vitro* было показано, что CTLA-4 взаимодействует с молекулами костимуляции B7 (CD80 и CD86) антигенпрезентирующих клеток с большей аффинностью, чем костимулятор Т-клеточного рецептора CD28 [25]. Однако *in vivo* картина оказалась много сложнее, так как рецептор CTLA-4 не рекрутируется в иммунные синапсы, сформированные с участием молекул CD86, в отличие от костимулирующего рецептора CD28, входящего во взаимодействие как с CD80, так и CD86 [26]. Кроме того, на экспериментальных животных было продемонстрировано, что молекулы CTLA-4 на эффекторных Т-клетках не имеют определяющего значения в развитии аутоиммунных реакций [27]. Более того, свои ингибиторные функции CTLA-4 может осуществлять при отсутствии лигандов молекул B7, за которые он должен конкурировать с CD28, согласно существующей парадигме [28].

Внедрение в клиническую практику ипилимумаба – один из редких случаев, когда биологические молекулы используются в терапевтических целях до полного понимания их функциональных характеристик. Как показывают современные исследования механизм действия ингибиторов CTLA-4 значительно многообразнее и не сводится к процессу антигенной презентации. Так, например, исследования на трансгенных мышах с нокаутированным геном CTLA-4 показали, что животные, у которых отсутствовал CTLA-4-рецептор, погибали на 2–3-й неделе жизни от аутоиммунных реакций, выражающихся в массивной инфильтрации тканей лимфоцитами и фатальным разрушением тканей паренхиматозных органов [29, 30]. Развитие аутоагрессии было связано преимущественно с CD4+ Т-клетками, удаление которых предотвращало развитие заболевания [31]. Удивительно, но CD8+ цитотоксические лимфоциты не участвовали в разрушении тканей у CTLA-4-негативных мышей. Роль супрессорных Foxp3+ Т-рег. в механизме действия ингибиторов CTLA-4 также еще не до конца ясна, но представляется очень важной. В частности, было показано, что блокирование гена CTLA-4 только в супрессорных FOXP3+ Т-рег. у мышей также вело к развитию аутоиммунных заболеваний, хотя гибель наступала в более поздние сроки (7–8 неделя жизни), чем у животных с полным отсутствием этого гена [31]. С другой стороны, введение Т-рег. с функциональным CTLA-4 предотвращало развитие фатального лимфопролиферативного заболевания у мышей, дефицитных по CTLA-4 [32].

Другое удивительное свойство CTLA-4-рецептора – его преимущественная внутриклеточная локализация [33]. Во время образования контакта между Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой происходит четко направленная транспортировка рецептора в иммунологический синапс.

При разработке терапии, эксплуатирующей свойства данного рецептора, очевидно, следует учитывать его биологические свойства. Во-первых, это уже упомянутая цитоплазматическая локализация, то есть ингибиторные антитела способны взаимодействовать лишь с той ничтожной долей молекул CTLA-4, которые в данный момент вышли на поверхность. Кроме того, есть четкие данные о том, что программирующее воздействие на данный рецептор возможно лишь в течение очень кратковременного периода формирования иммунного ответа в лимфатических узлах. Блокирование CTLA-4 может предотвратить развитие толерантности к определенному антигену, но, если толерантность уже развилась, его функционирование не существенно для ее поддержания [34]. Возможно, именно эти факторы определяют сравнительно невысокую эффективность противоопухолевой терапии антителами к CTLA-4 (ипилимумаб). Клинический ответ (OR) при лечении метастатической меланомы препаратом ипилимумаб по данным Hodi FS составил 10,9% [35], а 5-летняя выживаемость при лечении ипилимумабом в 3 раза превышает эффективность стандартного лечения, достигает только 18,2%. Поэтому понимание особенностей механизма действия ингибиторов может иметь важное значение для отбора пациентов и повышение эффективности лечения меланомы.

Поскольку мишень ипилимумаба – CTLA-4, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, становится очевидно, что эффект данного препарата напрямую зависит от активности иммунного ответа пациента, которая в свою очередь в достаточной степени коррелирует с выраженностью лимфоидной инфильтрации опухоли. Это предположение подтверждают клинические данные, свидетельствующие о более высокой эффективности ипилимумаба у пациентов с выраженной лимфоидной инфильтрацией опухоли [21]. Одним из перспективных путей повышения эффективности ипилимумаба является комбинация этого препарата с интерлейкином-2 (ИЛ-2). Подобная комбинация обосновывается экспериментальными данными о повышении уровня экспрессии CTLA-4 на активированных ИЛ-2 лимфоцитах. Эти данные подтверждаются клиническими результатами, показавшими, что 1-летняя выживаемость при монотерапии ипилимумабом составила 46%, тогда как при использовании ипилимумаба после курса интерлейкина-2 она достигала 77%. При этом важно отметить, что ИЛ-2-терапия должна предшествовать ипилимумабу. По данным другого исследования, общая выживаемость у пациентов, получавших ИЛ-2 в сочетании с ипилимумабом, повысилась на 17% по сравнению с монотерапией ипилимумабом. Данный эффект достигается путем применения высоких доз ИЛ-2 (600,000 МЕ/кг) двумя

курсами до применения ипилимумаба [22, 23]. Помимо увеличения продолжительности жизни, предшествующие курсы ИЛ-2 также повышают уровень полного (CR) и объективного клинического ответа (OR) на терапию ипилимумабом. По данным недавних исследований, за счет применения ИЛ-2 уровень полного ответа может быть повышен на 17%, а частичного – на 12%, по сравнению с монотерапией ипилимумабом [24]. Очевидно, что помимо ИЛ-2 существуют и другие способы повысить уровень ответа на иммунотерапию anti-CTLA-4, которые еще предстоит обосновать и провести клинические испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие, степень выраженности, клеточный состав лимфоидной инфильтрации могут играть важнейшую роль как в определении прогноза опухолевого процесса при меланоме, так и в принятии решения о назначении препаратов иммунотерапевтического ряда: интерлейкина-2 и ипилимумаба. Улучшение прогноза при последовательном использовании интерлейкина-2 и ипилимумаба делает актуальными дальнейшие исследования по изучению их взаимодействия. Изучение данной проблемы позволит выработать четкие инструкции и показания к назначению ипилимумаба пациентам с меланомой.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Титов К. С., Михеева О. Ю., Казаков А. М., Егорова А. В. Роль хирургии в лечении отдаленных метастазов меланомы. Злокачественные опухоли. – 2016. – № 3. – С. 25–31.
Titov K. S., Mikheeva O. Y., Kazakov A. M., Egorova A. V. The role of surgery in the treatment of distant metastases of skin melanoma. – Malignant Tumours – 2016; 3: 25–31.
2. Daniela Planska, Monika Burocziowa, Jan Strnadel, Vratislav Horak. Immunohistochemical Analysis of Collagen IV and Laminin Expression in Spontaneous Melanoma Regression in the Melanoma-Bearing Libechev Minipig. Acta Histochem Cytochem. 2015 Feb 28; 48(1): 15–26.
3. Richard Wu, Marie-Andree Forget, Jessica Chacon, Chantale Bernatchez, etc. Adoptive T-cell Therapy Using Autologous Tumor-infiltrating Lymphocytes for Metastatic Melanoma: Current Status and Future. Cancer J. 2012 Mar; 18(2): 160–175.
4. Burton A. L., Roach B. A., Mays M. P., etc. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. Am Surg 2011 Feb 77:188–192.
5. Nancy E., Thomas, Klaus J. Busam, etc. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade in Primary Melanomas Is Independently Associated With Melanoma-Specific Survival in the Population-Based Genes, Environment and Melanoma Study. J Clin Oncol. 2013 Nov 20; 31(33):4252–9.
6. Grotz T. E., Vaince F., Hieken T. J. Tumor-infiltrating lymphocyte response in cutaneous melanoma in the elderly predicts clinical outcomes. Melanoma Res. 2013 Apr; 23(2):132–7.
7. Farhad Azimi, Richard A. Scolyer, Pavlina Rumcheva, etc. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade Is an Independent Predictor of Sentinel Lymph Node Status and Survival in Patients With Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol. 2012 Jul 20; 30(21):2678–83.
8. Chang W. Y. Complete spontaneous regression of cancer: four case reports, review of literature, and discussion of possible mechanisms involved. Hawaii Med J. 2000; 59: 379–387.
9. Dirk M., Elston M. D. Mechanisms of Regression. Clin Med Res. 2004 May; 2(2): 85–88.
10. Nayeon Choi, Jae Keun Cho, Chung-Hwan Baek, etc. Spontaneous regression of metastatic cancer cells in the lymph node: a case report. BMC Res Notes. 2014 May 13; 7: 293.
11. Martin C. Mihm Jr and James J. Mulé. Reflections on the Histopathology of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma and the Host Immune Response. Cancer Immunol Res August 2015, 3; 827.
12. Matzinger P., Kamala T. Tissue-based class control: the other side of tolerance. Nat Rev Immunol. 2011 Mar; 11 (3):221–30.
13. Zheleznikova G. F. Regulatory t cells in immune response to infection. Journal Infectology. 2011; 3(1):6–13.
14. Bonnelykke-Behrndtz M. L., Steiniche T., Damsgaard T. E., etc. MelanA-negative spindle-cell associated melanoma, a distinct inflammatory phenotype correlated with dense infiltration of CD163 macrophages and loss of E-cadherin. Melanoma Res. 2015 Apr; 25(2):113–8.
15. Lund A. W., Medler T. R., Leachman S. A., Coussens L. M. Lymphatic Vessels, Inflammation, and Immunity in Skin Cancer. Cancer Discov. 2016 Jan; 6(1):22–35.

16. Hadrup S., Donia M., Thor Straten P. Effector CD4 and CD8 T Cells and Their Role in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron.* 2013 Aug; 6(2):123–33.
17. Kähler K. C., Hassel J. C., Heinzerling L. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Jul; 14:662–81.
18. Gabriel E. M., Lattime E. C. Anti-CTL-associated antigen 4: are regulatory T cells a target? *Clin Cancer Res.* 2007 Feb 1; 13(3):785–8.
19. Hoos A., Ibrahim R., Korman A., Abdallah K., Berman D., etc. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol.* 2010 Oct; 37(5):533–46.
20. Maio M., Grob J. J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., etc. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 1; 33(10):1191–6.
21. Tao Wang, Rajasekharan Somasundaram, Meenhard Herlyn. Combination Therapy of Immunocytokines with Ipilimumab: A Cure for Melanoma? *J Invest Dermatol.* 2013 Mar; 133(3):595–6.
22. Sapna Pradyuman Patel, Denai Milton, Mohammed M. Milhem, Lawrence E. Flaherty, etc. Sequential administration of high-dose interleukin-2 and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2016 ASCO Annual Meeting (June 3–7, 2016).– 2016 American Society of Clinical Oncology.
23. Howard Kaufman, Jiafeng Wang, Brendan D. Curti, Joseph Clark, Marc S. Ernstoff, etc. A Phase II multicenter trial to evaluate combination ipilimumab and high-dose IL-2 in patients with unresectable stage III and IV melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 – June 2, 2015). 2015 American Society of Clinical Oncology.
24. Peter A. Prieto, James C. Yang, Richard M. Sherry, etc. CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Long-Term Follow-up of 177 Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 1; 18(7):2039–47.
25. Van der Merwe P. A., Bodian D. L., Daenke S., Linsley P., Davis S. J. CD80 (B7–1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *J Exp Med* (1997) 185:393–403.
26. Pentcheva-Hoang T., Egen J. G., Wojnoonski K., Allison J. P. B7–1 and B7–2 selectively recruit CTLA-4 and CD28 to the immunological synapse. *Immunity.* 2004 Sep; 21(3):401–13.
27. Read S., Greenwald R., Izcue A., Robinson N., Mandelbrot D., Francisco L. et al. Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo. *J Immunol.* 2006 Oct 1; 177(7):4376–83.
28. Shunsuke Chikuma, Abul K. Abbas and Jeffrey A. Bluestone. B-7-Independent Inhibition of T Cells by CTLA-4. *The Journal of Immunology* July 1, 2005 vol. 175 no. 1, 177–181.
29. Tivol E. A., Borriello F., Schweitzer A. N., Lynch W. P., Bluestone J. A., Sharpe A. H. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* (1995) 3:541–7.
30. Khattri R., Auger J. A., Griffin M. D. et al. Lymphoproliferative disorder in CTLA-4 knockout mice is characterized by CD28-regulated activation of Th2 responses. *J Immunol.* 1999; 162: 5784–5791.
31. Chambers C. A., Sullivan T. J., Allison J. P. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+T cells. *Immunity* (1997) 7:885–95.
32. Friedline R. H., Brown D. S., Nguyen H., Kornfeld H., Lee J., Zhang Y. et al. CD4+regulatory T cells require CTLA-4 for the maintenance of systemic tolerance. *J Exp Med* (2009) 206:421–34.
33. Linsley P. S., Bradshaw J., Greene J., Peach R., Bennett K. L., Mittler R. S. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity.* 1996; 4(6):535–543.
34. Fife B. T., Guleria I., Gubbels Bupp M., Eagar T. N., Tang Q., Bour-Jordan H., Yagita H., Azuma M., Sayegh M. H., Bluestone J. A. Insulin-induced remission in new-onset NOD mice is maintained by the PD-1-PD-L1 pathway. *J Exp Med.* 2006; 203:2737–47.
35. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F., Weber R. W., Sosman J. A., Haanen J. B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J. C., Akerley W., van den Eertwegh A. J., etc. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 8, pp. 711–723, 2010.

МИНАКОВ С. Н.
MINAKOV S. N.

Заболеваемость и смертность от рака молочной железы и женских половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) в Московской области в 2015 году

Morbidity and mortality from breast cancer and female genital organs (cervix, uterus, ovaries) in the Moscow region in 2015

Цитирование: Minakov S. N. Morbidity and mortality from breast cancer and female genital organs (cervix, uterus, ovaries) in the Moscow region in 2015. *Malignant Tumours* 2017; 1: 67–69

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–67–69

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. Полученные статистические данные могут являться базой для разработки мероприятий, направленных на улучшение показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований.

Abstract

High mortality rates from malignant neoplasms and the associated substantial socio-economic losses can reasonably consider the fight against malignant tumors as a problem for the state. The main work on early detection of oncological diseases in the General medical network. The obtained statistical data might be a basis for the development of interventions aimed at improving morbidity and mortality from malignant neoplasms.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

женские репродуктивные органы, заболеваемость, распространенность, злокачественные новообразования, население, динамика

KEY WORDS

female reproductive organs, incidence, prevalence, malignant neoplasms, population dynamics

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли женских репродуктивных органов во многих странах мира, в том числе и в России, занимают одно из ведущих мест в структуре общей он-

кологической заболеваемости и смертности женского населения. Это обусловлено стремительным ростом рака молочной железы, высоким уровнем рака шейки матки, а также ростом других локализаций рака женских гениталий.

