

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

Официальный печатный орган Российской 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

В.Г. Тюриков
О.К. Руснак
Е.В. Бушмелева
А.А. Хисамов

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
Тираж 4000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Злокачественные опухоли

Том 7 № 2/2017

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С. А. Тюляндин, председатель редакционного совета, д.м.н., проф., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Л. В. Болотина, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, Россия

О. А. Гладков, д.м.н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

В. А. Горбунова, д.м.н., проф., РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Н. В. Жуков, к.м.н., ФГБУ ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Е. Н. Имянитов, д.м.н., проф., НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

М. В. Копп, д.м.н., проф., Медицинский центр «Реавиз», Самара, Россия

В. М. Моисеенко, д.м.н., проф., ГОУ ДПО СПбМАПО, ЛДЦ МИБС им. С. М. Березина, Санкт-Петербург, Россия

Д. А. Носов, д.м.н., проф., ФГБУ ЦКБ, Москва, Россия

Р. В. Орлова, д.м.н., проф., СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

И. В. Поддубная, д.м.н., проф., РМАПО, Москва, Россия

В. В. Птушкин, д.м.н., проф., ГКБ им. С. П. Боткина, Москва, Россия

А. Г. Румянцев, д.м.н., проф., ФГБУ ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Д. Л. Строяковский, к.м.н., ГБУЗ МГОБ № 62 ДЗМ, Москва, Россия

И. В. Тимофеев, к.м.н., Российское общество клинической онкологии, Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

М. Ю. Федягин, с.н.с., к.м.н., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

И. Е. Хатьков, д.м.н., проф., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н. С. Бесова, к.м.н., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

В. В. Бредер, к.м.н., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Л. Ю. Владимирова, д.м.н., проф., ФГБУ РНИОИ, Ростов-на-Дону, Россия

Г. П. Генс, д.м.н., МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Н. В. Деньгина, к.м.н., ГУЗ ОКОД, Ульяновск, Россия

М. Г. Ефанов, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

В. Г. Иванов, к.м.н., ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Р. Е. Израилов, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

Л. М. Когония, д.м.н., проф., ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва, Россия

И. В. Колядина, д.м.н., проф., ГМАНПО на базе ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

Е. И. Коноваленко, к.м.н., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

И. А. Королева, д.м.н., проф., Медицинский центр «Реавиз», Самара, Россия

С. Н. Минаков, к.м.н., Минздрав МО, Красногорск, Россия

Т. В. Митин, д-р медицины, доц., отделение радиационной медицины, Орегонский университет медицины и науки, Портленд, Орегон, США

А. З. Протасова, к.м.н., ГОУ ДПО СПбМАПО, Санкт-Петербург, Россия

Г. А. Раскин, к.м.н., СПбГУЗ ГКОД, Санкт-Петербург, Россия

Д. Л. Ротин, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

И. В. Рыков, к.м.н., КБ № 122 им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

А. В. Снеговой, к.м.н., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

С. В. Хохлова, д.м.н., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

К. В. Шишкян, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

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

The official organ of the Russian Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER

Onkoprogress Charity Foundation for Promotion of Cancer Prevention, Diagnosis and Treatment (Onkoprogress Foundation)

CHIEF EDITOR

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

SCIENCE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

V.G. Tyurikov
O.K. Rusnak
E.V. Bushmeleva
A.A. Khisamov

Address for correspondence:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 02 37
+7 909 974 21 21

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications

CERTIFICATE PI NUMBER FS77-57379 FROM 24.03.2014

Distributed free of charge among members of the Russian Society of Clinical Oncology

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

The journal is published four times a year

Format 60x84/8
Circulation 4000 copies

© Onkoprogress Foundation

Please refer to the journal when quoting



Malignant Tumours

TOM 7 № 2/2017

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, Chairman of Editorial Board

I. M. Bolotina, MD, PhD, DSc, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

O. A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Prof., Oncology clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

V. A. Gorbounova, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

N. V. Zhukov, MD, PhD, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia

E. N. Imyanitov, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

M. V. Kopp, MD, PhD, DSc, Prof., REAVIZ Medical University, Samara, Russia

V. M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Dr. Berezin Medical Centre, St. Petersburg, Russia

D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

R. V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

I. V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

V. V. Ptushkin, MD, PhD, DSc, Prof., S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

A. G. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

D. L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

I. V. Timofeev, MD, PhD, RUSSCO, Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia

M. Y. Fedyanin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I. E. Khatkov, MD, PhD, DSc, Prof., Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

N. S. Besova, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

V. V. Breder, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

L. Y. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

G. P. Gens, MD, PhD, DSc, Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

N. V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

M. G. Efanova, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

V. G. Ivanov, MD, PhD, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

R. E. Izrailev, MD, PhD, DSc, Prof., Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

L. M. Kogoniya, MD, PhD, DSc, Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

I. V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, Prof., N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

E. I. Konovalenko, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I. A. Korolev, MD, PhD, DSc, Prof., REAVIZ Medical University, Samara, Russia

S. N. Minakov, MD, PhD, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk, Russia

E. J. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg, Russia

G. A. Raskin, MD, PhD, St. Petersburg City Oncology Clinic, St. Petersburg, Russia

T. V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

D. L. Rotin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

I. V. Rykov, MD, PhD, L. G. Sokolov Memorial Hospital №122, St. Petersburg, Russia

A. V. Snegovoj, MD, PhD, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

S. V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

K. V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 6 ИЗУЧЕНИЕ КОНКОРДАНТНОСТИ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA МЕЖДУ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ И МЕТАСТАЗАМИ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ
М.Ю. Федягин, А.М. Строгонова, А.И. Сендерович, С.Л. Дранко, Н.А. Козлов, А.А. Трякин, О.В. Сехина, Х.Х. М. Эльснукаева, А.А. Буланов, И.А. Покатаев, Д.В. Подлужный, С.С. Гордеев, А.О. Расулов, С.А. Тюляндин

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 14 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.С. Белохвостова, Ю.А. Рагулин КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ
- 19 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ELF В ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА
М.Н. Нариманов, С.А. Тюляндин
- 24 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ ЛЮМИНАЛЬНОГО В РАКА
Д.Б. Ханавова, М.Г. Маджидов

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 28 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДВУХ РЕЖИМОВ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КЛОДРОНАТА НА ДИНАМИКУ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ СКЕЛЕТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В.Г. Моськин, Л.М. Когония ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
- 33 СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЛУЧАЙ ПОЛНОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА БЕВАЦИЗУМАБА
Ф.Ф. Муфазалов, Р.Р. Аббасова, Н.А. Муфазалова, О.В. Гончарова, Л.Х. Сафина, Л.Ф. Муфазалова
- 40 ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА, ПРОЛИФЕРАЦИИ И АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯЧНИКА, ПОЛУЧАВШИХ СОПРОВОДИТЕЛЬНУЮ ИММУНОТЕРАПИЮ
С.В. Камышов, Д.А. Пулатов, Д.А. Нишанов, Н.Ш. Юлдашева
- 47 РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯЧНИКОВ
Д.А. Чекини, А.А. Трякин, М.Ю. Федягин, К.И. Жордания, И.А. Покатаев, А.А. Буланов, Т.И. Захарова, С.А. Тюляндин
- 54 ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНАЦИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Е.И. Коваленко, Л.И. Османова, И.Б. Кононенко, Е.Ф. Абдуллаева, Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 62 НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЛУЧЕНИЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Т.В. Митин, Н.В. Деньгина КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ
- 68 ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР
Д.Л. Ротин, Е.А. Мороз
- 76 МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М.А. Осипов, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотьк, В.В. Клименко, В.А. Косторов, В.В. Семиглазов, Е.В. Цырлина, И.Г. Попович, В.Н. Анисимов, В.Ф. Семиглазов, Л.М. Берштейн КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ
- 83 ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА – ЦЕЛЕВАЯ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
О.П. Шатова, Д.С. Каплун, И.И. Зинкович ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
- 90 ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ СУНИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ. ОБЗОР
А.В. Бяхов, А.А. Хисамов
- 94 ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ИНГИБИТОРОВ PD-1/PD-L1 И РАЗВИТИЕ К НИМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
М.С. Саяпина

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

- 100 РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РМЖ»
Е.В. Артамонова, Л.В. Болотина, В.А. Горбунова, И.А. Демидова, Н.В. Жуков, Л.Г. Жукова, Л.В. Манзюк, Т.Ю. Семиглазова

CONTENTS

FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 6 CONCORDANCE OF KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA MUTATION STATUS BETWEEN THE PRIMARY TUMOR AND METASTASES IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER.
M.Y. Fedyanin, A.M. Stroganova, A.I. Senderovich, S.L. Dranko, N.A. Kozlov, A.A. Tryakin, O.V. Sehina, H.H.M. Elsnukaeva, A.A. Bulanov, I.A. Pokataev, D.V. Podlujnii, S.S. Gordeev, A.O. Rasulov, S.A. Tjulandin

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 14 LONG-TERM RESULTS OF COMBINED AND COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED HER2-POSITIVE BREAST CANCER
A.S. Belokhvostova, Y.A. Ragulin CLINICAL MAMMOLOGY
- 19 EXPERIENCE USE OF A COMBINATION OF ELF IN THE INDUCTION FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC GASTRIC CANCER
M.N. Narimanov, S.A. Tjulandin
- 24 CLINICAL CASE: SENSIBILITY TREATMENT OF LUMINAL B SUBTYPE BREAST CANCER
D.B. Khananova, M.G. Madjidov

OWN INVESTIGATIONS

- 28 ASSESSMENT OF INFLUENCE OF TWO REGIMENS OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF A KLODRONAT ON DYNAMICS OF A PAIN SYNDROME AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BREAST CANCER METASTASIZES IN SKELETON BONES
V.G. Moskin, L.M. Kogoniya SUPPORTING CARE IN ONCOLOGY
- 33 MODERN TACTICS OF TREATMENT OF MALIGNANT GLYOM OF THE BRAIN AND THE CASE OF THE COMPLETE ANSWER OF THE TUMOR ON THE BACKGROUND OF THE LONG-TERM RECEPTION OF BEVACIZUMAB
F.F. Mufazalov, R.R. Abbasova, N.A. Mufazalova, O.V. Goncharova, L.Kh. Safina, L.F. Mufazalova
- 40 STUDY OF MARKERS OF APOPTOSIS, PROLIFERATION, AND ANGIOGENESIS IN PATIENTS OVARIAN CANCER TREATED WITH ACCOMPANYING IMMUNOTHERAPY
S.V. Kamyshev, D.A. Nishanov, D.A. Pulatov, N.Sh. Yuldasheva
- 47 REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH MALIGNANT OVARIAN GERM CELL TUMOURS
D.A. Chekini, A.A. Tryakin, M.Y. Fedyanin, K.I. Zhordania, I.A. Pokataev, A.A. Bulanov, T.I. Zakharova, S.A. Tjulandin
- 54 CHEMOTHERAPY IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB IN BREAST CANCER. RESULTS OF THE OBSERVATIONAL STUDY IN DAILY CLINICAL PRACTICE
E.I. Kovalenko, L.I. Osmanova, I.B. Kononenko, E.F. Abdullaeva, E.V. Artamonova, L.V. Manzyuk

REVIEWS AND ANALYSIS

- 62 NEOADYAVANT CHEMOTHERAPY AND POSTOPERATIVE IRRADIATION IN BREAST CANCER: INTERRELATION AND PROSPECTS
T.V. Mitin, N.V. Dengina CLINICAL MAMMOLOGY
- 68 THE PROBLEM OF CURRENT CLASSIFICATIONS OF THE HEPATOCELLULAR CARCINOMA. ANALYTICAL REVIEW
D.L. Rotin, E.A. Moroz
- 76 METFORMIN IN BREAST CANCER TREATMENT
M.A. Osipov, T.U. Semiglazova, P.V. Krivorotko, V.V. Klimenko, V.A. Kostorov, V.V. Semiglazov, E.V. Tsyrilina, I.G. Popovich, V.N. Anisimov, V.F. Semiglazov, L.M. Bernstein CLINICAL MAMMOLOGY
- 83 ETFORMIN AS TARGET METABOLIC DRUG IN ONCOLOGY
O.P. Shatova, D.S. Kaplin, I.I. Zinkovich SUPPORTING CARE IN ONCOLOGY
- 90 POSSIBILITIES OF USING ALTERNATIVE SCHEMES OF SUNITINIB THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. REVIEW.
A.V. Byakov, A.A. Khisamov
- 94 IMMUNOREGULATORY FUNCTIONS OF PD-1/PD-L1 INHIBITORS AND DEVELOPMENT OF RESISTANCE TO THEM
M.S. Sayapina

EXPERT COUNCIL

- 100 RESOLUTION OF THE ADVISORY BOARD «PROSPECTS FOR THE STUDY AND USE OF ERIBULIN IN ADVANCED BREAST CANCER»
E.V. Artamonova, L.V. Bolotina, V.A. Gorbunova, I.A. Demidova, N.V. Zhukov, L.G. Zhukova, L.V. Manzyuk, T.Y. Semiglazova



Лучшее по материалам международных
конференций и симпозиумов 2017:

ВОСТОК

15-17 сентября, Иркутск



Место проведения:

г. Иркутск, ул. Чкалова, 15 Отель «Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центр»

www.rosoncoweb.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-06-13

Изучение конкордантности мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки

М.Ю. Федягин, А.М. Строгонова, А.И. Сендерович, С.Л. Дранко, Н.А. Козлов, А.А. Трякин, О.В. Сехина, Х.Х. М. Эльснукаева, А.А. Буланов, И.А. Покатаев, Д.В. Подлужный, С.С. Гордеев, А.О. Расулов, С.А. Тюляндин

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: fedianinmu@mail.ru

Резюме:

Цель. Целью настоящего исследования стало изучение факторов, ассоциированных с дискордантностью мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки.

Материалы и методы. был проведен анализ ДНК методом плавления с TaqMan зондами с последующим секвенированием по Sanger для выявления мутаций в горячих точках 2 и 3 экзонов гена KRAS, 2 и 3 экзонов гена NRAS, 15 экзона гена BRAF и 9 и 20 экзонов гена PIK3CA в 148 образцах опухоли 65 пациентов (65 первичных опухолей и 83 метастаза).

Результаты. мутации в генах KRAS, NRAS, PIK3CA и BRAF в первичной опухоли выявлены у 43,1%, 3,1%, 13,8% и 3,1% соответственно. Различия в мутационном статусе генов между первичной опухолью и метастазами выявлены у 29,2% пациентов: 16,9% – в гене KRAS, 3% – в NRAS, 12,3% – в PIK3CA и 3% – в BRAF. Дискордантность по мутационному статусу генов отмечена при локализации метастазов в головном мозге ($p=0,02$) и по брюшине ($p=0,02$). С увеличением времени между удалением первичной опухоли и метастазов увеличивалась и частота случаев расхождения по мутационному статусу генов. Связи дискордантности с другими клиническими и морфологическими факторами установить не удалось.

Вывод. изменения мутационного статуса генов, особенно при длительном течении болезни, ставит вопрос о необходимости выполнения повторных биопсий при прогрессировании заболевания с целью определения мутационного статуса опухоли, которую мы в данный момент лечим.

Ключевые слова: опухолевая гетерогенность, клональная эволюция, рак толстой кишки, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA

Введение

Все больше работ в онкологии посвящено молекулярно-генетическим различиям между первичной опухолью и метастазами. Это становится актуальным не только для молекулярного биолога в рамках понимания процессов канцерогенеза, но и все большее значение приобретает для клинициста в связи с возможным влиянием на выбор терапии метастатического процесса. Тем более в условиях наличия ряда генетических предикторных маркеров для таргетных препаратов. Рак толстой кишки в этом плане – интересная модель для изучения как первичной гетерогенности опухоли, так и процессов эволюции заболевания на фоне терапии. В последние годы опубликованы результаты ряда исследований, демонстрирующих высокую гетерогенность опухолей, в том числе и рака толстой кишки [1–4]. При этом показано, что в основе такой гетерогенности лежат явления клональной эволюции резистентного клеточного клона на фоне проводимой лекарственной терапии [5, 6].

Проведенный ранее нами метаанализ показал, что при сравнении частоты мутаций между первичной опухолью и метастазами по различным генам (KRAS,

NRAS, BRAF) значимых отличий получено не было [7]. Отмечена некоторая тенденция к увеличению частоты встречаемости мутаций в гене PIK3CA в метастазах в сравнении с первичной опухолью. В то же время статистически значимо, хоть и в небольшом проценте, выявляются случаи расхождения мутационного статуса генов KRAS, PIK3CA, но не BRAF и NRAS, между первичной опухолью и метастазами. Эти находки говорят о необходимости выявления признаков, ассоциированных с данной дискордантностью, с целью определения популяции больных, которым необходимо повторное определение мутационного статуса такого клинически значимого гена, как KRAS. Кроме этого, подтверждена и более выраженная степень дискордантности по мутации в гене KRAS при сравнении первичной опухоли и метастазов рака толстой кишки в лимфоузлы. Последнее позволяет сделать вывод, что мутационный статус генов может быть неодинаков у различных метастазов.

Это послужило предпосылкой к проведению собственного исследования конкордантности мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки.

Материалы и методы

В качестве критериев включения в нашем исследовании выступали следующие условия:

- 1) хирургическое лечение рака толстой кишки I – III стадий в условиях проктологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2004 по 2013 год;
- 2) дальнейшее прогрессирование заболевания;
- 3) хирургическое удаление метастазов рака толстой кишки на любом этапе лечения после прогрессирования в условиях РОНЦ им. Н.Н. Блохина;
- 4) наличие доступного гистологического материала для проведения молекулярно-генетического анализа как первичной опухоли, так и метастаза.

Для подтверждения несоответствия мутационного статуса по любому из генов в метастазе в сравнении с первичной опухолью более чем у 20% пациентов необходимо включение в анализ 61 больного при условии мощности исследования 90%, показателя $\alpha=0,05$.

Из 1457 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки I–III стадии, критериям включения в анализ удовлетворяли 65 больных. Материал был доступен из 65 первичных опухолей и 83 метастаза.

Средний возраст пациентов составил 57 лет (31–76, $\sigma=10,4$), мужской пол – 48%. Среднее число операций по удалению метастазов – 1,4 (1–5, $\sigma=0,76$). Более подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Признак	N (%)
Пол	
женский	34 (52,3%)
мужской	31 (47,7%)
Локализация первичной опухоли	
правые отделы	7 (10,8%)
левые отделы	23 (35,4%)
прямая кишка	35 (53,8%)
муцинозный рак	16 (24,6%)
Степень дифференцировки рака	
низкодифференцированный	5 (7,7%)
умеренно-дифференцированный	43 (66,1%)
высокодифференцированный	6 (9,2%)
неизвестно	11 (17%)
Стадия	
1	4 (6,2%)
2	27 (41,5%)
3	34 (52,3%)
Лучевая терапия	21 (32,3%)
Любая химиотерапия до удаления метастазов	57 (87,7%)
Число органов, пораженных метастазами	
1	49 (75,4%)
2	12 (18,5%)
3	4 (6,2%)
Метастазы в печени	37 (56,9%)
Метастазы в легких	13 (20%)
Метастазы в головном мозге	2 (3,1%)
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	3 (4,6%)
Метастазы в периферических лимфоузлах	3 (4,6%)
Метастазы по брюшине	3 (4,6%)

Как видно из табл. 1, первичная опухоль локализовалась в правых отделах ободочной кишки у 10,8%, в левых отделах – у 35,4%, в прямой кишке – у 53,8% пациентов. Медиана времени между удалением первичной опухоли и удалением метастаза составила 16 месяцев (2–63 месяцев, $\sigma=12,5$). Большинству больных перед удалением метастаза проводилась химиотерапия (87,7%). Ни один из пациентов перед удалением метастаза не получал анти-EGFR моноклональных антител.

Был проведен анализ ДНК методом плавления с TaqMan зондами с последующим секвенированием по Sanger для выявления мутаций в горячих точках 2 и 3 экзонов гена KRAS, 2 и 3 экзонов гена NRAS, 15 экзона гена BRAF и 9 и 20 экзонов гена PIK3CA в 148 образцах опухоли 65 пациентов (65 первичных опухолей и 83 метастазов).