Таблица 1. Заболеваемость ЗНО женских репродуктивных органов

Локализация	Код МКБ-10	До 40 лет		40–60		60 и старше	
		Абс.	На 100 тыс. жен.	Абс.	На 100 тыс. жен.	Абс.	На 100 тыс. жен.
Грудная железа	C50	199	10,8	1304	117,4	1928	196,4
Тело матки	C54	31	1,7	535	48,2	803	81,8
Шейка матки	C53	156	8,5	369	33,2	260	26,5
Яичник	C56	48	2,6	260	23,4	371	37,8

Высокий удельный вес рака молочной железы и женских половых органов в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности женщин позволяет говорить о том, что эта патология является одной из наиболее актуальных проблем медико-социального значения.

В 2015 году в Московской области выявлено 27005 случаев злокачественных новообразований, в том числе 11 737 и 15 268 у пациентов мужского и женского пола соответственно (43,5% у мужчин, 56,5% у женщин). На диспансерном учете состоит 199180 человек.

В структуре заболеваемости, относительно общей численности населения, ЗНО женских репродуктивных органов занимают первое место – 61,8 на 100 тыс населения (4 526 случаев).

В структуре ЗНО женских репродуктивных органов на первом месте ЗНО грудной железы – 3431 случаев, что составляет 87,1 на 100 тыс женского населения (таб. 1).

Второе место по распространенности занимают ЗНО тела матки – 1369 случаев – 34,8 на 100 тыс женского населения. На третьем и четвертом местах находятся: ЗНО шейки матки – 785 случаев – 19,9 на 100 тыс женского населения, и ЗНО яичников – 679 случаев 17,2 на 100 тыс женского населения.

При анализе возрастных групп отмечается резкое увеличение заболеваемости ЗНО женских репродуктивных органов в группах «40–60 лет» и «60 лет и старше».

Таким образом, наибольшие уровни заболеваемости ЗНО женских репродуктивных органов имеют место в группах «40–60 лет» и «60 лет и старше».

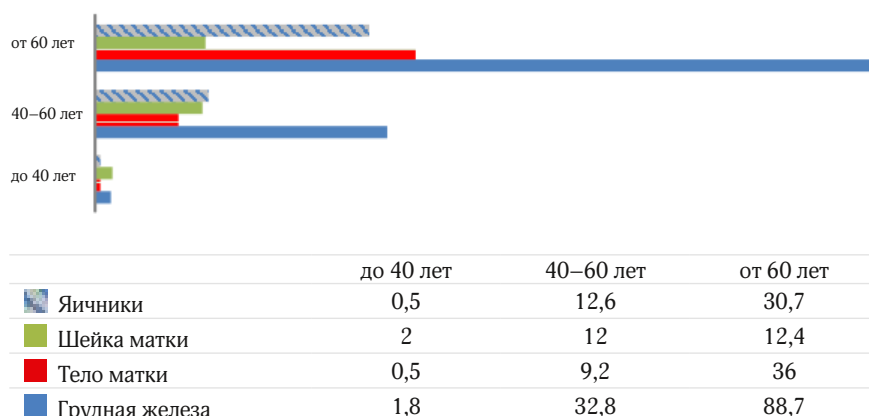


Рис. 1. Смертность от ЗНО женских репродуктивных органов

ЗНО грудной железы является наиболее частой причиной смерти у женщин в возрастных группах 40–60 лет и старше 60 лет – 364 случаев (32,8 на 100 тыс женского населения) и 871 случаев (88,7 на 100 тыс женского населения) соответственно. Причем в возрастной группе «старше 60 лет» наблюдается более чем двукратное увеличение данного показателя.

В возрастной группе «60 лет и старше» наблюдается значительное увеличение смертности от ЗНО тела матки – 36,0 на 100 тыс женского населения (в группе «40–60 лет» – 9,2 на 100 тыс женского населения).

Реже всего причиной смерти в этих возрастных группах являются ЗНО шейки матки (рис.1).

Таким образом, наибольший вклад в показатель смертности населения от ЗНО вносят ЗНО женских репродуктивных органов. А среди них – ЗНО грудной железы.

Указанные данные необходимо учитывать при разработке программ профилактики ЗНО и при проведении диспансеризации населения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Белилова Н. С., Белилов Ф. И. Факторы риска и профилактика рака // Клиническая медицина. 2005.— № 12.— С. 20–24.

Belilova N. S., Belilov F. I. Faktory riska i profilaktika raka // Klinicheskaya medicina. 2005.— № 12.— S.20–24.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2007 году // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009.— № 3. (Прил. 1) — С. 92–122.

Davydov M. I., Aksel' E. M. Smertnost' naseleniya Rossii i stran SNG ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy v 2007 godu // Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo centra im. N. N. Blohina RAMN. 2009.— № 3. (Pril. 1) — S.92–122.
5. Лetyagin В. П., Давыдов М. И. Клиническая маммология.— М.: АБВ-Пресс, 2010. 154 С.

Letyagin V. P., Davydov M. I. Klinicheskaya mammologiya.— M.: ABV-Press, 2010. 154 S.
4. Писарева Л. Ф., Мельник А. А., Одинцова И. Н., Мартынов Н. А. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска // Сибирский онкологический журнал. 2003.— № 1.— С. 56–71.

Pisareva L. F., Mel'nik A. A., Odincova I. N., Martynov N. A. Rak reproduktivnykh organov: ehpidemiologiya, faktory riska // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2003.— № 1.— S.56–71.
5. Хасанов Р. Ш., Шакиров К. Т., Гилязутдинов И. А., Нагуманов Э. В. Организационные методики снижения смертности от злокачественных новообразований визуальных локализаций // Поволжский онкологический вестник. 2010.— № 1.— С. 7–12.

Hasanov R.SH., SHakirov K.T., Gilyazutdinov I. A., Nagumanov EH.V. Organizacionnye metodiki snizheniya smertnosti ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy vizual'nykh lokalizacij // Povolzhskiy onkologicheskij vestnik. 2010.— № 1.— S.7–12.
6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н., Петрова Г. В. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению // Сибирский онкологический журнал. 2002.— № 3–4 — С. 109–114.

Chissov V. I., Starinskij V. V., Kovalev B. N., Petrova G. V. EHpidemiologiya gormonozavisimyykh novoobrazovaniy v Rossii i rezul'taty nauchnykh issledovaniy po ih diagnostike i lecheniyu // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2002.— № 3–4 — S.109–114.
7. Мерабишвили В. М. Злокачественные опухоли у пожилых (статистика, организация помощи и ее эффективность)/ В.М. Мерабишвили//Клиническая геронтология.— 2003, № 8. Т. 9. С. 69–75.

Merabishvili V. M. Zlokachestvennye opuholi u pozhilykh (statistika, organizatsiya pomoshchi i ee ehffektivnost')/V.M. Merabishvili//Klinicheskaya gerontologiya.— 2003. № 8. T.9. S.69–75.
8. Лисицын Ю. П. Проблемы нормалогии в здравоохранении //Экономика здравоохранения.— 2003. № 3. С. 5–7.

Lisicyn YU.P. Problemy normalologii v zdavoohranenii // Ekonomika zdavoohraneniya.— 2003. № 3. S.5–7.
9. Райхмап Я. Г. Принципы формирования региональных комплексных программ профилактики рака: (Метод, рекомендации). Ростов-н/Д., 1993.

Rajhmap YA.G. Principy formirovaniya regional'nykh kompleksnykh programm profilaktiki raka: (Metod, rekomendacii). Rostov-n/D., 1993.

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

Сторожевые лимфатические узлы при злокачественных новообразованиях

Sentinel lymph nodes in malignant tumors

Цитирование: Ermakov A. V., Saribekyan E. K., Ablitsova N. V., Usov F. N. Sentinel lymph nodes in malignant tumors. *Malignant Tumours* 2017; 1: 70–77.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–70–77

Резюме

В работе нашли отражения предпосылки возникновения концепции, история развития лимфографии, а также современное представление о состоянии дел в свете изучения концепции сторожевого лимфатического узла при злокачественных новообразованиях.

Статус регионарного лимфатического узла имеет диагностическое значение для определения интенсивности злокачественного роста, так как метастазирование опухоли к регионарным лимфатическим узлам представляет собой первый шаг распространения опухоли большинства злокачественных новообразований. Комбинация и усовершенствование двух методик визуализации позволяет идентифицировать сторожевой лимфатический узел практически во всех случаях, в том числе при локализации опухоли в участках с неясным направлением лимфооттока. При отрицательных данных гистологического исследования сторожевого лимфатического узла с большой степенью надежности можно говорить об отсутствии метастазов в других лимфатических узлах. Рутинное гистологическое исследование лимфатического узла необходимо дополнять проведением иммуногистохимического исследования. Лечебная лимфаденэктомия должны быть выполнена только при гистологическом и иммуно-гистохимическом обнаружении метастазов опухоли в удаленных лимфоузлах. При обнаружении микрометастазов в удаленном лимфатическом узле вопрос о преимуществе выполнения лимфаденэктомии требует дополнительного обсуждения.

Abstract

The paper reflected the background of the concept, history of lymphography, as well as the current understanding the problem by studying of the concept of sentinel lymph nodes in malignant tumors. As metastasis to regional lymph nodes is the first step in the spread of most malignant tumors the status of the regional lymph node has diagnostic value for determining the degree of malignancy. The combination of two imaging techniques of sentinel lymph node allows to identify in almost cases, including in any tumor location even in uncertain direction of lymph flow. In case of the negative sentinel lymph node can be argued on the absence of metastases in other lymph nodes. Routine histological study of the lymph node should be completed by Immunohistochemistry analysis (Real-time PCR). Therapeutic lymph node dissection should be performed only by histological and Real-time PCR verification of tumor metastases in lymph nodes. In case of detection of micrometastases in lymph node remote question of the advantage of total lymph nodes dissection requires the further discussion.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

сторожевой лимфатический узел, метастазирование, лимфаденэктомия

KEY WORDS

sentinel lymph node, metastasis, lymph nodes dissection

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

CONTACT INFORMATION

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатические узлы являются основными гомеостатирующими органами внутренней среды организма [1]. В связи с тем, что их структурно-функциональный ответ на средовые влияния носит черты общей стереотипии, морфо-функциональный статус лимфатических узлов может быть маркером средового прессинга на лимфатическую систему [1, 2]. В современной концепции лимфатического региона для определения состояния дренируемого им органа большое прогностическое значение отводится структурно-функциональному состоянию лимфатического узла [3, 4].

Статус регионарного лимфатического узла имеет диагностическое значение и для определения интенсивности злокачественного роста, так как метастазирование опухоли к регионарным лимфатическим узлам представляет собой первый шаг распространения опухоли большинства злокачественных новообразований [5].

Одним из важных прогностических факторов метастазирования опухоли признан статус сторожевого лимфатического узла (Sentinel Lymph Node – SLN) [6–11].

ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Начало хирургической дискуссии о целесообразности профилактического удаления клинически неизмененных регионарных лимфатических узлов, в частности, при меланоме кожи было положено Н. Snow в 1892 году после публикации своей работы Melanotic cancerous disease в журнале Lancet [12]. Он предполагал, что раннее иссечение «инфицированных» лимфатических узлов будет

предупреждать последующее распространение опухоли во внутренние органы и, таким образом, способствовать излечению пациентов. В связи с этим на протяжении десятилетий во многих онкологических клиниках проводилась так называемая профилактическая регионарная лимфодиссекция. Показанием к ее проведению была толщина меланомы кожи по Breslow от 1 до 4 мм, так как при толщине опухоли менее 1 мм выживаемость больных приближалась к 98%, а толщина более 4 мм ассоциировалась с преимущественным развитием отдаленных гематогенных метастазов.

Сторонники профилактической лимфодиссекции настаивали на ее прогностическом значении, так как от количества вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов зависит общая выживаемость больных, и ретроспективно демонстрировали повышение общей 5-летней выживаемости среди пациентов, подвергшихся профилактической лимфодиссекции по сравнению с отсроченной (терапевтической) лимфодиссекцией. Противники данного вмешательства отмечали, что в 80% случаев гистологи в удаленных тканях не находили метастазов опухоли, то есть объем операции превышал необходимый. Кроме того, регионарная лимфодиссекция сопровождается большим числом осложнений: лимфостазом, болью, парестезиями, косметическим дефектом [13]. В ряде исследований 70–80-х годов было показано ее преимущество, однако эти исследования были ретроспективными и не учитывали ряд прогностических факторов. Следует отметить, что в двух исследованиях (Duke University, 1983 и Sydney Melanoma Unit, 1985) вначале было сообщено о преимуществе профилактической лимфодиссекции для меланомы средней толщины, однако через 10 лет эти данные были опровергнуты самими авторами [14].

Таблица 1.

Результаты исследований по профилактической лимфодиссекции

Исследование	Дизайн	Результаты
Memorial Sloan-Kettering, 1975	Ретроспективное	Преимущество для меланомы средней толщины
Duke University, 1983	Ретроспективное	Преимущество для меланомы средней толщины
Sydney Melanoma Unit, 1985	Ретроспективное	Преимущество для меланомы средней толщины
University of Pennsylvania, 1983	Ретроспективное	Нет преимущества
Duke University, 1994	Ретроспективное	Нет преимущества
Sydney Melanoma Unit, 1995	Ретроспективное	Нет преимущества
World Health Organization, 1977	Проспективное	Нет преимущества
Mayo clinic, 1986	Проспективное	Нет преимущества
Intergroup melanoma, 1996	Проспективное	Нет преимущества, кроме больных с меланомой 1–2 мм и моложе 60 лет

Целесообразность профилактической лимфодиссекции обсуждалась на протяжении многих лет (табл. 1).

В 1994 г. С. Slingsluff и соавторы [15] опубликовали данные ретроспективного анализа хирургического лечения 4682 больных меланомой кожи, среди которых 911 пациентов подверглись профилактической лимфодиссекции. Только у 143 (16%) были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах непосредственно после оперативного вмешательства, у 71 (7,8%) больного метастазы появились в отсроченный период. В 90-х годах были опубликованы результаты четырех рандомизированных исследований по изучению влияния профилактической лимфодиссекции на общую выживаемость больных меланомой кожи. Ни одно из этих исследований не показало преимущество ее выполнения. Однако в одном из них (WHO-14) было продемонстрировано повышение общей выживаемости больных, подвергшихся профилактической лимфодиссекции, у которых были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах, по сравнению с больными, которым была выполнена отсроченная (терапевтическая) регионарная лимфодиссекция после появления клинических признаков метастазирования. Эти данные свидетельствовали в поддержку так называемой концепции биопсии сторожевого лимфатического узла как идеального метода стадирования меланомы кожи и гипотезы о потенциальном влиянии на общую выживаемость путем выполнения регионарной лимфодиссекции у больных с метастазами в сторожевой лимфатический узел.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛИМФОГРАФИИ И БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

История лимфографии началась в XIX столетии, когда известный французский анатом Marie Philibert Constant Sappey в 1874 году опубликовал анатомический атлас,

который включал подробное исследование кожного лимфатического дренажа. Он разработал процедуру для определения и разграничения лимфатической системы путем введения ртути в кожу трупа, чтобы получить возможность проследить отдельные лимфатические сосуды [16]. Лимфосцинтиграфию описали Sherman A. I., Ter-Pogossian M. в 1953 году, подтвердив гипотезу Sappey о том, что отток лимфы из органа имеет упорядоченный характер и его можно предсказать [17]. Следующим большим шагом в этой области было применение принципов лимфографии при меланоме у пациенток с раком молочной железы в онкологическом центре Джона Вейна (John Wayne Cancer Center). Их успех привел к революции в лечении пациентов с солидными новообразованиями любой локализации, бросив вызов старой концепции прогностического и терапевтического значения традиционной лимфаденэктомии при злокачественных опухолях. В 1998 году эта группа исследователей опубликовала результаты использования концепции сторожевого узла при опухолях пищеварительного тракта, щитовидной железы, гинекологических опухолях и плоскоклеточном раке головы и шеи. Сторожевой узел удалось выявить у 96% данных пациентов, что было стимулом для широкого применения метода в других центрах при различных опухолях. Несмотря на технические отличия методики локализации узла при различных локализациях опухолей, общие принципы остаются неизменными. Малоинвазивная операция биопсии сторожевого узла позволяет получить оптимальное количество ткани для гистологического исследования, что в свою очередь является источником новой и ценной информации для определения стадии и прогноза (табл. 2).

В 1977 году R. M. Cabanas предложил концепцию сторожевого лимфатического узла после того, как ему удалось идентифицировать первый лимфатический узел, через который оттекала лимфа от опухоли полового члена. Изучив данные лимфангиографии и анатомические сре-

Таблица 2. Показатели частоты локализации, ложно-отрицательных результатов и частоты увеличения стадии при биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) при различных эпителиальных опухолях

Вид опухоли	Частота локализации СЛУ (%)	Частота ложно-отрицательных результатов (%)	Частота увеличения стадии (%) *
Рак молочной железы	90–95	0–5	5–15
Меланома	95–100	0–5	12
Рак ободочной кишки	70–99	4–60	10–18
Рак вульвы	78–86	0	НД
Рак шейки матки	60–93	0	НД
Опухоли головы и шеи	78–100	0–1,5	НД
Рак желудка	99	1,3	НД
Рак легких	47–82	0–5	22–29 **

НД – нет данных

* Процент пациентов, у которых исследование СЛУ приводит к увеличению стадии заболевания, чего бы не случилось при использовании традиционных методов определения стадии

** Пациенты имели метастазы в лимфатические узлы средостения, которые были выявлены при лимфографии

зы удаленных регионарных лимфатических узлов у 100 больных раком полового члена, он высказал предположение о существовании «лимфатического центра», в который в первую очередь осуществляется отток лимфы из определенных участков ткани [18]. Он предложил гипотезу, что в случае лимфогенного метастазирования опухоли вероятность появления метастаза наиболее высока в сторожевом лимфатическом узле. Гипотеза была также подтверждена путем сопоставления результатов гистологического исследования сторожевого лимфатического узла с отдаленными результатами. У 40 пациентов с раком полового члена без вовлечения сторожевого лимфатического узла исследователь засвидетельствовал 90% выживаемость, что значительно выше, нежели у пациентов с метастазами в лимфоузлах [18]. Труды R. M. Cabanas стали основой современной методики интраоперационного выявления сторожевого лимфатического узла при помощи лимфографии с применением синего красителя и радиоактивного коллоида серы, тогда как выраженная корреляция между результатом гистологического исследования сторожевого лимфатического узла и прогнозом заболевания вызвала заинтересованность среди врачей и мотивировала дальнейшие исследования методики при различных опухолях. Тем не менее метод лимфангиографии, предложенный R. M. Cabanas, не получил широкого применения в практике, поскольку был дорогим, технически сложным и не всегда информативным.

В 1977 году E. Holmes [19] сообщил об успешном применении предоперационной лимфосцинтиграфии для идентификации регионарных лимфатических узлов у 32 больных меланомой кожи. Во время исследования на лимфосцинтиграммах отмечалось накопление изотопа в одном или нескольких лимфатических узлах, ко-

торые получили название сторожевых. Было высказано предположение, что так как сторожевой лимфатический узел является первым регионарным лимфоузлом, получающим лимфу от первичной опухоли, то в него в первую очередь попадают опухолевые клетки при распространении по лимфатическим путям. Следовательно, биопсия сторожевого лимфатического узла может быть использована для оценки поражения всего регионарного лимфатического коллектора. Целесообразность лимфографии при меланоме основана на гипотезе последовательного и прогнозируемого метастазирования меланомы в регионарные лимфатические узлы. Согласно биологическому определению, сторожевой лимфатический узел всегда будет первым узлом, в котором появятся метастазы, то есть клетки опухоли никогда не пройдут мимо этого узла в процессе метастазирования. Признание этой концепции не только изменило тактику лечения, но и привело к переоценке онкологического подхода к лечению пациентов с меланомой в целом.

В 1990 году Morton D. L. представил на Обществе хирургов-онкологов первые результаты клинического исследования, в котором для визуализации сторожевого лимфатического узла использовался специальный лимфотропный краситель «Isosulfan blue dye». Было установлено, что сторожевые лимфатические узлы окрашиваются через 30–60 мин после введения препарата по периметру опухоли, что делало возможным использовать предложенный метод непосредственно перед операцией. Morton D. L. и соавт. описали методику введения синего красителя вокруг опухоли перед операцией для визуализации сторожевого лимфатического узла и лимфатического протока. Morton D. L. и соавт. впервые применили концепцию сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи у больных различной

локализации в 1992 году, надеясь избавить пациентов с отрицательным статусом лимфатических узлов (около 80% больных) от необходимости проведения плановой лимфаденэктомии. Правильность гипотезы была засвидетельствована путем сравнения результатов биопсии и гистологического исследования сторожевого лимфатического узла с состоянием остальных узлов коллектора, удаляемых для контроля. Ранние результаты были отличными – практически не было обнаружено «скачущих» метастазов, и частота ложно-отрицательных результатов была низкой [20]. Со временем Morton D.L. с соавт. [21] и другие исследователи независимо подтвердили эти результаты [22, 23]. При помощи синего красителя им удалось идентифицировать сторожевые лимфатические узлы в 194 из 237 лимфатических бассейнов. Все больные после биопсии сторожевого лимфатического узла подверглись регионарной лимфодиссекции, при гистологическом исследовании метастазы были выявлены: у 40 пациентов (21%), при этом у 38 – в СЛУ, и только в двух несторожевых из общего количества 3000 исследуемых лимфатических узлов. Такая стратегия была эффективной у большинства пациентов, однако имела также ряд недостатков. Во-первых, при такой лимфографии необходимо было выполнять большой разрез кожи для возможности обзора всего коллектора, включая сторожевой лимфатический узел и лимфатический проток. Во-вторых, она не позволяла хирургу идентифицировать сторожевой лимфатический узел в реальном времени и у него не было информации относительно полноты биопсии сторожевого лимфатического узла.

Понимание этих недостатков заставило Алекса и Крага (Alex J.C., Krag D.N.) впервые применить сочетание предоперационной лимфосцинтиграфии и гамма-детектора во время операции. Следующим шагом явилось внедрение в практику портативного гамма-сканера для интраоперационного поиска сторожевого лимфатического узла, который был описан Alex J.C. в моделях на животных. В 1993 году Алекс и Краг (Alex J.C., Krag D.N.) описали методику лимфографии при меланоме с использованием ручного гамма-детектора для более точной локализации радиоактивного коллоида Tc99 в сторожевом лимфатическом узле [24]. Исследователи отметили значительные преимущества радиоактивного маркера: меньшая продолжительность процедуры, возможность ее проведения хирургами с минимальным опытом работы в этой области и меньшая инвазивность по сравнению с использованием только синего красителя. Они открыли уникальные преимущества интраоперационного использования гамма-детектора: (1) возможность точной локализации узла через кожу, (2) упрощение поиска узла во время биопсии, (3) возможность быстрого опреде-

ления точности биопсии, (4) возможность выявления дополнительных сторожевых лимфатических узлов, (5) выполнение биопсии через маленький кожный разрез и (6) упрощение операции и уменьшение ее продолжительности. Клиническое же использование данного метода было представлено в 1994 году R. Essner с соавт. обществу хирургов-онкологов. При этом предоперационная лимфосцинтиграфия осуществлялась при помощи стационарного гамма-томографа, а интраоперационный поиск сторожевого лимфатического узла – при помощи портативного гамма-сканера. Важным преимуществом метода явилась возможность определять расположение сторожевого лимфатического узла непосредственно через кожу. Кроме того, стало возможным контролировать локализацию узла при разрезе тканей, а также удостовериться, что удален действительно сторожевой лимфатический узел по степени накопления в нем радиофармпрепарата, определяемого гамма-датчиком.

Комбинация двух методик визуализации впоследствии позволила Албертини (Albertini J.J. et al. 1996) идентифицировать сторожевой лимфатический узел практически у всех пациентов с меланомой, в том числе при локализации опухоли в участках с неизвестным направлением лимфооттока [25]. Со временем обе методики локализации узла были объединены и усовершенствованы [26], вследствие чего частота ложно-отрицательных результатов уменьшилась до уровня, позволившего внедрить метод в других медицинских центрах.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

Для визуализации сторожевого узла применяется ультразвуковое исследование, предоперационная лимфосцинтиграфия (подкожное введение коллоидной взвеси сульфата ^{99m}Tc с последующей визуализацией лимфоузлов при помощи портативного гамма-детектора) и, непосредственно в момент биопсии, используются специальные красители (рис. 2). Лучшими из них оказались patent blue-V (Laboratoire Guerbert, France) и usosulfan blue (1% in aqueous solution, Zenith Parenterals, Rosemont, Ill). Примерно через 5 мин после подкожного введения вокруг раны после иссечения первичной опухоли препарат с током лимфы достигает зоны регионарных лимфатических узлов, при этом сначала накапливаясь в сторожевом лимфоузле [27], который удаляется из небольшого разреза.

Рутинное гистологическое исследование удаленного препарата дополняется проведением иммуногистохимического исследования. Если в данном лимфатическом узле обнаруживаются микрометастазы меланомы, то

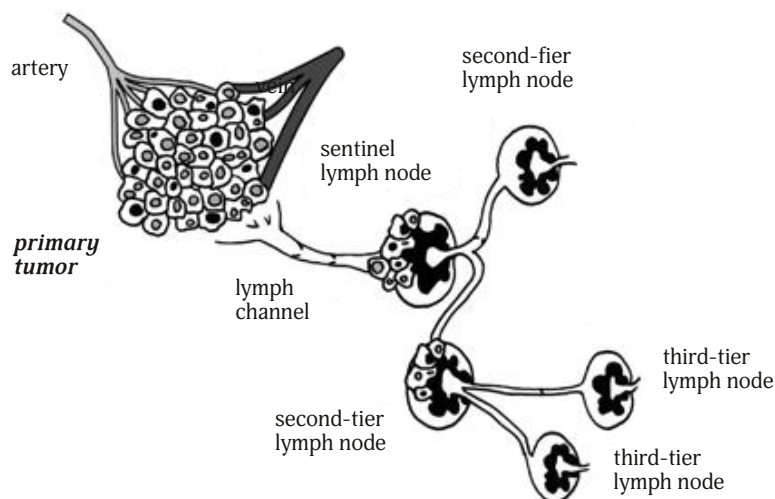


Рис. 1. Схематичная концептуализация сторожевого лимфатического узла. Первый узел дренирует первичную опухоль. Последующие группы лимфатических узлов получают лимфу и возможно опухолевые клетки от сторожевого лимфатического узла (Mariani G. et al., 2001) [27]. Концепция сторожевого лимфатического узла разработана Morton et al. [23]. Основанием для SLN [22] послужили данные о том, что отток лимфы от первичной меланомы по направлению к регионарным лимфатическим узлам всегда идет через первый на этом пути лимфатический узел (или несколько узлов)

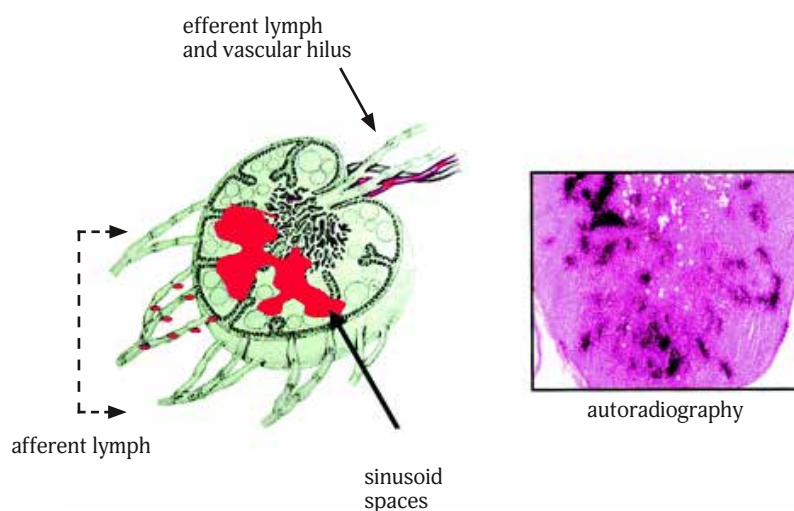


Рис. 2. Визуализация сторожевого лимфатического узла при введении коллоидной взвеси сульфата ^{99m}Tc и авторadiографии (Mariani G. et al., 2001) [27]