Статистический анализ

Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применялся тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (5 и менее больных) применялся метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Mann-Whitney. Оценка зависимых параметрических признаков с неправильным распределением проводилась с помощью критерия Вилкоксона. При использовании перечисленных методов статистики применялся 95%-ный доверительный интервал и значение двустороннего «р». Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового биноминального регрессионного анализа. Статистический анализ проводился в среде программ SPSS v. 22, Inc, Chicago, IL.

Результаты

Изучение факторов, ассоциированных с дискордантностью мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки

В первичной опухоли частота выявления мутаций в гене KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA составила 43,1%, 3,1%, 3,1% и 13,8% соответственно. Различия в мутационном статусе генов KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA между первичной опухолью и хотя бы одним метастазом выявлены у 19 пациентов (29,2%): у 11 пациентов (16,9%) – по гену KRAS,

у 2 (3%) – по гену NRAS, у 2 (3%) – по гену BRAF и у 8 (12,3%) – по гену PIK3CA. При этом появление мутаций в метастазе при диком типе гена KRAS в первичной опухоли отмечено у 2/11 (18,2%) пациентов, а исчезновение мутации в метастазе – у 7/11 (63,6%) больных, еще у 2 из 11 пациентов (18,2%) мутация в гене KRAS «поменяла» свою локализацию. В отношении гена NRAS у одного пациента мутация «поменяла» свою локализацию, еще у одного – появилась в метастазе при диком типе гена в первичной опухоли. В отношении гена BRAF в одном случае мутация перестала определяться в метастазе, в другом – появилась в метастазе. Что же касается гена PIK3CA, у 4/8 (50%) пациентов мутация стала определяться в метастазе при диком типе данного гена в первичной опухоли, у 4/8 (50%) – перестала выявляться в метастазе.

Отмечено влияние некоторых локализаций метастазов на частоту расхождения по мутационному статусу генов. Так, во всех случаях метастазов в головной мозг ($n=2$) отмечено расхождение по мутационному статусу генов BRAF или PIK3CA ($p=0,08$, в сравнении с другими локализациями метастазов): у одного пациента отмечалась мутация в гене BRAF (V600E) в первичной опухоли, но она не выявлялась в метастазе; во втором наблюдении аналогичные изменения коснулись мутации в 9 экзоне гена PIK3CA (E542K). При метастазах по брюшине ($n=3$) значимо чаще отмечалась дискордантность по мутации в гене KRAS ($p=0,02$, в сравнении с другими локализациями). У всех трех больных в первичной опухоли выявлялась мутация в гене KRAS, тогда как в метастазах она не обнаруживалась. При этом у одного пациента мутация в гене KRAS стала другой локализации (G12C – в первичной опухоли, G15S – в метастазе), а у второго стали выявляться мутации в гене BRAF (V600E) и NRAS (T58R), у третьего появилась мутация в гене NRAS. При метастазах в мягких тканях ($n=2/8$) у одного пациента отмечалось исчезновение мутации в гене KRAS в метастазе в сравнении с первичной опухолью, у второго пациента, наоборот, в первичной опухоли отмечалась мутация в гене NRAS и дикий тип гена KRAS, тогда как в метастазе выявлена обратная ситуация – мутация в гене KRAS и дикий тип гена NRAS. У оставшихся 5 пациентов отмечено совпадение по мутационному статусу исследуемых генов между первичной опухолью и метастазом в мягких тканях ($p=0,57$).

При сравнении характеристик пациентов с дискордантностью или совпадением по мутационному статусу всех 4 генов выявлено, что дискордантность характерна для пациентов с метастазами в головной мозг ($p=0,08$) и по брюшине ($p=0,02$). Такие параметрические показатели, как возраст и время с момента удаления первичной опухоли и появления первого метастаза, не отличались между сравниваемыми группами: $p=0,3$ и $p=0,5$ соответственно.

При проведении регрессионного анализа было выявлено, что такие параметры, как возраст, пол, показатель

T или N, степень дифференцировки опухоли, другие гистологические характеристики, локализация первичной опухоли, проведение адьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии, число органов, пораженных метастазами, локализация метастазов, не влияли на риск расхождения мутационного статуса в исследуемых генах ($p>0,05$). Отмечена тенденция к увеличению шанса дискордантности по любому из исследуемых генов, если первичная опухоль имела мутацию в генах RAS (OR 4,5, 95% ДИ 1,07–10,08, $p=0,08$). Так, при наличии мутации в генах RAS в первичной опухоли в 4,5 раза выше шанс изменения мутационного статуса в генах RAS в метастазах в сравнении с пациентами с диким типом гена RAS в первичной опухоли (OR 4,5, 95% ДИ 1,07–10,08, $p=0,04$).

Изучение гетерогенности мутационных изменений в генах KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA и клональной эволюции в первичной опухоли и метахронных метастазах

В предыдущем разделе нам не удалось выявить влияния метахронности возникновения метастазов на развитие дискордантности мутационного статуса генов. Вероятно, это было связано с тем, что у всех больных в нашей популяции были метастазы, развившиеся через некоторое время с момента операции на первичной опухоли. Кроме этого, было отмечено, что в случае, если пациенту выполнялось в течение определенного времени несколько операций по удалению метастазов, то эти метастазы различались между собой. С целью подтверждения данных наблюдений мы провели под анализ исследуемой популяции больных, введя дополнительные критерии включения:

- 1) появление метастазов минимум через 12 месяцев с момента удаления первичной опухоли;
- 2) последовательное удаление 2 и более метастазов.

Данным критериям оборо соответствовало 19 из 65 больных (29,3%).

Средний возраст пациентов составил 61 год (46–76, $\sigma=9,1$), мужской пол – 42%. Среднее число метастазэктомий составило 2,4 (2–5, $\sigma=0,76$). Значимых отличий в характеристике больных от всей группы пациентов получено не было. У большинства (94,7%) больных первичная опухоль локализовалась в левых отделах ободочной и прямой кишки. Медиана времени между удалением первичной опухоли и удалением метастаза составила 19 месяцев (12–63 месяцев, $\sigma=14$). Большинству пациентов перед удалением метастаза проводилась химиотерапия (94,7%). Ни один из пациентов перед удалением метастаза не получал анти-EGFR моноклональных антител.

Мутации в первичной опухоли в генах KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA встречались в 52,6%, 5,3%, 0% и 15,8% соответственно. Поражение хотя бы 1 из 4 исследуемых генов в первичной опухоли отмечено у 13 из 19 (68%) больных.

Мутации в материале из первого удаленного метастаза в генах KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA выявлены в 64,4%, 0%, 0% и 21% соответственно. В материале, полученном при после-

Таблица 2. Индивидуальные данные по мутационному статусу генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA в первичной опухоли и метастазах

Пациент	Первичная опухоль				1 Метастаз				2 Метастаз				3–4 Метастаз			
	KRAS	PIK	NRAS	BRAF	KRAS	PIK	NRAS	BRAF	KRAS	PIK	NRAS	BRAF	KRAS	PIK	NRAS	BRAF
01	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
03	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
04	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
07	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
08	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
09	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
14	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
15	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
16	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
17	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

* PIK – PIK3CA.

** Данные по 5 метастазам у 2 пациентов в таблице не представлены в связи с отсутствием изменений мутационного статуса.

*** Синим цветом выделены пациенты с расхождением мутационного статуса по одному из генов.

**** – (+) обозначены наблюдения с мутацией в гене.

дующей операции по удалению метастазов, мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA обнаруживались у 57,9% (11/19), 5,2% (1/19), 0% и 10,5% (2/19) соответственно. Изменения между первичной опухолью и метастазами по любому из генов в процессе прогрессирования заболевания затрагивали ген KRAS – у 26,3%, ген NRAS – у 5,2%, ген PIK3CA – у 21% больных, суммарно – у 9 из 19 пациентов (47,3%). Изменения гена BRAF обнаружено не было. Подробно информация по изменениям по каждому больному представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что у ряда пациентов часть клонов, имевших ту или иную мутацию в первичной опухоли, становились незначимыми в развитии метастазов, а оставались те, которые имели способность к метастазированию или более агрессивное течение. Это также поддерживает факт появления в метастазах мутации гена KRAS в метастазе при диком его типе в первичной опухоли. Вероятно, в первичной опухоли данный клон был представлен в небольшом проценте, но именно он реализовался в процессе метастазирования как при появлении 1 метастаза, так и последующих (пациент № 13). В другой ситуации оба клона оказались с мутацией, и с диким типом гена KRAS, что привело к развитию 2 метастазов, отличающихся мутационным статусом (пациент № 16). В некоторых ситуациях происходит накопление

менее важных мутаций, например, появление в 4 метастазе у 15 пациента мутации в гене PIK3CA при сохраняющейся на протяжении всего времени мутации в гене KRAS.

При сравнении между собой клинико-морфологических характеристик больных с различиями и конкордантностью по мутационному статусу хотя бы по одному из генов только по частоте локализации опухоли в прямой кишке сравниваемые группы статистически значимо различалась между собой: 6/12 (50%) в группе конкордантности и 7/7 (100%) в группе дискордантности ($p=0,03$). По другим признакам, включая возраст и время с момента удаления первичной опухоли до удаления первого метастаза, сравниваемые группы не различались ($p>0,05$).

Обсуждение

При сравнении собственных результатов с результатами метаанализа получены аналогичные данные: наибольшее расхождение по мутационному статусу между первичной опухолью и метастазами обнаружено для генов KRAS и PIK3CA, тогда как расхождение по статусу генов

NRAS и BRAF не превышало 3%. В отличие от других исследований, в данный анализ не были включены пациенты с синхронно удаляемой первичной опухолью и метастазами, у каждого больного операция на первичной опухоли выполнялась по поводу I–III стадии болезни, а метастазы выявлялись позднее. Это, возможно, объясняет несколько больший процент расхождений по статусу генов KRAS и PIK3CA в нашем анализе в сравнении с мировыми данными [8–17]. Эта тенденция особенно прослеживается в поданализе пациентов, у которых метастазы возникли через 12 месяцев с момента удаления первичной опухоли и которым удалялись последовательно несколько метастазов. В этой подгруппе больных нам удалось подтвердить случаи клonalной эволюции опухоли, когда с течением времени отбирался небольшой (мутация не определялась в первичной опухоли), но устойчивый к терапии клон с мутацией в том или ином гене, который в дальнейшем и давал метастазы (мутация определялась в метастазе). Такие ситуации более редки для синхронно возникающих метастазов, когда в первичной опухоли преобладает наиболее патогенный опухолевый клон, который и приводит к раннему метастазированию. Это видно по результатам работ, суммированных в метаанализе [8–28]. Выявленные нами случаи различного мутационного статуса ряда генов не только между первичной опухолью и метастазами, но и метастазами между собой, отвечают на вопрос о причине встречающейся в клинической практике ситуации с разнонаправленным ответом опухоли на лечение, когда ряд очагов уменьшается, а ряд – растёт.

Понятно, что очередное ретроспективное одноцентровое исследование не изменит выводы анализа, поэтому мы

поставили основной своей целью определение факторов, по которым можно предсказать изменение дискордантности, чтобы повторно определить мутационный статус изучаемых генов. Это становится особенно актуально, так как мы показали, что не только дикий тип гена в первичной опухоли затем становится мутантным клоном, но, что важнее, пациенты с ранее выявленной в первичной опухоли мутацией, в том числе и в гене KRAS, могут иметь дикий тип гена в метастазе, что открывает этому пациенту возможность назначения анти-EGFR моноклональных антител. Также нами выявлено, что при последующем удалении метастазов, особенно при локализации метастазов в головном мозге или по брюшине, или при метахронных метастазах и локализации первичной опухоли в прямой кишке выше шанс развития расхождения мутационного статуса генов.

Таким образом, изменение мутационного статуса генов, особенно при длительном течении болезни, ставит вопрос о необходимости выполнения повторных биопсий при прогрессировании заболевания с целью определения мутационного статуса опухоли, которую мы в данный момент лечим. Особенно это актуально в случае, когда выбор терапии определяется отсутствием или наличием мутаций в тех или иных генах, что сейчас все чаще встречается в лечении больных раком толстой кишки. Нами показано, что метастазы могут различаться между собой по состоянию генов, а выполнение в клинической практике биопсии каждого очага, когда речь идет о неоперабельных метастазах, малоприменимо. В связи с чем стало развиваться новое малоинвазивное направления мониторинга за всеми мутационными изменениями в опухоли, возникающими в процессе лечения, – изучение циркулирующей в крови опухолевой ДНК.

Информация об авторах

Михаил Ю. Федягин, к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Анна М. Строгонова, к.м.н., с.н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека

Анастасия И. Сендерович, к.м.н., н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека

Светлана Л. Дранко, м.н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека

Николай А. Козлов, к.м.н., и. о. заведующего отдела патологической анатомии опухолей человека

Алексей А. Трякин, д.м.н., и. о. заведующего отделением комбинированных методов лечения опухолей

Ольга В. Сехина, к.м.н., н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии

Хеда Х.М. Эльснукаева, ординатор отделения клинической фармакологии и химиотерапии

Анатолий А. Буланов, к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии

Илья А. Покатаев, к.м.н., с.н.с., отделения клинической фармакологии и химиотерапии

Данил В. Подлужный, к.м.н., и. о. заведующего хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы

Сергей С. Гордеев, к.м.н., с.н.с. хирургического отделения проктологии

Арсен О. Расулов, д.м.н., заведующий хирургическим отделением проктологии

Сергей А. Тюляндин, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-06-13

For citation: Fedyanin M. Y., Stroganova A. M., Senderovich A. I., Dranko S. L., Kozlov N. A. et al. Concordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status between the primary tumor and metastases in patients with colorectal cancer. *Malignant Tumours* 2017; 2: 06–13. (In Russ.)

Concordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status between the primary tumor and metastases in patients with colorectal cancer

М. Ю. Федянин, А. М. Строгонова, А. И. Сендерович, С. Л. Дранко, Н. А. Козлов, А. А. Трякин, О. В. Сехина, Х. Х. М. Эльснукаева, А. А. Буланов, И. А. Покатаев, Д. В. Подлужний, С. С. Гордеев, А. О. Расулов, С. А. Тюляндин

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: fedianinmu@mail.ru

Abstract:

Introduction. The concordance of KRAS gene mutation status between the primary and metastatic CRC is 95%. The aim of this study was to find factors associated with the discordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mutation status between the primary tumors and metastases in pts with CRC.

Patients and methods. We performed DNA melting analysis with TaqMan probes and following Sanger sequencing to detect mutation hot-spots in KRAS exons 2 and 3, NRAS exons 2 and 3, BRAF exon 15, PIK3CA exons 9 and 20 in 148 tumor tissues from 65 pts (65 primary tumors and 83 metastases).

Results. Mutations in KRAS, NRAS, PIK3CA and BRAF genes in primary tumors were detected in 43.1%, 3.1%, 13.8% and 3.1%, respectively. Discordance of mutation status of genes was identified in 29.2% of patients: 16.9% in KRAS, 3% in NRAS, 12.3% in PIK3CA and 3% BRAF status. In all cases of metastases in the brain we found the discordance in KRAS and PIK3CA mutation status ($p=0.08$). Also, peritoneal metastases had discordance in KRAS status ($p=0.02$). With the increase of period from removal of the primary tumor and metastases, the incidence rate of changes in the mutational status of the genes also increased.

Conclusion. discordance of the mutational status of genes, especially in the long course of the disease, raises the question of repeating biopsies in the progression of the disease.

Keywords: intratumor heterogeneity, clonal evolution, colorectal cancer, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA

Information about the authors:

Михаил У. Федянин, МД, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Анна М. Строгонова, МД, PhD, Department of Pathomorphology

Anastacia I. Senderovich, МD, PhD, Department of Pathomorphology

Светлана Л. Дранко, МD, Department of Pathomorphology

Николай А. Козлов, МD, PhD, Department of Pathomorphology

Алексей А. Трякин, МD, PhD, Department of Combined Tumor Treatments

Ольга В. Сехина, МD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Хеда К.М. Эльснукаева, МD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Анатолий А. Буланов, МD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Илья А. Покатаев, МD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Данил В. Подлужний, МD, PhD, Department of Liver Surgery

Сергей С. Гордеев, МD, PhD, Department of Coloproctological Surgery

Арсен О. Расулов, МD, PhD, Department of Coloproctological Surgery

Сергей А. Тюляндин, проф., МD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Литература • References

1. McGranahan N., Swanton C. Biological and therapeutic impact of cancer evolution, *Cancer Cell*, 2015, Vol. 27, pp. 15–26.
2. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., Larkin J., Endesfelder D., Gronroos E. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing, *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, pp. 883–92.
3. Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y., Agrawal N. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies, *Sci. Transl. Med.*, 2014, Vol. 6, Issue 224, p. 224ra24.
4. Piotrowska Z., Niederst M.J., Karlovich C.A. et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFR T790 wild-type clones following treatment of T790M-positive cancers with a third-generation EGFR inhibitor, *Cancer Discov.*, 2015, Vol. 5, No. 7, pp. 713–22.
5. Diaz L.A. Jr, Williams R.T., Wu J. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers, *Nature*, 2012, Vol. 486, No. 7404, pp. 537–40.
6. Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer, *Nature*, 2012, Vol. 486, No. 7404, pp. 532–6.
7. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Тюляндина С.А. Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса генов между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2017. Т. 7. № 1. С. 27–41. [Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Tyulyandina S.A. Meta-analysis of clinical trials on concordance of mutational status of primary tumour and distant metastases of colorectal cancer, *Oncological Coloproctology*, 2017, Vol. 7, No. 1, pp. 27–41. (In Russ.)].
8. Kawamata H., Yamashita K., Kojo K. et al. Discrepancies between the K-ras mutational status of primary colorectal cancers and corresponding liver metastases are found in codon 13, *Genomics*, 2015, Vol. 106, No. 2, pp. 71–5.
9. Kawamoto Y., Tsuchihara K., Yoshino T. et al. KRAS mutations in primary tumours and post-FOLFOX metastatic lesions in cases of colorectal cancer, *Br. J. Cancer*, 2012, Vol. 107, No. 2, pp. 340–4.
10. Kim M. J. et al. Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer, *BMC Cancer*, 2012, Vol. 12, p. 347.
11. Kleist B., Kempa M., Novy M. et al. Comparison of neuroendocrine differentiation and KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA/TP53 mutation status in primary and metastatic colorectal cancer, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2014, Vol. 7, No. 9, pp. 5927–39.
12. Knijn N., Mekenkamp L.J.M., Klomp M. et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer*, 2011, Vol. 104, No. 6, pp. 1020–1026.
13. Lee S., Haq F., Kim D. et al. Comparative genomic analysis of primary and synchronous metastatic colorectal cancers, *PLoS One*, 2014, Vol. 5, No. 9, e90459.
14. Li Z.Z., Bai L., Wang F. et al. Comparison of KRAS mutation status between primary tumor and metastasis in Chinese colorectal cancer patients, *Med. Oncol.*, 2016, Vol. 33, No. 7, p. 71.
15. Losi L., Benhettar J., Costa J. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer, *Eur. J. Cancer*, 1992, Vol. 28A, pp. 1115–20.
16. Loupakis F., Pollina L., Stasi I. et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, pp. 2622–2629.
17. Mariani P., Lae M., Degeorges A. et al. Concordant analysis of KRAS status in primary colon carcinoma and matched metastasis, *Anticancer Res.*, 2010, Vol. 30, No. 10, pp. 4229–35.
18. Miglio U., Mezzapelle R., Paganotti A. et al. Mutation analysis of KRAS in primary colorectal cancer and matched metastases by means of highly sensitive molecular assay, *Pathol. Res. Pract.*, 2013, Vol. 209, No. 4, pp. 233–6.
19. Molinari F., Martin V., Saletti P. et al. Differing deregulation of EGFR and downstream proteins in primary colorectal cancer and related metastatic sites may be clinically relevant, *Br. J. Cancer*, 2009, Vol. 100, pp. 1087–94.
20. Mostert B., Jiang Y., Sieuwerts A.M. et al. KRAS and BRAF mutation status in circulating colorectal tumor cells and their correlation with primary and metastatic tumor tissue, *Int. J. Cancer*, 2013, Vol. 133, No. 1, p. 13041.
21. Murata A., Baba Y., Watanabe M. et al. Methylation levels of LINE-1 in primary lesion and matched metastatic lesions of colorectal cancer, *Br. J. Cancer*, 2013, Vol. 109, No. 2, pp. 408–415.
22. Oliveira C., Velho S., Moutinho C. et al. KRAS and BRAF oncogenic mutations in MSS colorectal carcinoma progression, *Oncogene*, 2007, Vol. 26, pp. 158–63.