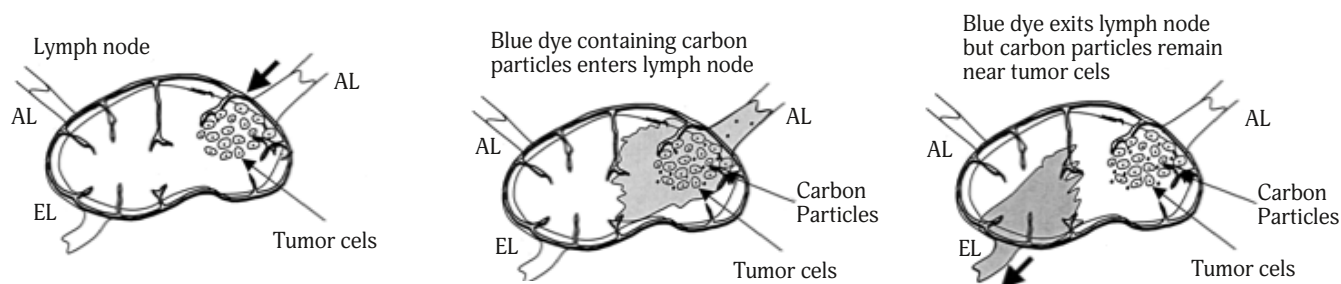


Рис. 3. Пути перемещения синего красителя, содержащего частицы углерода. Краситель проходит через узел, а частицы углерода депонируются в области вхождения афферентного лимфатического сосуда (AL). Присутствие этих углеродных частиц подтверждает статус сторожевого лимфатического узла и идентифицирует наиболее вероятную область в пределах узла для накопления опухолевых клеток. EL – выносящий лимфатический сосуд (Cochran A.J. et al., 2004) [33]

больному производится выборочная регионарная лимфодиссекция щадящего объема в зоне регионарного метастазирования или стандартная лимфаденэктомия [28, 29]. По данным D. Morton [22], при отрицательных данных гистологического исследования сторожевого узла можно с большой степенью надежности говорить об отсутствии метастазов в других лимфатических узлах и, следовательно, необходимость в профилактической лимфаденэктомии отпадает. Лечебная лимфаденэктомия в этом случае проводится только при гистологическом и иммуно-гистохимическом обнаружении метастазов опухоли в удаленных лимфоузлах [30–32]. В качестве маркера сторожевого лимфатического узла применяют частицы углерода [33]. Поскольку сторожевой лимфатический узел получает лимфу от первичной опухоли, то, по мнению авторов [33], использование инертного маркера типа углерода может указать, какая часть этого узла является наиболее вероятным участком метастазирования клетками опухоли. Было показано, что введенные с синим красителем частицы углерода накапливаются исключительно в подкапсульном синусе и в лимфоидной ткани в области вхождения афферентного лимфатического сосуда в сторожевой лимфатический узел (рис. 3). Однако данная метка не может быть применена, если пациент имеет постоянную татуировку, расположенную по ходу лимфатического дренажа, потому что частицы углерода от татуировки часто мигрируют к регионарным лимфатическим узлам [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Согласно биологическому определению, сторожевой лимфатический узел всегда будет первым узлом, в котором появятся метастазы, то есть клетки опухоли никогда не пройдут мимо этого узла в процессе метастазирования и, следовательно, биопсия сторожевого лимфатического узла может быть использована для оценки поражения всего регионарного лимфатического коллектора.
2. Комбинация и усовершенствование двух методик визуализации позволяет идентифицировать сторожевой лимфатический узел практически у всех пациентов, в том числе при локализации опухоли в участках с неясным направлением лимфооттока.
3. При отрицательных данных гистологического исследования сторожевого лимфатического узла можно с большой степенью надежности говорить об отсутствии метастазов в других лимфатических узлах. В таких случаях необходимость в профилактической лимфаденэктомии отпадает. Лечебная лимфаденэктомия должна быть выполнена только при гистологическом и иммуно-гистохимическом обнаружении метастазов опухоли в удаленных лимфоузлах.
4. Рутинное гистологическое исследование удаленного препарата необходимо дополнять проведением иммуногистохимического исследования. При обнаружении микрометастазов в удаленном лимфатическом узле вопрос о преимуществе выполнения лимфаденэктомии требует дополнительного обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Бородин Ю. И. Экологическая лимфология: морфофункциональная характеристика лимфатической системы // Бюлл. СО РАМН. – 1989 – N3. С. 5–11.
Borodin J. I. Environmental lymphology: morpho-functional features of the lymphatic system // Bull. SB RAMS. – 1989 – N3. S. 5–11.
2. Бородин Ю. И. Лимфатический узел как маркер средового прессинга на биосистему // Бюлл. СО РАМН. – 1993 – N2. С. 3–10.
Borodin J. I. The lymph node as a marker of environmental pressure on the biosystem // Bull. SB RAMS. – 1993 – N2. S. 3–10.
3. Бородин Ю. И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. – 2005. – N40 – С. 25–28.
Borodin J. I. Regional lymph drainage and lymphatic detoxication // Morphology. – 2005. – N40 – С. 25–28.
4. Бородин Ю. И. Лимфология в Сибири: некоторые итоги и перспективы // Бюлл. СО РАМН. – 2007 – N2. – С. 54–59.
Borodin J. I. Lymphology in Siberia: some results and prospects // Bull. SB RAMS. – 2007 – N2. – S. 54–59.
5. Wissmann C., Detmar M. Pathways targeting tumor lymphangiogenesis. // Clin Cancer Res. 2006. – Vol. 12. – N. 23. – P. 6865–6868.
6. Ахметов И. Р., Важенин А. В., Привалов А. В., Анищенко И. С. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 68–73.
Akhmetov I. R., Vazhenin A. V., Privalov A. V., Anischenko I. S. Melanoma of the skin: the tactics of surgical treatment in relation to the regional lymph nodes (review) // Siberian Journal of Oncology. – 2006. – № 3. – S. 68–73.
7. Leong S. P., Stemmetz I., Habib A. et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma // Arch. Surg. 1997. Vol. 132. P. 666–673.
8. Buzaid A. C., Balch C. M. Prognostic Factors and the New American Joint Committee on Cancer Staging System for

- Cutaneous Melanoma // Thirty-Eighth Annual Meeting May 18–21. Orlando, 2002. P. 421–427.
9. Aihara T., Munakata S., Morino H., Takatsuka Y. Comparison of Frozen Section and Touch Imprint Cytology for Evaluation of Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer//Annals of Surgical Oncology, 2004.– Vol.11.– N.8.– P. 747–750.
 10. Newman E. A., Sabel M. S., Nees A. V., Schott A., Diehl K. M., Cimmino V. M., Chang A. E., Kleer C., Hayes D. F., Newman L. A. Sentinel Lymph Node Biopsy Performed After Neoadjuvant Chemotherapy is Accurate in Patients with Documented Node-Positive Breast Cancer at Presentation//Annals of Surgical Oncology. 2007.– Vol.14.– P. 2946–2952.
 11. Tsujimoto M., Nakabayashi K., Yoshidome K., Kaneko T., Iwase T., Akiyama F., Kato Y., Tsuda H., Ueda Sh., Sato K., Tamaki Y., Noguchi Sh., Kataoka T. R., Nakajima H., Komoike Y., Inaji H., Tsugawa K., Suzuki K., Nakamura S., Daitoh M., Otomo Y., Matsuura N. One-step Nucleic Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients//Clinical Cancer Research. 2007.– Vol.13.– P. 4807–4816.
 12. Snow H. (1892) Melanotic cancerous disease. Lancet., 2: 872.
 13. Пак Д. Д., Лазутина Т. Н. (2008) Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал, 1 (25): 23–28.

Pak D. D., Lazutina T. N. (2008) Identification of sentinel lymph nodes in patients with skin melanoma. Siberian Journal of Oncology, 1 (25): 23–28.
 14. de Vita V. T., Lawrence T. S., Rosenberg S. A. (2011) Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Wolters Kluwer, Health., 3035 p.
 15. Slingsluff L. J., Stidham K. R., Ricci W. M. et al. (1994) Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. Ann. Surg. Oncol., 2(219): 120–130.
 16. Sappey M. P. C. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérées chez l'homme et les vertébrés. Paris, A. Delahaye & E. Lacroisnier, 1874.
 17. Sherman A. I., Ter-Pogossian M. 1953. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer 6:1238–1240.
 18. Cabanas R. M. (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer., 39: 456–465.
 19. Holmes E. C., Moseley H. S., Morton D. L. et al. (1977) A rational approach to the surgical management of melanoma. Ann. Surg., 186: 481–490.
 20. Morton D. L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch. Surg. 1992. Vol. 127 P.–392–399.
 21. Morton D. L., Thompson J. F., Essner R. H. (1999). Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann. Surg., 4 (230): 453–63.
 22. Morton D. L., Thompson J. F., Alistair J. (2006). Sentinel Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. N. Engl. J. Med., 13(355): 1307–1317.
 23. Morton D. L., Hoon D. S., Cochran A. J. et al. (2003). Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. Ann Surg., 4(238): 538–549.
 24. Alex J. C., Krag D. N. (1993) Gamma-probe guided localization of lymph nodes. Surg. Oncol., 3 (2): 137–143.
 25. Albertini J. J., Cruse C. W., Rapaport D. et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. Ann Surg. 1996; 223:217–224.
 26. Albertini J. J., Cox C., Yeatman T. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer – 1996.– Vol.3.– P. 235–340.
 27. Mariani G., Moresco L., Viale G. et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery // Journal of Nuclear Medicine.– b2001.– Vol. 42.– No. 8.– P. 1198–1215.
 28. Jiao X., Eslami A., Ioffe O., Kwong K. F., Henry M., Zeng O., Refaely Y., Burrows Wh., Gamliel Z., Krasna M. J. Immunohistochemistry analysis of micrometastasis in pretreatment lymph nodes from patients with esophageal cancer// Ann Thorac Surg. 2003.– Vol.76.– P. 996–1000.
 29. Menes T. S., Tartter P. I., Mizrahi H., Smith Sh. R., Estabrook A. Touch Preparation or Frozen Section for Intraoperative Detection of Sentinel Lymph Node Metastases From Breast Cancer//Annals of Surgical Oncology. 2003.– Vol.10.– N10.– P. 1166–1170.
 30. Cascinelli N., Morabito A., Santinami M. et al. (1998) Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet., 351: 793–796.
 31. Cook M. G., Palma S. D. (2008) Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma. J. Clin. Pathol., 61: 897–902.
 32. Dewar D. J., Newell B., Green M. A. et al. (2004) The Microanatomic Location of Metastatic Melanoma in Sentinel Lymph Nodes Predicts Nonsentinel Lymph Node Involvement. J. Clin. Oncol., 22: 3345–3349.
 33. 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.

ХИСАМОВ А. А., ПРОСТОВ М. Ю., БЯХОВ М. Ю.
KHISAMOV A. A., PROSTOV M. Y., BYAKHOV M. Y.

Применение монотерапии винорелбином в лечении метастатического рака молочной железы в г. Москве в 2015 году

Vinorelbine as a monotherapy in metastatic breast cancer treatment

Цитирование: Khisamov A. A., Prostov M. Y., Byakhov M. Y. Vinorelbine as a monotherapy in metastatic breast cancer treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 78–83.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–78–83

Резюме

Цель: проанализировать результаты лечения винорелбином у пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ).

Пациенты и методы: Всего в 2015 г. в г. Москве было выявлено 5943 случаев установления диагноза РМЖ. С IV стадией заболевания наблюдалось 2378 пациентов. Из них лечение винорелбином получили 113 пациентов, получили другие виды химиотерапии – 1056 пациентов, не проводилось никакого лечения 1209 пациентам. В качестве 1-й линии терапии препарат получили 13,5% больных, 2-й линии – 59,7%, 3-й линии – 26,8%.

Результаты: При расчете доверительных интервалов 1-летней выживаемости между группой больных, получивших лечение винорелбином (ДИ 95%; 0.25–1.0), получивших другие виды лечения (ДИ 95%; 0.47–1.0) и не получивших лечения вообще (ДИ 95%; 0.32–0.49), достоверной разницы получено не было, однако, отмечена четкая тенденция к появлению разницы между группой больных, получивших винорелбин и группой пациентов, не получивших никакого лечения.

Заключение: Винорелбин является эффективным и хорошо переносимым препаратом при лечении больных с метастатическим РМЖ, однако необходимо проведение рандомизированных мультицентровых исследований с целью оценить его эффективность в качестве монотерапии у больных с метастатическим РМЖ.

Abstract

Aim: to analyze the results of treatment with vinorelbine in patients with metastatic breast cancer (BC).

Patients and methods: There were 5943 of new cases of BC in Moscow and there were 2378 patients with IV stage of the disease. 113 patients were treated with vinorelbine as a monotherapy, 1056 had other options of chemotherapy and 1209 patients had no treatment. As a first-line therapy vinorelbine was used in 13.5% of patients, as a second-line – in 59.7% and as a third-line – in 26.8%.

Results: There were no significant difference in 1-year survival between group of treatment with vinorelbine (CI 95%; 0.25–1.0), group of other options of chemotherapy (CI 95%; 0.47–1.0) and group with no treatment (CI 95%; 0.32–0.49). But there were a clear tendency of increasing of difference between vinorelbine group and group without treatment.

Conclusion: Vinorelbine is an effective and well-tolerated agent in patients with metastatic BC. But randomized multicenter trials are needed to evaluate efficacy of vinorelbine as a monotherapy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатический рак молочной железы; винорелбин; монотерапия

KEY WORDS

metastatic breast cancer; vinorelbine; monotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Хисамов Артур Альбертович – врач-хирург, Московский клинический научный центр, г. Москва, e-mail: arthisamov@mail.ru

Простов Михаил Юрьевич – медицинский статистик, фонд «Онкопрогресс», г. Москва

Бяхов Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, главный онколог Московской области, зам. директора по онкологии Московского клинического научного центра, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Khislamov Artur Al'bertovich – MD surgeon, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, e-mail: arthisamov@mail.ru

Prostov Mikhail Yur'evich – medical statistician, «Oncoprogress Foundation», Moscow

Byakhov Mikhail Yur'evich – MD, PhD, DSc, professor, chief oncologist of Moscow region, deputy-chief in oncology in Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у женщин во всем мире, занимает второе место в структуре онкологической смертности, уступая лишь раку легкого. В течение последних 10 лет смертность от РМЖ значительно уменьшилась вследствие успехов в ранней диагностике и улучшения лечения [1]. Большинство случаев РМЖ диагностируются на ранних локализованных стадиях, а 5-летняя выживаемость приближается к 100%. В то же время, у 5–9% пациенток с впервые установленным диагнозом имеются отдаленные метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет 26% [1, 2], у 30% пациенток с ранней стадией заболевания разовьются метастазы несмотря на лечение [3].