23. Oudejans J. J., Slebos R. J., Zoetmulder F. A. et al. Differential activation of ras genes by point mutation in human colon cancer with metastases to either lung or liver, *Int. J. Cancer*, 1991, Vol. 49, pp. 875–879.
24. Paliogiannis P., Cossu A., Tanda F. et al. KRAS mutational concordance between primary and metastatic colorectal adenocarcinoma, *Oncol. Lett.*, 2014, Vol. 8, No. 4, pp. 1422–1426.
25. Park J. H., Han S. W., Oh D. Y. et al. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2011, Vol. 68, pp. 1045–1055.
26. Perrone F., Lampis A., Orsenigo M. et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients, *Ann. Oncol.*, 2009, Vol. 20, pp. 84–90.
27. Santini D., Loupakis F., Vincenzi B. et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice, *Oncologist*, 2008, Vol. 13, pp. 1270–5.
28. Kopetz S., Overman M. J., Chen K. et al. Mutation and copy number discordance in primary versus metastatic colorectal cancer (mCRC), *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32, No. 15, p. 3509.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-14-18

Отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения больных местно-распространенным HER2-позитивным раком молочной железы

А.С. Белохвостова, Ю.А. Рагулин

«Медицинский радиологический научный центр» им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», Обнинск, Россия
Для корреспонденций: anna.belokhvostova@gmail.com

Резюме: В исследование включены 73 женщины с III стадией HER2-позитивного местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ), получившие одновременную химиолечевую терапию в комбинации с таргетной терапией. Проведена стратификация на две группы: в первой пациентки в неoadьювантном периоде получили одномоментную химиолечевую терапию в комбинации с трастузумабом, во второй таргетная терапия не назначалась. При оценке общей выживаемости наиболее эффективной оказалась терапия с трастузумабом. 3-летняя выживаемость в первой группе составила 85,5%, во второй – 73,3%, 5-летняя – 73,9% и 40,3% соответственно ($p<0,05$). При этом безрецидивная выживаемость оказалась выше в группе с трастузумабом, но разница не достигла статистической значимости. 3-летняя безрецидивная выживаемость в первой группе составила 71,4%, во второй – 47,6%, 5-летняя – 40,9% и 26,0% соответственно ($p=0,06$). Помимо этого, в исследовании проведен анализ влияния операции радикальной мастэктомии на отдаленные результаты лечения, а также изучена эффективность различных режимов фракционирования. Полученные данные позволили сделать заключение, что одномоментное химиолечевое лечение в комбинации с таргетной терапией является эффективным методом лечения больных HER2-позитивным местно-распространенным РМЖ. Оно не уступает комплексному лечению с включением хирургического вмешательства и может использоваться как самостоятельный метод терапии, позволяющий избежать операции и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: рак молочной железы, сочетанная химиолечевая терапия, таргетная терапия

Введение

Рак молочной железы сохраняет лидирующие позиции в показателях заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [1]. В России 30% всех вновь выявленных случаев представлены распространенными формами РМЖ [2]. При этом течение заболевания характеризуется плохим прогнозом, а лечение пациентов всегда продолжительное и сопряжено со значительными трудностями. Как правило, оно носит комбинированный или комплексный характер с включением системной терапии, лучевой терапии и операции. Лекарственная терапия пациенток проводится согласно биологическому подтипу опухоли. Больным HER2-позитивным раком показано назначение таргетной терапии, препаратом выбора является трастузумаб. Лучевая терапия чаще всего проводится в послеоперационном периоде [3]. Хирургическое лечение у больных местно-распространенным РМЖ носит расширенный характер, приводит к удалению органа и зачастую к развитию функциональных нарушений. Для каждого из этапов комбинированного или комплексного лечения существуют свои показания, противопоказания и профиль осложнений. До сих пор нет четко выработанного стандарта последовательности назначения химиолечевой терапии в лечении местно-распространенного РМЖ. Облучение может носить как до-, так и послеоперационный характер. С одной

стороны, одномоментная химиолечевая терапия приводит к достоверно лучшему локорегионарному контролю опухоли и позволяет добиться высокой степени патоморфологического ответа. С другой стороны – может привести к развитию серьезных осложнений. В литературе к настоящему моменту представлены данные различных исследований по безопасности и эффективности как параллельного [4, 5, 6, 7], так и последовательного применения химиолечевой терапии [8, 9, 10]. Помимо этого, активно изучается радиочувствительность опухолей, обладающих гиперэкспрессией HER2/neu [11]. Клинических исследований по изучению безопасности и эффективности таргетной и лучевой терапии в лечении РМЖ – единицы. Одно из них показало, что сочетанное назначение лучевой терапии и таргетной терапии трастузумабом увеличивает число полных патоморфологических ответов без выраженной токсичности. В него включено 12 больных с первичной опухолью T4, получавших трастузумаб еженедельно 2 мг/кг в комбинации с лучевой терапией до СОД 50 Гр. 7 пациенток было прооперировано в объеме радикальной мастэктомии, было достигнуто 43% полных морфологических регрессов, а при только лучевой терапии, без таргетной, их частота составила всего 5%. При этом не отмечено явлений кардиотоксичности выше I степени, у 2 пациенток развились кожные реакции, и у 1 – лейкопения III степени. Это первое исследование в клинической практике, доказывающее

радиосенсибилизирующий эффект трастузумаба [12]. Французские ученые провели проспективный анализ 173 случаев сочетания трастузумаба в стандартном режиме (каждые 3 недели в течение 12 месяцев) и лучевой терапии. Медиана наблюдения составила 52 месяца. Острые кожные реакции 1 степени отмечены у 76,3% пациенток, 2 степени – у 18,5% и 3 – в 3,4% случаев. Вторым критерием оценки токсичности являлись фиброзы мягких тканей грудной стенки, их частота 1 степени выраженности составила 18,8% и 2 степени – 4,6%. Кардиотоксичность оценивалась по уровню фракции выброса левого желудочка. До начала лучевой терапии нормальные показатели отмечены у 91,9% пациентов, после завершения курса лечения снижение фракции выброса левого желудочка отмечено у 11,3%, при этом у 1 больной развились явления сердечной недостаточности. Исследователи посчитали, что такие реакции и осложнения являются незначительными, поэтому дальнейшие исследования эффективности сочетанного применения лучевой и таргетной терапии оправданы [13].

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что для больных МР РМЖ не определены оптимальные последовательности и сочетания лучевой и лекарственной терапии, а также недостаточно оценены показатели безопасности и эффективности. Пока нет четких данных о радиочувствительности HER2-позитивных опухолей, хотя при этом есть единичные исследования, показывающие, что включение трастузумаба в схему комбинированного лечения МР РМЖ позволяет улучшить результаты лечения. При этом данный подход может позволить избежать хирургического вмешательства. Применение новейших таргетных препаратов в комбинации с модифицированными схемами лучевой терапии также может повысить эффективность терапии больных МР РМЖ.

Материал и методы

В настоящее исследование включены женщины старше 18 лет с установленным диагнозом «местно-распространенный не отечно-инфилтративный HER2-позитивный РМЖ», первично не леченые. Проанализированы результаты лечения 73 больных с IIIA, IIIB и IIIC стадиями заболевания, преимущественно – с IIIB стадией и поражением подмышечных лимфатических узлов, соответствующим N1. Согласно проведенному лечению больные были распределены на две группы. Группа А – пациентки, получившие химиолучевое лечение с включением трастузумаба ($n=37$), группа В – пациентки, получавшие аналогичное лечение без трастузумаба ($n=36$). Лечение началось с полихимиотерапии, проводили 4 курса по схеме АС (доксорубицин $60\text{ mg}/\text{m}^2$, циклофосфамид $600\text{ mg}/\text{m}^2$ в 1 день каждые 3 недели). Затем – смена химиотерапии на доцетаксел +/– трастузумаб

в комбинации с лучевой терапией. Доцетаксел вводился в дозе $75\text{ mg}/\text{m}^2$ в 1 день каждые 3 недели до 4 циклов в комбинации с трастузумабом – $8\text{ mg}/\text{kg}$ нагрузочная доза, далее каждые 3 недели в терапевтической дозе $6\text{ mg}/\text{kg}$ до 12 курсов. На этапе лечения ЭКГ выполнялось перед каждым циклом ХТ, ЭХО-КГ – до лечения, далее – каждые 3 цикла ХТ. В адьювантном режиме всем больным продолжалась либо назначалась таргетная терапия трастузумабом до 12 циклов в трехнедельном режиме в течение года. Больным с лимональным В подтипов опухоли назначалась гормонотерапия. Показанием к назначению лучевой терапии явилось отсутствие ответа опухоли или продолженный рост первичного очага после 6 циклов ПХТ (4 АС и 2 доцетаксела). Лучевая терапия начиналась одновременно с химиотерапией доцетакселом и проводилась по радикальной программе на область молочной железы с двух противолежащих полей; парастернальные, подмышечные и надподключичные лимфоузлы облучали по показаниям. Использовали два режима облучения: традиционное фракционирование (РОД 2 Гр) и ускоренное гиперфракционирование (РОД 1,5 + 1,5 Гр с временным интервалом между фракциями 5–6 часов). Лучевая терапия во всех случаях проводилась 5 раз в неделю до СОД 60 Гр. При достижении операбельности опухолевого процесса в течение 6 недель после завершения химиолучевого лечения проводилось хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц (по Маддену).

Результаты

В ходе проведенного исследования оценена общая и безрецидивная выживаемость у больных, получивших комбинированное и комплексное лечение по поводу HER2-позитивного местно-распространенного РМЖ. Так, 3-летняя общая выживаемость в группе с трастузумабом составила 88,5%, в группе без таргетной терапии – 75,3%. При оценке 5-летней выживаемости данная разница была еще более значимой, показатели составили 73,9% и 40,3% соответственно. Полученные данные явились статистически значимым ($p=0,01$).

Оценка безрецидивной выживаемости также показала выигрыш в группе, в схему лечения которой входил трастузумаб. Так, 3-летняя выживаемость в группе А составила 71,4%, в группе В – 40,9%. 5-летняя выживаемость составила 47,6% и 26% соответственно. Несмотря на то, что статистическая значимость не была получена ($p=0,06$), имелась явная тенденция, что, возможно, обусловлено небольшой выборкой.

При проведении сравнительного анализа по изучению режима фракционирования лучевой терапии получены различия в общей и безрецидивной выживаемости

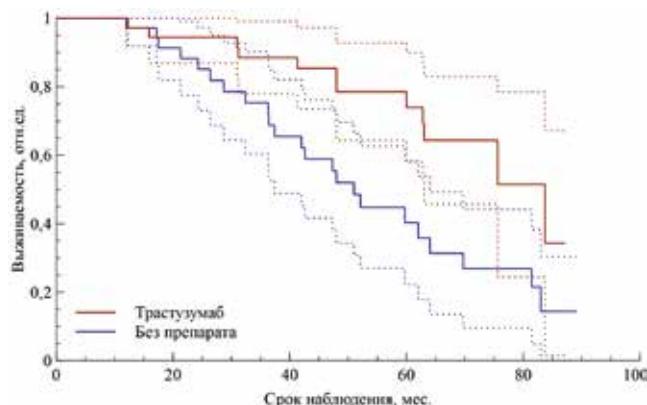


Рисунок 1. Общая выживаемость в группах с назначением и без назначения трастузумаба

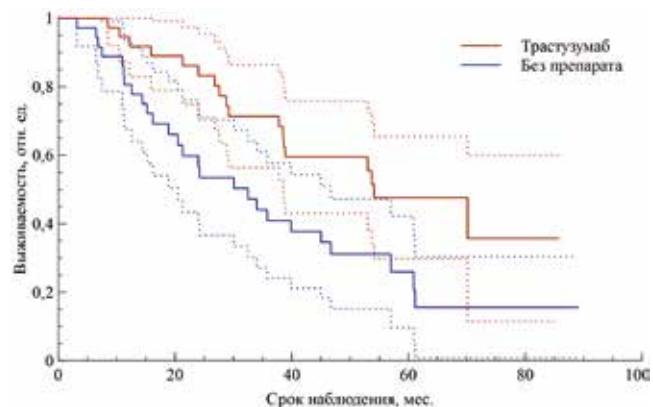


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость в группах с назначением и без назначения трастузумаба

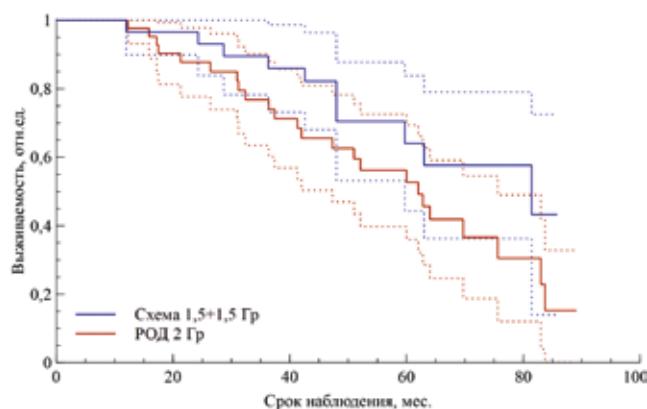


Рисунок 3. Общая выживаемость в группах с разными схемами лучевой терапии

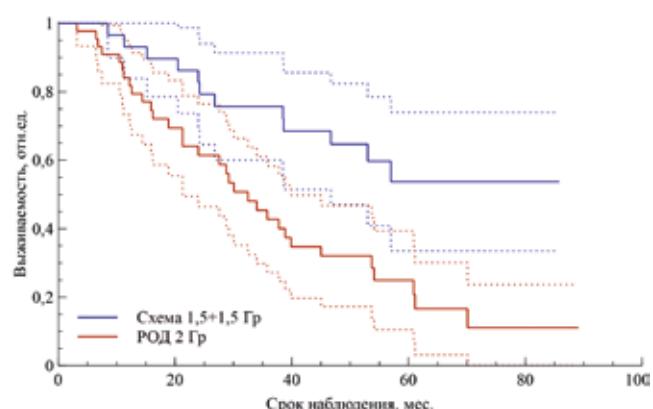


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость в группах с разными схемами лучевой терапии

в зависимости от выбранного режима. Получен выигрыш как в общей ($p=0,23$), так и в безрецидивной выживаемости ($p=0,01$). При расчете шансов выживаемости после проведенного лечения в группе, где был назначен ускоренный режим лучевой терапии, отношение шансов составило 1,4, что в 3,8 раз выше (95% доверительный интервал 1,4–10,2), чем при проведении конвенционального облучения (РОД 2 Гр). Таким образом, можно заключить, что включение таргетной терапии трастузумабом и лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования (1,5 + 1,5 Гр) позволяет заметно улучшить эффективность лечения.

На рис. 3 и 4 представлены общая и безрецидивная выживаемость пациентов в группах с различными режимами фракционирования.

Не все пациенты в исследовании подверглись хирургическому лечению. Предварительный анализ влияния операции радикальной мастэктомии (РМЭ) на эффективность лечения пациентов представлен в табл. 1 и 2.

Применение критерия χ^2 и точного критерия Фишера не позволило выявить различий в группах, где была выполнена операция, и в группе консервативного лечения. Так, в случае безрецидивной выживаемости величины p составили 0,25 и 0,23 соответственно.

Таблица 1. Исходные данные по влиянию РМЭ на выживаемость пациентов после проведенного лечения

Группа	Случаи смерти	Выжившие
РМЭ	17	21
Без РМЭ	18	17

Таблица 2. Исходные данные по влиянию РМЭ на показатель безрецидивной выживаемости пациентов после проведенного лечения

Группа	Случаи прогрессирования	Без прогрессирования
РМЭ	20	18
Без РМЭ	24	11

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, представлялось целесообразным провести более детальный анализ. Для этих целей использовался подход с применением таблиц сопряженности. Был проведен анализ влияния РМЭ на общую и безрецидивную выживаемость в группах, где не назначалось лечение трастузумабом. Так как данный препарат значительно увеличивает эффективность лечения, именно при его отсутствии должны проявиться эффекты от проведения РМЭ.

Оценка проведена также с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Полученные данные указали на то, что РМЭ не влияет на отдаленные результаты лечения.

Проведенный анализ общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от биологического подтипа опухоли (оценка по «суррогатным критериям, согласно данным иммуногистохимического исследования»), также подтвердил эффективность комбинации трастузумаба и лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования (1,5 + 1,5 Гр). При сравнении выживаемости в группе без трастузумаба при люминальном В подтипе ($n=15$) эти показатели оказались выше, чем у больных HER2-позитивным РМЖ ($n=21$). Следует отметить, что в группе А с включением в схему лечения трастузумаба показатели безрецидивной и общей выживаемости практически не отличались ($0,05 < p < 0,08$).

Заключение

Полученные данные демонстрируют, что добавление трастузумаба в схему лечения позволяет добиться достоверно более высоких показателей выживаемости у больных HER2-позитивным РМЖ вне зависимости от биологического подтипа опухоли. Среди проанализированных режимов фракционирования лучевой терапии наибольшую эффективность показал режим ускоренного гиперфракционирования (1,5 + 1,5 Гр), при этом статистически значимые различия были достигнуты по критерию безрецидивной выживаемости. Химиолучевое лечение у больных HER2-позитивным РМЖ наиболее эффективно при включении в схему лечения трастузумаба и лучевой терапии в режиме ускоренного гиперфракционирования. Продолжение изучения подобных консервативных подходов в лечении больных HER2-позитивным РМЖ может позволить избегать травматичной операции.

Информация об авторах

Анна С. Белохвостова, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области,
e-mail: anna.belokhvostova@gmail.com

Юрий А. Рагулин, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области,
e-mail: yuri.ragulin@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-14-18

For citation: Belokhvostova A. S., Ragulin Y. A. Long-term results of combined and complex treatment of patients with locally advanced HER2-positive breast cancer. Malignant Tumours 2017; 2:14–18. (In Russ.)

Long-term results of combined and complex treatment of patients with locally advanced HER2-positive breast cancer

A.S. Belokhvostova, Y.A. Ragulin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia
For correspondence: anna.belokhvostova@gmail.com

Abstract: The study included 73 women with stage III HER2-positive locally advanced breast cancer (BC) which received simultaneous chemoradiotherapy in combination with targeted therapy. Patients were stratified into two groups: in the first group patients in the neoadjuvant received concomitant chemoradiotherapy in combination with trastuzumab, in the second group patients were prescribed no targeted therapy. The therapy with trastuzumab appeared to be the most effective. 3-year survival rate in the first group was 85.5%, 73.3% – in the second group, 5-year survival rate was 73.9% and 40.3% respectively ($p<0.05$). Herewith, disease-free survival was higher in the trastuzumab group, but the difference did not reach statistical significance. 3-year disease-free survival rate in the first group was 71.4%, 47.6% – in the second group, 5-year disease-free survival was 40.9% and 26.0% respectively ($p=0.06$). In addition, the study analyzed the influence of radical mastectomy surgery on long-term outcomes, and explored the efficacy of different fractionation regimes. The findings led to the conclusion that the combined chemoradiotherapy in combination with targeted therapy is an effective treatment for patients with the HER2-positive locally advanced BC. Provided that this therapy is not inferior to the comprehensive treatment which includes surgery and can be used as an independent method of treatment without surgery and associated complications.