Наиболее активными и часто используемыми препаратами для лечения РМЖ являются антрациклины и таксаны. В то же время, потенциальная токсичность (осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и нейтропения) должны приниматься во внимание в каждом конкретном случае [4]. Целью лечения пациенток с метастатическим РМЖ является улучшение качества и увеличение длительности ремиссии при сохранении качества жизни пациенток [5].

Для пациенток с метастатическим РМЖ, которым продолжение терапии таксанами или антрациклинами противопоказано, на сегодняшний день не существует стандартов режимов лечения [4], так как план лечения таких пациенток должен строиться на индивидуальном подходе и принимать во внимание такие факторы, как безрецидивная продолжительность жизни, предыдущие режимы лечения, биология и распространенность опухоли, наличие висцеральных метастазов, сопутствующая патология и предпочтения пациента [5], которые зачастую играют не последнюю роль [6]. Таким образом, на настоящий момент имеется необходимость подбора монотерапии для данной категории больных. Наиболее исследованными и часто применяемыми монотерапевтическими препаратами являются винорелбин и капецитабин. Их противоопухолевая активность была сравнима, но профили

токсичности различались. Так при терапии винорелбина чаще отмечалась гемотоксичность, а при терапии капецитабином – диарея и пальмарно-плантарный синдром [5].

Винорелбин показал свою эффективность и хорошую переносимость в режиме монотерапии при метастатическом РМЖ с частотой ответа на лечение в 40–60% у пациентов, ранее не получивших какого-либо лечения [7].

В данной статье, мы попытались проанализировать эффективность монотерапии винорелбином в г. Москве за 2015 год.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ производился по данным Московского городского канцер-регистра. Всего в 2015 г. в г. Москве было выявлено 5943 случаев установления диагноза РМЖ, смертность от РМЖ составила 3.24%, годовичная смертность (отношение количества умерших к количеству впервые выявленных случаев) составила 6.69%; для сравнения по Российской Федерации те же показатели составили 3.42% и 6.61%. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастную группу 55–65 лет (рис. 1).

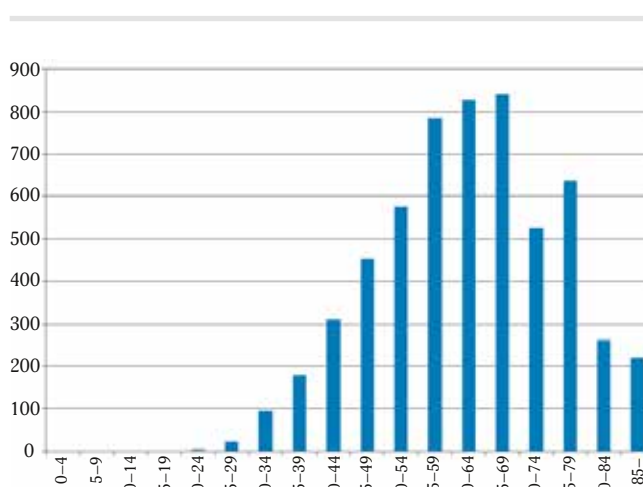


Рис. 1. Распределение заболеваемости РМЖ по возрасту в г. Москве за 2015 г.

Таблица 1. Виды терапии при лечении РМЖ (количество пациентов по стадиям, 2015 год)

Стадия	не проводилось	не известно	самостоятельная	адъювантная	неоадъювантная
I	4 000	6	205	1 906	104
II	3 978	14	828	3 992	1 158
III	1 428	18	888	1 736	1 577
IV	1 209	11	953	109	107

Таблица 2. Учет прогрессирования РМЖ в г. Москве за 2015 г.

прогрессирование было установлено на динамическом осмотре, терапию не получали	644
получали терапию в связи с прогрессированием ранее установленного диагноза (архивного)	2025
получали терапию в связи с прогрессированием ранее установленного диагноза актуального	1768
Итого:	4437

Большинству пациентов с IV стадией заболевания лечение не проводилось (n=1209), в качестве самостоятельного вида лечения химиотерапию получили 953 пациента. Также необходимо отметить, что в 2015 г. было выявлено 597 случаев впервые выявленного метастатического РМЖ. Данные по виду получаемой терапии в зависимости от стадии приведены в таблице 1.

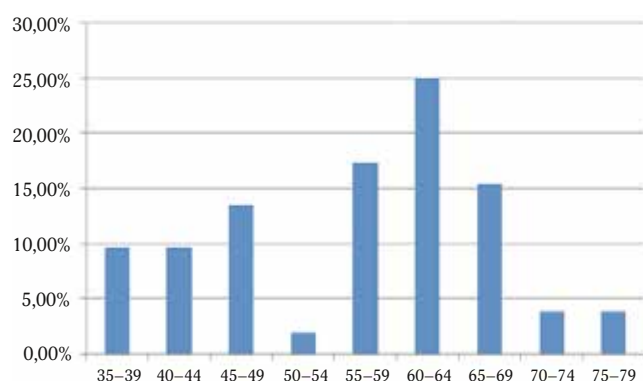
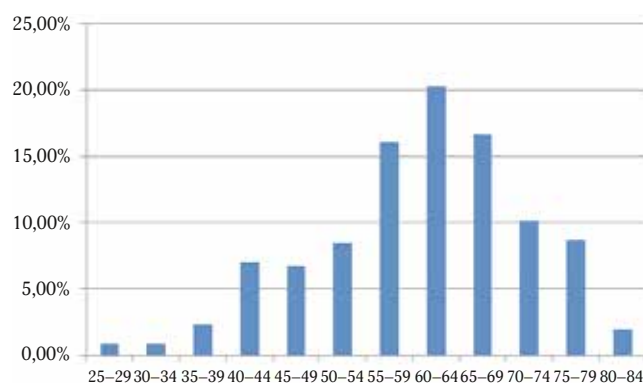
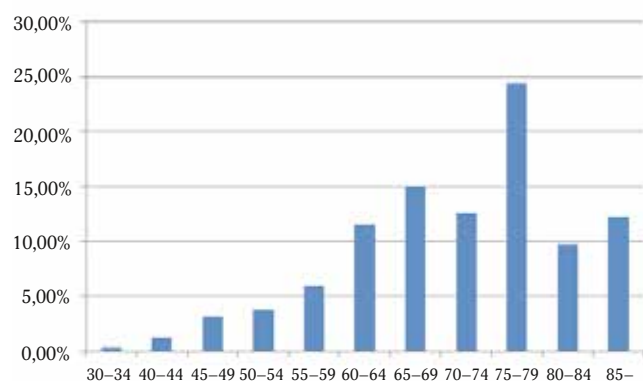
В таблице 2 приведены данные по учету прогрессирования заболевания за 2015 г.

В таблице представлены общие данные о применении препарата винорелбин в г. Москве при лечении первичных пациентов. Нет возможности достоверно распределить препарат винорелбин по формам выпуска, т. к. на сегодняшний день используются разные варианты учета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в 2015 г. в г. Москве пациенты с метастатическим РМЖ лечение винорелбином получили 113 пациентов, получили другие виды химиотерапии – 1056 пациентов, не проводилось никакого лечения 1209 пациентам. В качестве 1-й линии терапии препарат получили 13,5% больных, 2-й линии – 59,7%, 3-й линии – 26,8%. Большинство получивших препарат пациентов относилось к возрастной группе 60–64 года. Распределение пациентов с метастатическим РМЖ по возрасту в группах пациентов, получивших винорелбин, получивших другие виды химиотерапии и не получивших никакого лечения, приведено на рис. 2–4 соответственно.

В 2015 г. препарат отменялся гораздо реже в группе пациентов, получивших пероральную форму винорелби-

**Рис. 2.** Распределение пациентов с метастатическим РМЖ, получивших винорелбин, по возрасту, в г. Москве за 2015 г.**Рис. 3.** Распределение пациентов с метастатическим РМЖ, получивших другие виды химиотерапии, по возрасту, в г. Москве за 2015 г.**Рис. 4.** Распределение пациентов с метастатическим РМЖ, не получивших никакого лечения, по возрасту, в г. Москве за 2015 г.

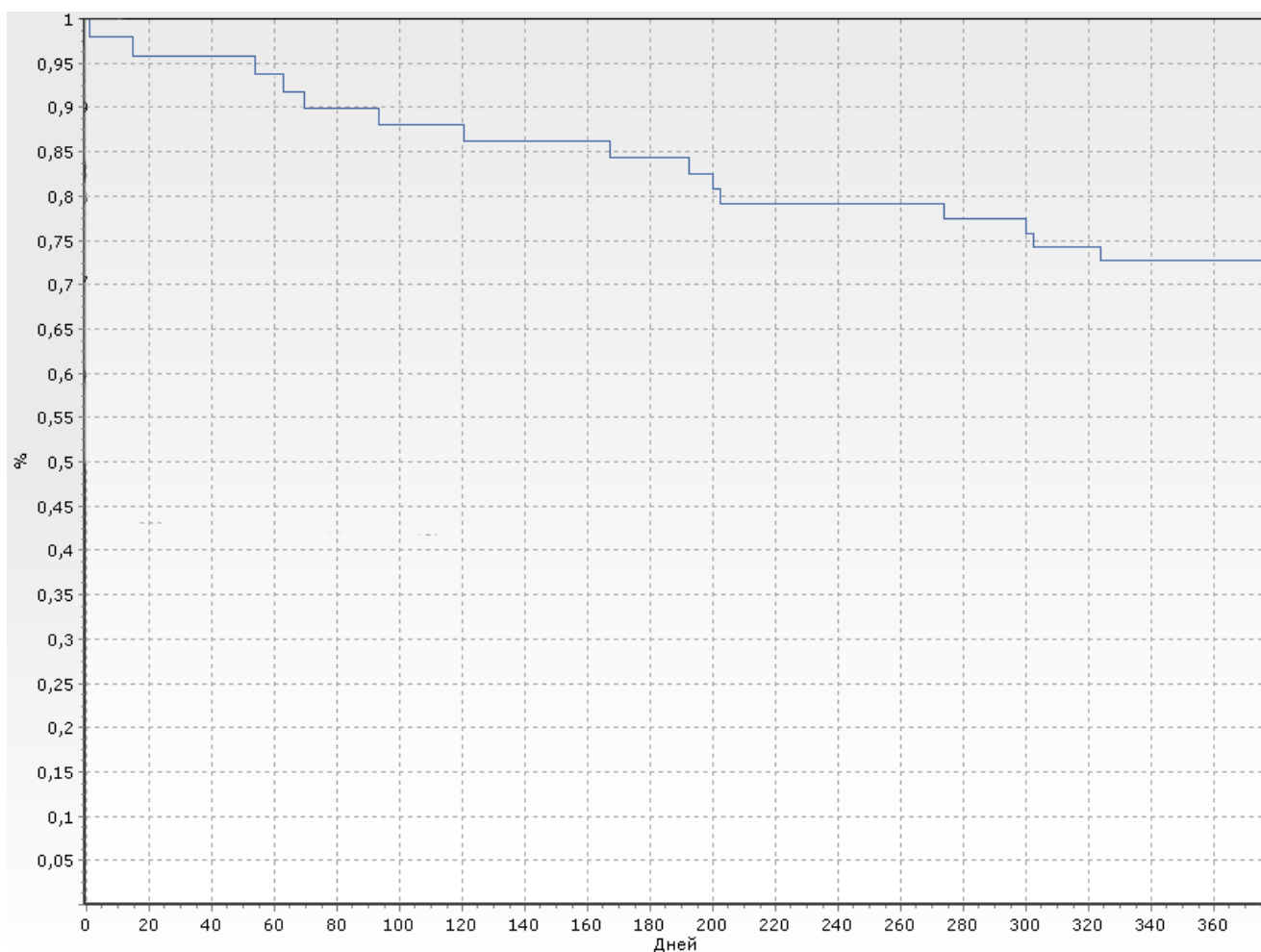


Рис. 5. 1-летняя выживаемость у пациентов с РМЖ IV стадии в группе винорелбина

на, чем в группе инъекционного введения – 12% и 53% соответственно, что может косвенно указывать на большее удобство и приемлемость пациентами пероральной формы.

Также был проведен анализ 1-годовой выживаемости у пациентов, больных метастатическим РМЖ, получивших винорелбин, получивших другие схемы терапии и не получивших лечения. Графики 1-годовой выживаемости представлены на рис. 5–7.

При расчете доверительных интервалов 1-летней выживаемости между группой больных, получивших лечение винорелбином (ДИ 95%; 0.25–1.0), получивших другие виды лечения (ДИ 95%; 0.47–1.0) и не получивших лечения вообще (ДИ 95%; 0.32–0.49), достоверной разницы получено не было, однако отмечена четкая тенденция к появлению разницы между группой больных, получивших винорелбин, и группой пациентов, не получивших никакого лечения.

ДИСКУССИЯ

Выбор препарата в режиме монотерапии у пациенток с метастатическим РМЖ требует индивидуализированного подхода с всесторонней оценкой эффективности, токсичности, анамнеза пациентки и индивидуальных предпочтений с целью продления жизни и сохранения ее качества за счет уменьшения симптомов, ассоциированных с метастатической болезнью. Для больных, уже получивших химиотерапию, на сегодняшний день оптимальный режим не установлен, несмотря на то, что несколько препаратов показали противоопухолевую активность в качестве монотерапии. Комбинированная терапия обладает, как правило, большей частотой ответа на проводимое лечение и увеличивает выживаемость без прогрессии, но не улучшает общую выживаемость в сравнении с монотерапией, а также обладает большей токсичностью.