Keywords: breast cancer, concomitant chemoradiotherapy, targeted therapy

Information about the authors

Anna S. Belokhvostova, Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, e-mail: anna.belokhvostova@gmail.com
Yuri A. Ragulin, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, e-mail: yuri.ragulin@mail.ru

Литература • References

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. Global Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin., 2015, Vol. 65, No. 2, pp. 87–108.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. Москва. 2015. С. 27. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Status of cancer care the population of Russia in 2014 in Moscow. 2015, P. 27. (In Russ.)].
3. Chapman C. H., Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: A Review of the Evidence. Oncology (Williston Park), 2015, Vol. 29, No. 9, pp. 657–66.
4. Semiglazov V. F., Topuzov E. E., Bavli J. L. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb – IIIa breast cancer. Ann. Oncol., 1994, Vol. 5, No. 7, pp. 591–5.
5. Formenti S. C., Volm M., Skinner K. A. et al. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. J. Clin. Oncol., 2003, Vol. 21, No. 5, pp. 864–70.
6. Bollet M. A., Belin L., Reyal F. et al. Preoperative radio-chemotherapy in early breast cancer patients: long-term results of a phase II trial. Radiother. Oncol., 2012, Vol. 102, No. 1, pp. 82–8.
7. Matuschek C., Bolke E., Roth S. L. et al. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission: results of a multivariate analysis. Strahlenther. Onkol, 2012, Vol. 188, No. 9, pp. 777–81.
8. Lerouge D., Touboul E., Lefranc J. P., Genestie C., Moureau-Zabotto L., Blondon J. Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer: updated results in a series of 120 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2004, Vol. 59, No. 4, pp. 1062–73.
9. Hickey B. E., Francis D. P., Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst. Rev., 2013, No. 4, P CD005212.
10. Perez C. A., Graham M. L., Taylor M. E. Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Noninflammatory. Cancer, 1994, Vol. 74, No. 1, pp. 453–65.
11. Hoang B., Reilly R. M., Allen C. Block copolymer micelles target Auger electron radiotherapy to the nucleus of HER2-positive breast cancer cells. Biomacromolecules, 2012, Vol. 13, No. 2, pp. 455–65.
12. Horton J. K., Halle J., Ferraro M. Radiosensitization of Chemotherapy-Refractory, Locally Advanced or Locally Recurrent Breast Cancer With Trastuzumab: A Phase II Trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2010, Vol. 76, No. 4, pp. 998–1004.
13. Jacob J., Belin L., Gobillion A. et al. Prospective monocentric study of the toxicity and the efficacy of concurrent trastuzumab and radiotherapy. Cancer Radiotherapy, 2013, Vol. 17, No. 3, pp. 183–90.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-19-23

Опыт применения комбинации ELF в индукционной химиотерапии первой линии метастатического рака желудка

М.Н. Нариманов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: mehtin@mail.ru

Резюме: Комбинация ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) при метастатическом раке желудка используется с 1980-х годов, но до последнего времени часто применяется в современной химиотерапии диссеминированного рака желудка. В настоящем исследовании проанализировано 60 историй болезни пациентов отделений клинической фармакологии и химиотерапии. В нашей работе мы решили изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения комбинацией ELF на собственной группе больных. В настоящее время в арсенале противоопухолевых комбинаций для лечения диссеминированного рака желудка имеется ряд новых режимов с включением доцетаксела, иринотекана, оксалиплатина, и место комбинации ELF неясно в противоопухолевой химиотерапии рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, вепезид, 5-фторурацил, лейковорин

Литературная справка и актуальность исследования

Рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в Российской Федерации [1]. В мире рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В структуре смертности рак желудка находится на втором месте среди мужчин и четвертом месте – среди женщин. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 1,5:1 [2]. Около 70% новых случаев рака желудка относится к развитым странам [3]. Однако в последние 50 лет наблюдается неуклонное снижение (до 60%) заболеваемости раком желудка [4]. Во многих странах отмечается снижение смертности по сравнению с заболеваемостью [5]. В отличие от имеющейся тенденции, в некоторых популяциях выявлен рост числа пациентов с заболеванием кардиального отдела желудка [6]. Показано, что в странах с высокой заболеваемостью наблюдается более длительная выживаемость, чем в странах с низкой частотой заболеваемости [7, 8]. Этим объясняется успех применения скрининговых программ в такой стране, как Япония. В Японии рак желудка диагностируется в I, II и III стадии у 50,5%, 26,9% и 14,0% больных соответственно, а их 5-летняя популяционная выживаемость составляет 95,2%, 39,8% и 2,9% соответственно [9].

В большинстве случаев рак желудка диагностируется уже на поздних стадиях [10]. Более чем у двух третей пациентов заболевание выявляется только на IV стадии, когда опухоль уже нерезектабельна. В России в 2006 году лишь у 23,3% больных заболевание было выявлено на I-II стадиях, 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13% [11].

Кроме того, большинство схем химиотерапии облада-

ют высокой токсичностью, использование этих схем ограничено у ослабленных и тяжелых больных с распространенным раком желудка.

Целью нашей работы стала оценка результатов исследования комбинации ELF (этопозид, 5-фторурацил, лейковорин) при метастатическом раке желудка. В задачи исследования входила оценка непосредственной эффективности комбинации, медианы выживаемости без признаков прогрессирования, определение спектра токсичности режима и общей выживаемости.

Материалы и методы

До начала лечения у всех больных отмечена удовлетворительная функция костномозгового кроветворения и нормальные почечная и печеночная функции. В исследование было включено 60 пациентов с метастатическим раком желудка в возрасте от 30 до 77 лет, медиана возраста – 61 год. Мужчин – 40 (66,6%), женщин – 20 (33,3%). Гистологическая верификация получена в 100% случаев, adenокарцинома – у 51 (85%), перстневидноклеточный рак – у 7 (11,6%), недифференцированный рак – у 2 (3,3%) больных. Степень дифференцировки была распределена следующим образом: 17 (28,3%) пациентов имели низкодифференцированную adenокарциному, высокодифференцированная встретилась у 36 (60%) больных, умереннонодифференцированная – у 7 (11,6%).

17 (28,3%) больных из 60 находились в состоянии средней тяжести (ECOG – 2), остальные 43 пациента (71,6%) были в удовлетворительном или хорошем общем состоянии (0–1 по ECOG). У 3 (5%) больных был диагностирован кардиоэзофагеальный рак желудка с переходом на пищевод, в остальных 95% поражались другие отделы желудка.

Таблица 1. Исходная общая характеристика больных, получивших комбинацию ELF

Характеристика больных	Кол-во больных (60)	%
Оценено по эффективности	60	100
Оценено по токсичности	60	100
Медиана возраста 61 (30-77)		
<50	21	35
≥50	39	65
Пол		
мужской	40	66,6
женский	20	33,3
Статус ECOG		
0-1	43	71,6
2	17	28,3
Гистологический тип опухоли		
аденокарцинома	51	85
перстневидноклеточный рак	7	11,6
недифференцированный рак	2	3,3
Степень дифференцировки		
низкодифференцированная	17	28,3
высокодифференцированная	36	60
умереннодифференцированная	7	11,6
Гистологический подтип опухоли		
диффузный тип	20	33,3
кишечный тип	19	31,6
не определялся	21	35
Локализация первичной опухоли		
кардиоэзофагеальный рак	3	21,7
другие отделы	57	95
Метастазы		
печень	41	68,3
брюшина	4	6,6
забрюшинные л-узлы	17	28,3
яичники	6	10
надключичные л-узлы	5	8,3
другие органы и ткани (селезенка, кости, надпочечники)	5	8,3
Уровень РЭА, нг/мл		
<2,5	9	15
≥2,5	37	61,6
нет данных	14	23,3
Уровень СА19-9, мЕД/мл		
<37	20	33,3
≥37	26	43,3
нет данных	14	23,3
Гемоглобин, г/дл		
≥10	19	31,6
<10	41	68,3
Медиана курсов лечения	6 (1-6)	
Радикальные оперативные вмешательства		
гастrectомия	4	6,6
резекция желудка	4	6,6
реконструкция	0	8,6
Паллиативные оперативные вмешательства до и в процессе лечения	0	0

Таблица 2. Семиотика болезни

Число больных (n=60)	%
Слабость	37
Болевой синдром	16
Снижение веса	18
Асцит	3
Дисфагия	3
Анорексия	11

Ниже будут анализированы данные по характеристике наших больных (табл. 1).

Оперативное лечение выполнено 4 больным. У всех пациентов операция носила радикальный характер. Всем больным на ранних стадиях выполнена гастrectомия. Палиативных оперативных вмешательств в этой группе больных не выполнялось.

По нашим данным, метастатическое поражение печени было выявлено у 41 (68,3%) больного. Обширное поражение печени выявлено у 31 пациента (объем поражения – более 50), на втором месте метастазирование в лимфоузлы забрюшинные – более 17 (28%) больных. Карциноматоз брюшины выявлен у 4 (6,6%) пациентов.

Исходный положительный уровень РЭА в группе больных зарегистрирован у 37 (61,6%), СА 19-9 – у 26 (43,3%) пациентов.

Семиотика заболевания представлена в табл. 2.

В группе больных преобладали жалобы на слабость, болевой синдром и снижение веса. Боли 1–2 степени отмечали 16 (26,6%) больных. Снижение веса – 18 (30%) пациентов. У 3 (5%) больных был выраженный асцит, требующий лапароцентеза.

Как уже говорилось выше, все больные в качестве 1-й линии химиотерапии получали режим ELF: этопозид 120 мг/м² в-в капельно 1–3 дни, лейковорин 20 мг/м² в-в капельно 1–3 дни и 5- фторурацил 500 мг/м² в-в капельно с 1–3 дни 21-дневного терапевтического цикла.

Всего проведено 344 терапевтических цикла химиотерапии, медиана курсов составила 6 (1–6) курсов. Токсичность данного режима была оценена у всех 60 больных. Частота таких проявлений токсичности, как нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, стоматит, лихорадка, подсчитана как на количество больных, так и на количество курсов.

Гематологическая токсичность представлена в табл. 3.

При анализе проявлений гематологической токсичности в группе больных, получивших комбинацию ELF, нейтропения 1–2 степени отмечена у 17 (28,3%) больных (40 курсов лечения), нейтропения 3–4 степени – у 4 (6,9%) больных (9 курсов лечения). Фибрильная нейтропения отмечена у двух из 60 больных, фатальных исходов не было.

Тромбоцитопения 1–2 степени в группе больных, получивших комбинацию ELF, отмечена у 6 (10%) больных (8 курсов лечения), тромбоцитопения 3–4 степени зарегистрирована у 14 (23%) больных (22 курса лечения). Геморрагического синдрома не отмечено.

Анемия 1–2 степени в группе больных, получивших комбинацию ELF, отмечена у 22 (36,6%) из 60 больных. Анемия 3–4 степени зарегистрирована у 7 (11,6%) больных.