Винорелбин, в особенности его пероральная форма, широко используется для лечения метастатического РМЖ прежде всего из-за его хорошей переносимости. На на-

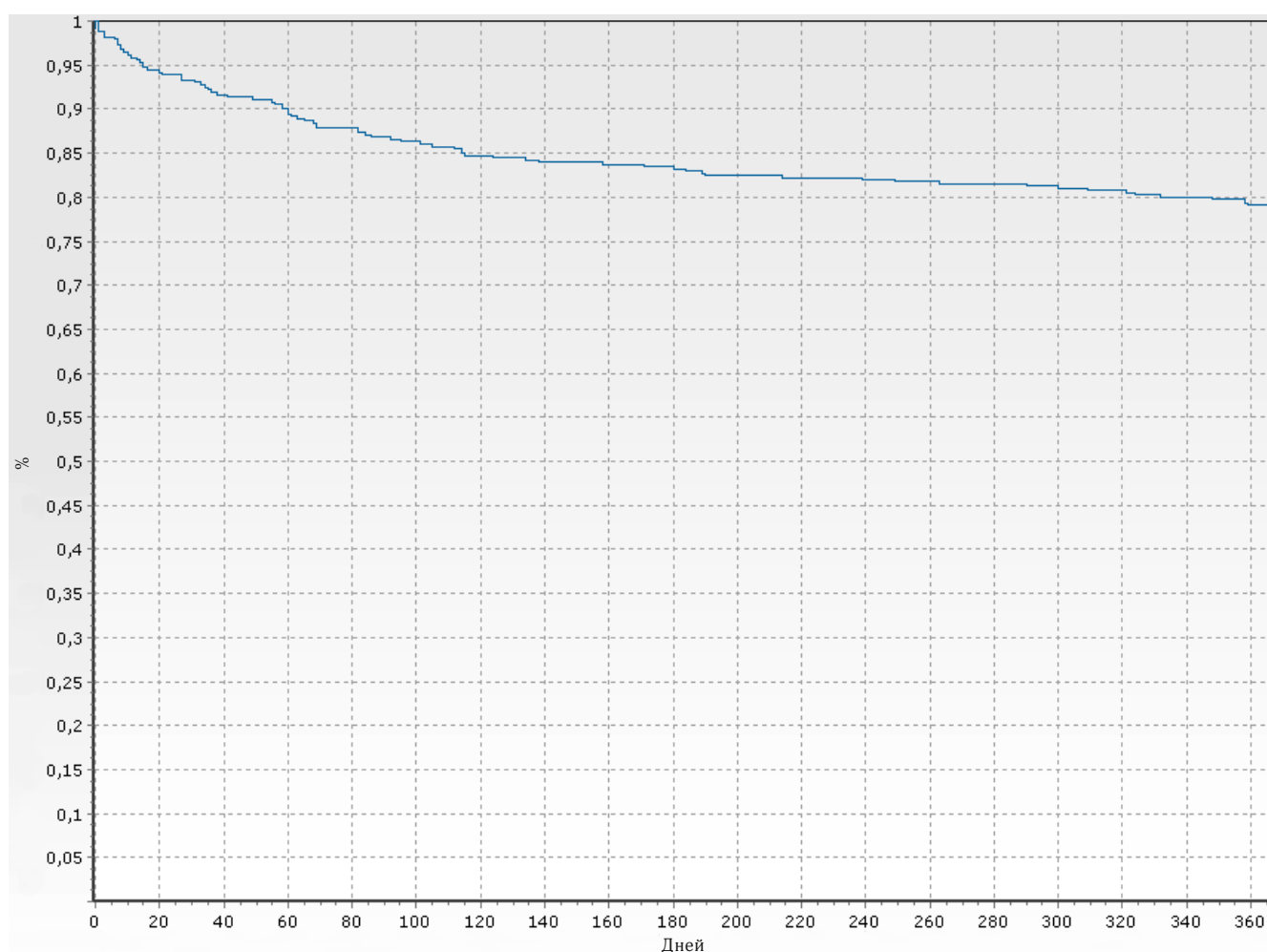


Рис. 6. 1-летняя выживаемость у пациентов с РМЖ IV стадии в группе лечения не винорелбином (другие режимы)

стоящий момент не проводилось исследований III фазы, оценивающих эффективность винорелбина в качестве монотерапии. В клиническом исследовании II фазы, включившем 50 пациентов с распространенным РМЖ, винорелбин назначался внутривенно на 1-й и 8-й дни трехнедельного цикла. Частота ответа на проводимую терапию составила 20%, а медиана выживаемости до прогрессии составила 115 дней [8].

Пероральная форма винорелбина в качестве монотерапии может быть оптимальным режимом лечения у пациенток, где основной целью является контроль медленно прогрессирующей болезни, в том числе у пациенток без агрессивных висцеральных метастазов, либо у пациенток, резистентных к гормональной терапии. Такое лечение может сохранить качество жизни этой категории больных [5].

В данной ретроспективной работе был проведен анализ только лишь 1-годовой выживаемости, что было продиктовано недостаточностью первичных данных. Также

нет точных сведений о частоте, виде и степени побочных эффектов, причинах отмены лечения. В настоящий момент в г. Москве внедряется система всестороннего учета выявления и лечения онкологических больных, что несомненно позволит оценивать эффективность, переносимость и экономическую целесообразность различных видов терапии, а учет такого прогностически важного критерия, как биологический тип опухоли, уже был внедрен в конце 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Винорелбин является эффективным и хорошо переносимым препаратом при лечении больных с метастатическим РМЖ. Данные опубликованных статей позволяют заключить, что пероральные формы этого препарата являются предпочтительными для данной тяжелой категории больных.

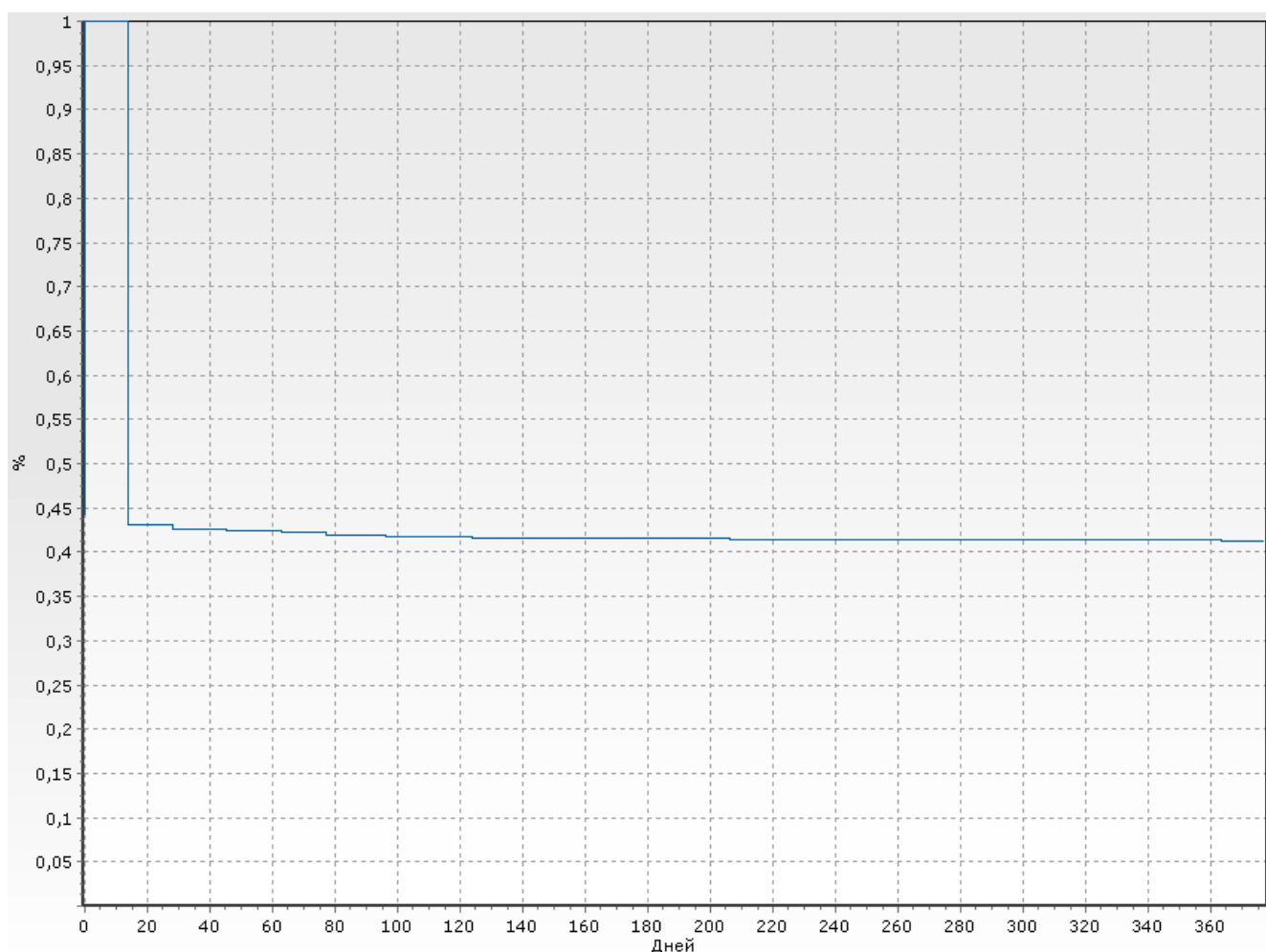


Рис. 7. 1-летняя выживаемость у пациентов с РМЖ IV стадии в группе больных, не получивших лечения

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin* 2016;66:7–30.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016.
3. (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.
4. Xu Y.C., Wang H.X., Tang L., Ma Y., Zhang F.C. Breast J. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. *Breast J.* 2013 Mar-Apr;19(2):180–8. doi: 10.1111/tbj.12071. Epub 2013 Jan 16.
5. Aapro M., Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. *Cancer Treat Rev.* 2012 Apr;38(2):120–6. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.005. Epub 2011 Jul 13.
6. Cardoso F., Costa A., Senkus E., Aapro M., André F., Barrios C.H., Bergh J., Bhattacharyya G., Biganzoli L., Cardoso M.J., Carey L., Corneliussen-James D., Curigliano G., Dieras V., El Saghir N., Eniu A., Fallowfield L., Fenech D., Francis P., Gelmon K., Gennari A., Harbeck N., Hudis C., Kaufman B., Krop I., Mayer M., Meijer H., Mertz S., Ohno S., Pagani O., Papadopoulos E., Peccatori F., Pernaut-Llorca F., Piccart M.J., Pierga J.Y., Ruco H., Shockney L., Sledge G., Swain S., Thomssen C., Tutt A., Vorobiof D., Xu B., Norton L., Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Ann Oncol.* 2017 Jan 1;28(1):16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544.
7. Gregory R.K., Smith I.E. Vinorelbine—a clinical review. *Br J. Cancer* 2000;82:1907–13.
8. Toi M., Saeki T., Aogi K. et al. Late Phase II clinical study of vinorelbine monotherapy in advanced or recurrent breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35(6), 310–315 (2005).

КАМЫШОВ С. В., ПУЛАТОВ Д. А., НИШАНОВ Д. А., ЮЛДАШЕВА Н. Ш.
KAMYSHOV S. V., NISHANOV D. A., PULATOV D. A., YULDASHEVA N. SH.

Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза у больных раком яичника, получивших сопроводительную иммунотерапию

Study of markers of apoptosis, proliferation, and angiogenesis in patients ovarian cancer treated with accompanying immunotherapy

Цитирование: Kamyshev S. V., Nishanov D. A., Pulatov D. A., Yuldasheva N. Sh. Study of markers of apoptosis, proliferation, and angiogenesis in patients ovarian cancer treated with accompanying immunotherapy. *Malignant Tumours* 2017; 1: 84–90

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–84–90

Резюме

Целью работы явилось изучение ряда молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных раком яичника (РЯ). Объектом исследования служили 30 больных РЯ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2011 гг. и получивших стандартное комбинированное лечение. У большей части больных РЯ (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры HER-2/neu и EGFR обнаруживались у 20,0 и 30,0% пациенток соответственно. Показано, что наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения больных РЯ обладают онкомаркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности (ПА) опухоли. Наибольший эффект в увеличении 5-летней выживаемости пациенток оказывала схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом. Положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF и Ki-67 у больных РЯ наряду с высокой ПА опухоли могут служить основанием для проведения данной категории пациенток сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ. В случае положительных значений всех рассмотренных молекулярно-биологических факторов, мы рекомендуем проведение сопроводительной ЭИФТ с плазмаферезом, что может существенно увеличить эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения.

Abstract

The aim of the work was to study a number of molecular biological tumor markers as selection criteria methods of accompanying extracorporeal immunopharmacotherapy (EIFT) in patients with ovarian cancer (OC). The object of the study were 30 patients with OC with II–III clinical stages of the disease who were treated in gynecological cancer RORC MoH Uzbekistan office from 2009 to 2011 years and treated with standard combination therapy. Most of the patients with OC (83.3, 86.7 and 80.0%, respectively) were present molecular biological markers p53, VEGF and Ki-67. At the same time, the markers HER-2/neu and EGFR were found in 20.0% of patients and 30.0 respectively. It is shown that the greatest prognostic value regarding the efficacy of the treatment of patients with OC have tumor markers p53, VEGF and Ki-67, and the level of proliferative activity (PA) of the tumor. The greatest effect in increasing the 5-year survival of patients immunotherapy has provided the accompanying diagram including EIFT with plasmapheresis. Positive okomarkero level of p53, VEGF and Ki-67 in patients with OC, along with high PA tumors can serve as a basis for this category of patients with immunotherapy accompanying EIFT. In the case of positive values of all the above molecular biological factors, we recommend carrying out the accompanying EIFT with plasmapheresis, which can significantly increase the effectiveness of standard anticancer treatment schemes.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак яичника (РЯ), экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ), молекулярно-биологические маркеры опухоли: p53, HER-2/neu, EGFR, Ki-67, VEGF, пролиферативная активность опухоли

KEY WORDS

cervical cancer (CC), extracorporeal immunopharmacotherapy (EIFT), molecular-biological tumor markers: p53, Her-2/neu, EGFR, Ki-67, VEGF, proliferative activity of tumor

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Камышов Сергей Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Нишанов Дониёр Анарбаевич – к.м.н., заведующий отделения патоморфологии, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

Пулатов Дониёр Анварович – д.м.н., профессор, научный руководитель I и II отделений химиотерапии, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

Юлдашева Наргиза Шавкатовна – д.м.н., научный руководитель отделения онкогинекологии, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

CONTACT INFORMATION

Kamishov Sergey Viktorovich MD, PhD, senior researcher, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Nishanov Doniyor Anarbaevich – MD, PhD, head of department of pathomorphology, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Pulatov Doniyor Anvarovich – MD, PhD, DSc, professor, scientific director of I and II departments of chemotherapy, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Yuldashev Nargiza Shavkatovna – MD, PhD, DSc, scientific director of Department of oncogynecology, National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли яичника – одна из актуальных проблем в клинической онкологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 192 тыс новых случаев рака яичника (РЯ) и более 114 тыс женщин умирают от злокачественных опухолей яичника [1, 2].

Химиотерапия наряду с хирургической операцией является одним из основных компонентов лечения РЯ. Однако различные побочные эффекты лечения, связанные с её токсическим воздействием на организм больной, заставляют исследователей искать пути их снижения, в том числе с помощью методов иммунотерапии [3].

Прогноз больных РЯ зависит от ряда клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-биологических факторов. Ведущими клиническими факторами являются стадия заболевания и стратегия лечения больных. Наряду с этим прогноз заболевания сопряжен с особенностями биологических свойств опухоли. Расширение знаний о молекулярных маркерах и изучение их экспрессии

поможет прогнозировать течение заболевания. Большое внимание уделяется изучению степени амплификации генов и экспрессии соответствующих рецепторов и белков, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. Характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственного лечения [4, 5, 6].

За последние годы достигнуты успехи в исследовании иммунологии и иммунотерапии рака, в том числе злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Однако до сих пор не выработаны критерии выбора иммунологических методов, а также недостаточно изучена их эффективность у больных РЯ [7, 8].

Белок p53, являясь продуктом гена-супрессора опухоли TP53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза.

Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса p53 теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена p53 с образованием мутантного онкопротеина – mut-p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады p53 другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится Bcl-2. Увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается его большей агрессивностью, поскольку уменьшается количество опухолевых клеток, подвергающихся апоптозу. При РЯ, по данным разных исследователей, мутантный p53 обнаруживается более чем у половины больных уже на ранних этапах заболевания [9].

Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса Ki-67. Антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и в соответствии с этим отражает пролиферативный пул опухоли. Проллиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). Индекс Ki-67 позволяет оценить степень злокачественности опухоли и прогнозировать течение заболевания в совокупности с другими факторами. Показано, что высокий уровень индекса Ki-67 сопряжен с неблагоприятным прогнозом. В частности, при высоком уровне Ki-67 отмечается ухудшение показателей безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы, яичника, толстой кишки, мочевого пузыря, саркомах мягких тканей и др. При злокачественных опухолях яичника в большинстве случаев выявляется высокий уровень экспрессии Ki-67 [3]. В некоторых работах, посвященных РЯ, показано, что амплификация HER-2/neu, встречающаяся в 10–50%, указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания [10]. Однако существуют и противоположные данные, поэтому практическая значимость HER-2/neu-тестирования остается на сегодня дискуссионной [11, 12]. В последнее время выяснилось, что некоторые муцинозные карциномы яичника имеют амплификацию гена HER2/neu и гиперэкспрессию его белка [13, 14]. В недавно опубликованных результатах геномного анализа 50 образцов светлоклеточного рака яичника показано наличие амплификации HER2/neu в 14% случаев [15]. Получается, что при редкой частоте гиперэкспрессии HER2/neu и амплификации его гена в общей группе карцином яичника в подгруппе муцинозных и светлоклеточных карцином этот рецептор встречается значительно чаще.

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR является трансмембранным гликопротеином, локализующимся

на хромосоме 7p12. EGFR функционирует через димеризацию, активируя тирозинкиназу, участвуя в регуляции нормальной и неопластической клеточной пролиферации. Семейство рецепторов EGFR состоит из 4 членов: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErB3/HER3 и ErB4/HER4. В нормальных физиологических условиях активация HER-рецепторов контролируется временной невысокой экспрессией их лигандов. При трансформации клеток наблюдается гиперэкспрессия этих белков и увеличение количества рецепторов на поверхности клеток. EGFR присутствует во многих нормальных тканях и выраженная экспрессия наблюдается в солидных опухолях. Согласно данным литературы, экспрессия EGFR наблюдается примерно в 40% злокачественных опухолей ЖКТ, легкого, яичников, матки [16, 17, 18].

Основным активатором ангиогенеза считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ответственный за пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также имеющий непосредственное отношение к инвазии и метастазированию опухоли. Накоплены данные, подтверждающие участие VEGF и эпидермального фактора роста (EGF) в построении сосудистого русла, росте и прогрессии злокачественных новообразований. Причем взаимодействие этих лигандов с трансмембранными тирозинкиназными рецепторами рассматривают как важнейший аутокринный путь промоции опухоли. При РЯ различные исследователи отмечают высокую экспрессию VEGF [19, 20].

Таким образом, определение индивидуального профиля онкомаркеров у больных РЯ может способствовать более точному представлению о развитии заболевания и прогнозу об эффективности проводимого лечения, а также необходимости проведения сопроводительной иммунотерапии.

ЦЕЛЬ

Целью работы является изучение ряда молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной иммунотерапии у больных РЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 30 больных РЯ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУЗ с 2009 по 2011 гг. и получивших стандартное комбинированное лечение.

Всем больным РЯ выполнялась комбинированная терапия в неоадьювантном режиме, включающая ПХТ по схеме

Таблица 1. Группы больных раком яичника, n=30		
Методы иммунотерапии	Абс.	%
1. Контрольная (без иммунотерапии)	11	36,7
2. ЭИФТ	10	33,3
3. ЭИФТ + плазмаферез	9	30,0

цисплатин 75 мг/м² + циклофосфан 1000 мг/м² в течение 4 дней по 2–4 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной или циторедуктивной операции. В последующем проводили 6 курсов адъювантной ПХТ 6 курсов 1 раз в 3 недели.

В 1-й (контрольной) группе больных иммунотерапию не проводили (табл. 1).

Во 2-й группе больных РЯ проводили ЭИФТ путем эксфузии 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубацией с иммуномодулятором тималином в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин с последующей реинфузией полученного конъюгата.

В 3-й группе пациенток применяли метод ЭИФТ, который являлся расширением возможностей плазмафереза. Осуществляли эксфузию 500–1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», затем проводили ее центрифугирование при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50–80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащего антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Затем полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с тималином в суммарной дозе 30 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных.

Возраст обследованных больных РЯ составил от 27 до 72 лет, средний возраст – 41,7±7,5 лет.

Стадирование заболевания проводилось согласно Международной клинической классификации TNM (7-е издание, 2006 г.).

Изучение данных анамнеза показало, что у большей части (у 43,8%) пациенток анамнез заболевания составил от 1 до 3 месяцев.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала первичной опухоли больных РЯ, полученные до начала исследования. Образцы опухолевой ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин. Гистологиче-

ские препараты окрашивали обычными способами и проводили иммуногистохимические исследования.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему [DakoCytomation, Дания]. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10; x20; x40. Для маркера оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. В иммуногистохимической оценке экспрессии p53 использовали моноклональные мышиные антитела к p53 (клон DO-7), VEGF (клон VG1), Ki-67 (клон M1B-1), EGFR (клон E30) и кроличьи антитела к c-erbB-2 (клон pAb) (DakoCytomation, Дания).

В исследовании применяли следующие критерии оценки маркеров:

1. Опухоль считали отрицательной по p53, если в ткани опухоли отсутствовала ядерная реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%; и положительной по p53, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток.
2. Опухоль считали отрицательной по VEGF, EGFR и HER-2/неу, если в ткани опухоли отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%; и положительной, если было окрашено более 25% опухолевых клеток.
3. Для оценки пролиферативной активности (ПА) опухоли подсчитывали количество Ki-67-положительных опухолевых клеток, приходящихся на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле: ПА = число Ki-67-положительных клеток × 100/общее количество клеток. При этом пролиферативная активность опухоли оценивалась как процент Ki-67 положительных клеток от общего количества опухолевых клеток. Высокая пролиферативная активность соответствовала индексу Ki-67 >40%, низкая пролиферативная активность опухоли соответствовала индексу Ki-67 <40%.

При статистической обработке результатов исследования рассчитывали значения средних величин с показателями их ошибок. Для сравнения достоверности различий между средними величинами использовали критерий Стьюдента. Данные считали достоверными при уровне значимости p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При назначении методов экстракорпоральной иммунотерапии больным мы старались учитывать в наибольшем объеме результаты клинико-диагностических исследований.

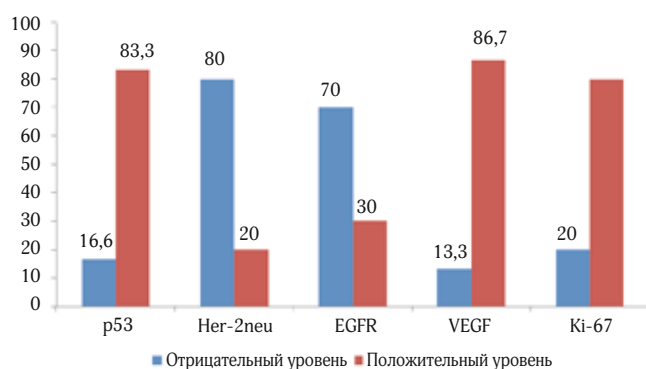


Рис. 1. Количество больных раком яичника с отрицательным и положительным уровнями изучаемых онкомаркеров

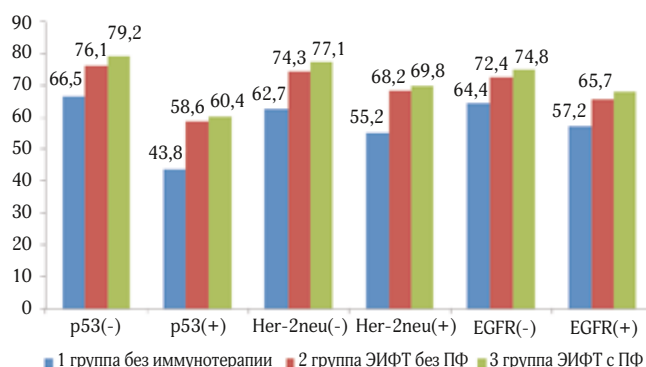


Рис. 2. 5-летняя выживаемость больных раком яичника в зависимости от вида иммунотерапии и экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли p53, Her-2/neu, EGFR

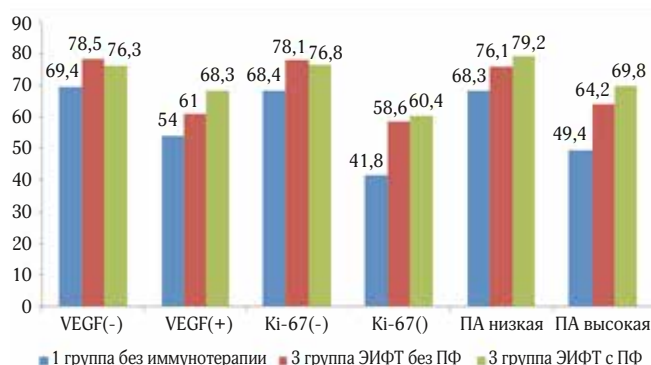


Рис. 3. 5-летняя выживаемость больных раком яичника в зависимости от вида иммунотерапии и экспрессии молекулярно-биологических маркеров VEGF, Ki-67, а также пролиферативной активности (ПА) опухоли

Наилучшие результаты после проведения иммунотерапевтических методов наблюдались в 3-й группе больных, что выражалось в улучшении общего анализа крови, умень-

шении лейкопении и лимфопении, а также нормализации показателей В-лимфоцитов, CD4+, CD8+ и NK. Менее выраженные результаты наблюдались во 2-й группе больных. Степень токсичности химиотерапии у больных РЯ устанавливали по шкале CTC-NCIC. В контрольной группе больных РЯ наиболее часто наблюдалась картина нейтропении и нейропатии на фоне угнетения миелопоэза. Выраженность таких побочных проявлений химиотерапии, как анемия, лейкопения, ухудшение аппетита, тошнота и аллопеция, у части больных составляла третью степень токсичности. Под влиянием ЭИФТ наблюдалось заметное уменьшение токсических эффектов химиотерапии.

Отрицательный уровень p53 был отмечен у 5 (16,6%) пациенток, положительный – у 25 (83,3%) (Рис. 1). Соответствующие показатели при изучении HER-2/neu обнаруживались у 24 (80,0%) и 6 (20,0%) пациенток, при изучении EGFR – у 21 (70,0%) и 9 (30,0%), VEGF – у 4 (13,3%) и 26 (86,7%) и при изучении Ki-67 – у 6 (20,0%) и 24 (80,0%) пациенток. Таким образом, у большей части больных РЯМ уровень изучаемых онкомаркеров был положительным, за исключением HER-2/neu и EGFR, которые были отрицательными у 80,0 и 70,0% пациенток соответственно.

Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечались в группе больных, которым проводилась ЭИФТ с плазмаферезом. Так, в контрольной группе больных выживаемость с отрицательным уровнем p53 составила $62,6 \pm 6,8\%$, тогда как в группах с ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ эти показатели составили $74,1 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$) и $78,1 \pm 7,7\%$ ($p > 0,05$) соответственно (Рис. 2). При положительном значении данного онкомаркера 5-летняя выживаемость составила $43,8 \pm 5,8\%$ для контрольной группы без иммунотерапии и $58,6 \pm 6,7\%$ ($p < 0,05$) и $60,4 \pm 6,3\%$ ($p > 0,05$) для групп с применением методов иммунотерапии соответственно.

Показатели 5-летней выживаемости в контрольной группе больных при рассмотрении маркера HER-2/neu составили $62,7 \pm 4,6\%$ при отрицательном его уровне и $55,2 \pm 6,4\%$ – при его положительном значении (Рис. 2). Соответственно, в группах с иммунотерапией данный показатель составил $68,2 \pm 7,2\%$ ($p < 0,05$) и $74,3 \pm 6,7\%$ ($p < 0,05$) при отрицательном уровне и $69,8 \pm 6,5\%$ ($p > 0,05$) и $77,1 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$) – при его положительном значении.

При рассмотрении маркера EGFR было показано, что при его отрицательном значении в группе без иммунотерапии 5-летняя выживаемость составила $64,4 \pm 5,8\%$, а при положительном – $57,2 \pm 6,0\%$ (Рис. 2). В группе с ЭИФТ соответствующие показатели составили $72,4 \pm 6,9\%$ ($p > 0,05$) и $65,7 \pm 5,6\%$ ($p > 0,05$), а в группе с ЭИФТ+ПФ – $74,8 \pm 7,4\%$ ($p < 0,05$) и $68,0 \pm 6,8\%$ ($p > 0,05$).

При отрицательном значении уровня VEGF в контрольной группе 5-летняя выживаемость пациенток составила $69,4 \pm 5,8\%$ и при положительном – $54,0 \pm 6,0\%$ (Рис. 3).

В группах больных, в которых применялась сопроводительная иммунотерапия, соответствующие значения при отрицательном значении VEGF составили $78,5 \pm 6,8$ ($p > 0,05$) и $76,3 \pm 7,2\%$ ($p > 0,05$), при положительном уровне данного онкомаркера – $61,0 \pm 6,7$ ($p < 0,05$) и $68,3 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$).

Онкомаркер Ki-67 не обнаруживался в опухолях 6 больных, у которых в контрольной группе 5-летняя выживаемость составила $68,4 \pm 6,9\%$ (Рис. 3). При его положительном уровне в группе без иммунотерапии данный показатель составил $41,8 \pm 3,8\%$. В группах с проведением ЭИФИ и ЭИФТ+ПФ при отрицательном Ki-67 показатели выживаемости составили $78,1 \pm 6,5$ ($p > 0,05$) и $76,8 \pm 7,9\%$ ($p > 0,05$) соответственно, а при положительном – $58,6 \pm 6,3$ ($p < 0,05$) и $60,4 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$).

При низком уровне индекса ПА, который высчитывали по Ki-67, 5-летняя выживаемость в группе без иммунотерапии составила $68,3 \pm 7,7$, при высоком его уровне – $49,4 \pm 5,4\%$ (Рис.3). В группах с применением иммунотерапевтических методов 5-летняя выживаемость при низком индексе ПА составила $76,1 \pm 7,8$ ($p > 0,05$) и $79,2 \pm 8,0\%$ ($p > 0,05$), при высоком индексе – $64,2 \pm 6,8$ ($p < 0,05$) и $69,8 \pm 6,7\%$ ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования позволили установить, что у большей части больных РЯ (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры HER-2/neu и EGFR обнаруживались у 20,0 и 30,0% пациенток соответственно. При этом положительный уровень маркеров p53, VEGF и Ki-67 оказывал заметное негативное влияние на показатели 5-летней выживаемости больных РЯ, в случае же HER-2/neu и EGFR такое влияние было не столь выраженным, что указывает на их меньшую прогностическую значимость при данном заболевании.

При этом наибольший эффект в увеличении 5-летней выживаемости больных РЯ оказывала схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом: такое влияние данного метода проявлялось как при положительных, так и при отрицательных уровнях рассмотренных онкомаркеров.

Таким образом, положительный уровень онкомаркеров p53, VEGF и Ki-67 у больных РЯ наряду с высокой ПА опухоли, может служить основанием для проведения данной категории пациенток сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ. В случае положительных значений всех рассмотренных молекулярно-биологических факторов мы рекомендуем проведение сопроводительной ЭИФТ с плазмаферезом, что может существенно увеличить эффективность стандартных схем противоопухолевого лечения.

ВЫВОДЫ

1. У большей части больных раком яичника (у 83,3, 86,7 и 80,0% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры HER-2/neu и EGFR обнаруживались у 20,0 и 30,0% пациенток соответственно.
2. Наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения больных раком яичника обладают молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности (ПА) опухоли.
3. При положительном уровне маркеров p53, VEGF, Ki-67, а также при высокой ПА опухоли, 5-летняя выживаемость больных в группе без сопроводительной иммунотерапии составила $43,8 \pm 5,8$, $54,0 \pm 6,0$, $41,8 \pm 3,8$ и $49,4 \pm 5,4\%$ соответственно, тогда как при отрицательном значении данных маркеров и низком уровне ПА, показатели выживаемости составили $62,6 \pm 6,8$, $69,4 \pm 5,8$, $68,4 \pm 6,9$ и $68,3 \pm 7,7\%$ соответственно.
4. Использование в схемах лечения рака яичника сопроводительной иммунотерапии с ЭИФТ позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость от 6,1 до 18,8%, в зависимости от схемы иммунотерапии и уровня рассмотренных онкомаркеров.
5. Наибольшей эффективностью в увеличении 5-летней выживаемости больных раком яичника обладает схема сопроводительной иммунотерапии, включающая ЭИФТ с плазмаферезом: такое влияние данного метода проявлялось как при положительных, так и при отрицательных уровнях всех рассмотренных онкомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. de la Torre F. J., Garcia A., Gil-Moreno A., Planaguma J., Reventos J., Ramon y Cajal S., Xercavins J. Apoptosis in epithelial ovarian tumors Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immuno-histochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.—2007.— Vol. 130, N1.— P. 121–128.
2. Khouja M. H., Baekelandt M., Nesland J. M., Holm R. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in

- patients with advanced ovarian carcinoma // *Int. J. Gynecol. Pathol.*—2007.— Vol. 26, N4.— P. 418–425.
3. Schindlbeck C., Hantschmann P., Zerzer M., Jahns B., Rjosk D., Janni W., Rack B. et al. Prognostic impact of Ki67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisomerase IIalpha, epidermal growth factor receptor, and nrn23 expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow // *Int. J. Gynecol. Cancer.*—2007.— V.17.— N5.— P. 1047–1055.
 4. Имянитов Е. Н. Молекулярные нарушения в опухолях яичников. В кн.: Горбунова В. А. (ред.). Диагностика и лечение рака яичников.— М.: Медицинское информационное агентство, 2011.— С.15–28.
 Imyanitov Ye.N. Molekulyarnye narusheniya v opukholyakh yaichnikov [Molecular disorders in ovarian tumors]. In book: Gorbunova V. A. Diagnostika i lechenie raka yaichnikov [Diagnosis and treatment of ovarian cancer].— Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2011.— P. 15–28.
 5. Никогосян С. О., Кузнецов В. В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения // *Врач.*—2010.— № 9.— С. 2–9.
 Nikogosyan S. O., Kuznetsov V. V. Rak yaichnikov: voprosy diagnostiki i sovremennyye metody lecheniya [Ovarian cancer: questions of diagnostics and modern methods of treatment] // *Vrach [Doctor]*.—2010.— N9.— P. 2–9.
 6. Kommoss S., Rochon J., Harter P., Heitz F., Grabowski J. P., Ewald-Riegler N., Haberstroh M. et al. Prognostic impact of extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer // *Ann. Surg. Oncol.*—2010.— V.17.— N1.— P. 279–286.
 7. Curtsinger J. M., Gerner M. Y., Lins D. C., Mescher M. F. Signal 3 Availability Limits the CD8 T Cell Response to a Solid Tumor // *Journal of Immunology.*—2007.— V. 178.— P. 6752–6760.
 8. Rosenberg S., Restifo N., Yang J., Morgan R., Dudley M. Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // *Nature Reviews Cancer.*—2008.— N8.— P. 299–308.
 9. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // *Успехи биол. хим.*—2007.— Т. 47.— № 3.— С. 52.
 Chumakov P. M. Belok p53 i ego universalnye funktsii v mnogokletochnom organizme [The protein p53 and its universal function in a multicellular organism] // *Uspekhi biologicheskoi khimii [Advances of Biological Chemistry]*.—2007.— V.47.— N3.— P. 52.
 10. Sylvia M. T., Kumar S., Dasari P. The expression of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2-neu, p53 and Ki-67 in epithelial ovarian tumors and its correlation with clinicopathologic variables // *Pathology & Microbiology.*—2012.— V.55.— N1.— P. 33–37.
 11. Hoopmann M., Sachse K., Valter M. M., Becker M., Neumann R., Ortmann M., Göhring U. J. et al. Serological and immunohistochemical HER-2/neu statuses do not correlate and lack prognostic value for ovarian cancer patients // *Eur. J. Cancer.*—2010.— V.19.— P. 809–815.
 12. Le Page C., Huntsman D. G., Provencher D. M., Mes-Masson A. M. Predictive and Prognostic Protein Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Recommendation for Future Studies // *Cancer.*—2010.— N2.— P. 913–954.
 13. McAlpine J. N., Wiegand K. C., Vang R., Ronnett B. M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S. E. et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // *BMC Cancer.*—2009.— V.9.— P. 433.
 14. Han C. P., Hsu J. D., Yao C. C., Lee M. Y., Ruan A., Tyan Y. S., Yang S. F. et al. HER2 gene amplification in primary mucinous ovarian cancer: a potential therapeutic target // *Histopathology.*—2010.— V. 57.— N5.— P. 763–764.
 15. Tan D. S., Iravani M., McCluggage W. G., Lambros M. B., Milanezi F., Mackay A., Gourley C. et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas // *Clin. Cancer. Res.*—2011.— V.17.— N6.— P. 1521–1534.
 16. Шаназаров Н. А., Сабиров А. Х., Сироткина С. М. Роль эпидермального фактора роста и его рецептора в канцерогенезе: молекулярные механизмы их действия // *Российский биотерапевтический журнал.*—2009.— Т. 8.— № 4.— С. 85–90.
 Shanazarov N. A., Sabirov A. Kh., Sirotkina S. M. Rol epidermalnogo faktora rosta i ego retseptora v kantserogneze: molekulyarnye mekhanizmy ikh deystviya [The role of the epidermal growth factor and its receptor in kantserogneze: molecular mechanisms of action] // *Russian Journal of biotherapeutic.*—2009.— V.8.— N4.— P. 85–90.
 17. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signaling mechanisms and therapeutic opportunities // *Eur. J. Cancer.*—2001.— V.37.— N4.— P. 3–8.
 18. Song X., Shi B., Huang K., Zhang W. miR-133a inhibits cervical cancer growth by targeting EGFR // *Oncol. Rep.*—2015.— V. 34.— N3.— P. 1573–1580.
 19. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.*—2003.— N9.— P.669–676.
 20. Ribatti D. History of research on tumor angiogenesis.— Netherlands, 2009.— 125 p.

IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс-холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия



АОР

Ассоциация онкологов России



Уважаемые коллеги!

14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа

Президент Съезда

Давыдов Михаил Иванович

Председатель Правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, академик РАН, профессор

Научная программа

Организационные вопросы в онкологии:

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно-частное партнерство
- Канцер-регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроскология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное. Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте Съезда www.aor2017.ru

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2017.ru обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бейджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов Съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: assom@aor2017.ru

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт www.aor2017.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет Съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: assom@aor2017.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г. Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда www.aor2017.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Выставка

В рамках работы Съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического, инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660-6004, Телефон: (495) 517-7055

E-mail: commerce@aor2017.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Организационная поддержка

ООО «Медицинское маркетинговое агентство»

Информационная поддержка

Издательство «Династия»



www.aor2017.ru

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

№ 1 – 2017 (22)
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»
АО 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

7 1 1 5 9

КАРТОЧКА

(индекс издания)

На газету
журнал

«Злокачественные опухоли»

(наименование издания)

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

На 20__ год по месяцам

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

почтовый индекс					
код улицы					
дом					
корпус					

Город

село

область

Район

улица

квартира

Фамилия И.О.

INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS WORKSHOPS – RUSSIA

13-15 JULY 2017
SKOLKOVO-HYPERCUBE

13-15 ИЮЛЯ 2017,
СКОЛКОВО-ГИПЕРКУБ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС
ПО ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИИ – РОССИЯ

Application: www.rosoncoweb.ru
deadline 28 April 2017

Подача заявок: www.rosoncoweb.ru
прием заканчивается 28 апреля 2017

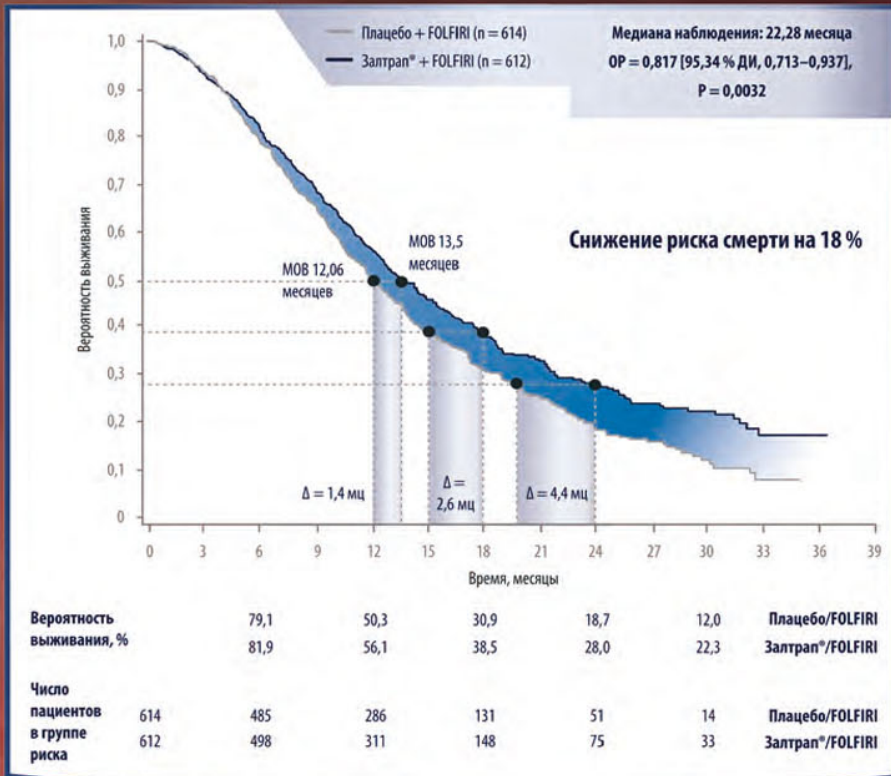
ASCO®

American Society of Clinical Oncology



Залтрап® — первый антиангиогенный препарат, достоверно увеличивающий общую выживаемость в комбинации с FOLFIRI после прогрессирования на химиотерапии с оксалиплатином

VELOUR: общая выживаемость



Залтрап® + FOLFIRI обеспечивает достоверное:

- ◆ увеличение общей выживаемости независимо от предшествующего применения бевацизумаба;
- ◆ увеличение медианы выживаемости без прогрессирования;
- ◆ увеличение частоты объективных ответов.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®

Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцент.
 Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолиат (FOLFIRI)). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберценту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Производитель: Санофи-авентис Дойчланд ГмбХ, Германия. Претензии потребителей направлять по адресу в России: 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

МОВ — медиана общей выживаемости.

SANOFI ONCOLOGY

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
 Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
 SARU.AFL.15.06.0155

¹ Van Cutsem E., et al. J Clin Oncol. 2012 Oct 1; 30 (28): 3499–506.

² Ruff P., et al. Eur J Cancer. 2015 Jan.; 51 (1): 18–26.



ЗАЛТРАП®
афлиберцент

Ловушка для факторов роста сосудов VEGF-A, VEGF-B и PLGF

РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

RUSSCO-KIDNEY CANCER ASSOCIATION
«РАК ПОЧКИ»

19 – 20 МАЯ 2017
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ ОТКРЫТ ДО 1 МАЯ 2017

WWW.ROSONCOWEB.RU