Негематологическая токсичность представлена в табл. 4. У 9 (15%) и 4 (6,6%) пациентов в этой группе зарегистрированы стоматит и диарея 1–2 степени,

Таблица 3. Гематологическая токсичность в группе больных, получивших комбинацию ELF

Токсичность	Степень токсичности			
	(% от числа больных)		(% от числа курсов)	
	I-II степени	III-IV степени	I-II степени	III-IV степени
Анемия	22 (36,6%)	7 (11,6%)	–	–
Нейтропения	17 (28,3%)	4 (6,6%)	40 (11,6%)	9 (2,6%)
Фибрильная нейтропения	–	2 (3,3%)	–	2
Тромбоцитопения	6 (10%)	14 (23%)	8 (2,3%)	22 (6,3%)

Таблица 4. Негематологическая токсичность в группе больных, получивших комбинацию ELF

Токсичность	Степень токсичности			
	(% от числа больных)		(% от числа курсов)	
	I-II степени	III-IV степени	I-II степени	III-IV степени
Тошнота	6 (10%)	0	нет данных	0
Рвота	5 (8,3%)	0	5 (1,4%)	0
Диарея	4 (6,6%)	0	11 (1,1%)	0
Лихорадка	1 (6,5%)	0	4 (1,1%)	0
Алопеция	34 (56,6%)	0	–	–
Стоматиты	9 (15,0%)	0	19 (5,5%)	0
Аллергическая реакция	1 (1,6%)	0	1 (0,2%)	0

Таблица 5. Симптоматический эффект комбинации ELF

Режимы	CF (60)
Клиническая симптоматика	
Уменьшение болевого синдрома	5/16 (31,2%)
Уменьшение слабости	11/37 (29,7%)
Стабилизация веса	6/18 (33,3%)
Исчезновение лихорадки	1/4 (25%)
Уменьшение дисфагии	1/3 (33%)
Уменьшение асцита	1/3 (33%)

Таблица 6. Непосредственная эффективность режима ELF

Эффективность (оценена у 60 больных)	Число больных 60	%
Частичная регрессия	8	13,3
Стабилизация	40	66,6
Прогрессирование	12	20
Контроль болезни	48	80

все осложнения были регулируемыми и обратимыми (19 и 11 курсов лечения соответственно). Тошнота при использовании режима была невысокой – 1–2 степени отмечена у 6 (10%) больных и не требовала инфузионной терапии. Тошноты и рвоты 3–4 степени

не отмечено. Алопеция отмечена у 34 (56,6%) больных. У одного больного зарегистрирована аллергическая реакция на этопозид.

Таким образом, анализ гематологической и негематологической токсичности комбинации ELF показал, что режим обладает минимальной и регулируемой токсичностью.

Нами была выполнена оценка симптоматического эффекта режима ELF.

Добиться контроля над симптомами заболевания удалось у 23 (38,3%) больных, имевших симптомы болезни. С помощью химиотерапии удалось уменьшить болевой синдром у 5 (31,2%) больных из 16. У 6 (16,2%) больных отмечена стабилизация веса. У одного из трех пациентов с асцитом удалось уменьшить степень накопления асцита.

Симптоматический эффект комбинации ELF представлен в табл. 5.

Эффект был оценен у всех 60 больных. Полной регрессии опухоли не отмечено. В результате проведенной химиотерапии у 8 (13,3%) больных отмечена частичная регрессия опухоли. У 40 пациентов отмечена стабилизация процесса (66,6%). Болезнь удалось контролировать у 48 (80%) пациентов (табл. 6).

Мы проанализировали группу больных с зарегистрированным объективным ответом. У всех 8 пациентов с объективным эффектом зарегистрирована аденокарцинома. Анализ этих больных показал, что у 6 (75%) из 8 больных с объективным эффектом зарегистрирован низкодифференцированный рак, у 2 (25%) – умеренно-дифференцированный. У 1 (12,5%) больного отмечен диффузный подтип опухоли, у 7 больных из 8 (87%) – кишечный подтип опухоли. У всех 8 (100%) больных с объективным ответом выявлено метастатическое поражение печени, у 1 больного – метастазы в брюшину, у 4 (50%) больных – метастазы в забрюшинные л-узлы, у 1 больной – метастазы в яичники. У 4 из 8 (50%) больных отмечен маркерный эффект в виде корреляции объективного эффекта со снижением исходного уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9.

Медиана выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе составила 5,1 месяца (см. рис. 1).

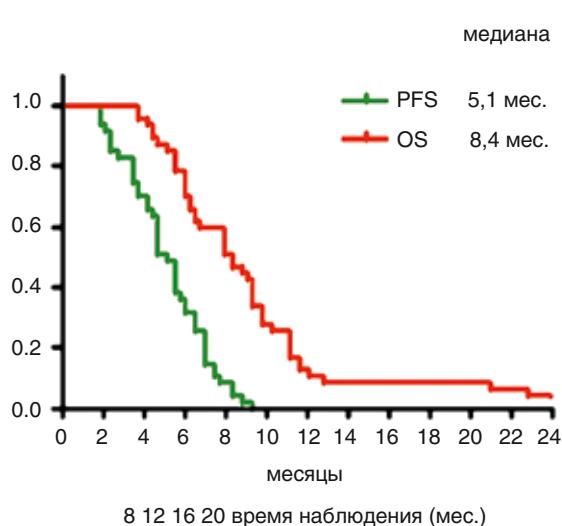


Рисунок 1. Время до прогрессирования и общая выживаемость комбинации ELF

Выводы

Одногодичная выживаемость составила 11 (18,3%) пациентов, два года жили 2 (3,3%) пациента. Таким образом, по непосредственным результатам, объективный эффект комбинации ELF составил 13,3%, стабилизация – 66,6%, контроль болезни – 80%, медиана общей выживаемости – 8,4 месяца. Режим обладает минимальной и регулируемой токсичностью.

Окончательный анализ комбинации ELF показывает, что режим, с учетом низкой токсичности, высокой частоты контроля болезни и контроля клинической симптоматики болезни, имеет полное право на существование и использование в клинической практике в качестве индукционной химиотерапии первой линии диссеминированного рака желудка. Кроме того, этот режим облегченный, малотоксичный и легко исполнимый. Его следует рекомендовать для использования в амбулаторной практике для пожилых или ослабленных больных.

Информация об авторах

Мехти Н. Нариманов, д.м.н., с.н.с., отделение клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: mehtin@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–2–19–23

For citation: Narimanov M. N., Tjulandin S. A. Experience of the use of combination of ELF in the induction first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer. Malignant Tumours 2017; 2: 19–23. (In Russ.)

Experience of the use of combination of ELF in the induction first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer

M. N. Narimanov, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: mehtin@mail.ru

Abstract: The combination of ELF (etoposide, 5-fluorouracil, leucovorin) for metastatic gastric cancer is used since 1980-ies, but until recently, is also often used in modern chemotherapy of metastatic gastric cancer. In the modern arsenal of anticancer combinations for the treatment of metastatic gastric cancer there is a number of new modes with the incorporation of docetaxel, irinotecan, oxaliplatin and place of the combination of ELF in anticancer chemotherapy of gastric cancer is unclear. In our study, we analyzed 60 histories of patients of the departments of clinical pharmacology and chemotherapy. We studied immediate and long-term results of treatment with a combination of ELF for their own group of patients. All patients were treated 344 therapeutic cycles of chemotherapy, median courses was 6 (1–6). Treatment failed to gain control over the symptoms of the disease failed in 23 (38,3%) patients. As a result of chemotherapy, 8 patients (13,3%) showed partial tumor response. 40 patients noted stabilization of the process (66,6%). For immediate results – the median overall survival was 8.4 months. Given the low toxicity, a high percentage of the disease control and control of clinical symptoms of the disease treatment has every right to exist and use in clinical practice as an induction first-line chemotherapy of metastatic gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, chemotherapy, vepeside, 5-fluorouracil, leucovorin

Information about the authors

Mekhti N. Narimanov, MD, PhD, DSc, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, e-mail: mehtin@mail.ru

Sergey A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

Литература • References

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2. [Davydov M. I., Aksel E. M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2006, Bulletin of the Russian oncological scientific center named after N. N. Blokhin of the RAMS, 2008, Vol. 18, No. 2. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase, Lyon: IARC Press, 2004, No. 5, Version 2.0.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003, Geneva: WHO, 2003.
4. Correa P., Chen V. W. Gastric cancer, Cancer Surv., 1994, Vol. 19–20, pp. 55–76.
5. Kelley J. R., Duggan J. M. Gastric cancer epidemiology and risk factors, J. Clin. Epidemiol., 2003, Vol. 56, pp. 1–9.
6. Powell J., McConkey C. C. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites, Br. J. Cancer, 1990, Vol. 62, pp. 440–3.
7. Verdecchia A., Corazziari I., Gatta G. et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries, Int. J. Cancer, 2004, Vol. 109, pp. 737–41.
8. Fielding J. W. L, Powell J., Allum W. H. Cancer of the stomach, London: The Macmillan Press, 1989.
9. Hoichi Kato. Cancer Statistics in Japan, 2008.
10. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедия Паблишерз, 2003. [Garin A.M., Bazin I.S. Malignant tumors of the digestive system. Moscow: Infomedia Publishers, 2003, 264 p. (In Russ.)].
11. Berrino F., de Angelis R., Sant M. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCARE-4 study, Lancet Oncol., 2007, Vol. 8, No. 9, pp. 773–783.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-24-26

Клинический случай: ответ на лечение люминального В рака молочной железы

Ханавова Д.Б.¹, Маджидов М.Г.²

1. ГБУ Республики Дагестан «Поликлиника № 6», Махачкала, Россия

2. ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Россия

Для корреспонденции: gogurchun@mail.ru

Резюме: В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России рак молочной железы составляет 20%, среднегодовой темп прироста составил 2,51%. В 2007 г. в структуре смертности от злокачественных заболеваний у женщин первое место занимал рак молочной железы – 17,3%. Только в 2012 г. от рака молочной железы погибло 22 900 пациенток [1, 2, 3]. За счет определения в опухолевой ткани прогностических факторов (гистологическое строение опухоли, рецепторный статус, фактор роста и их рецепторов (Her2/neu), маркер пролиферативной активности) вырабатывается тактика комбинированного и комплексного лечения и улучшаются отдаленные результаты [3, 5]. При люминальном В (HER2-отрицательном) подтипе индекс пролиферации Ki-67 является высоким. Проведенные в последние годы клинические испытания не отражают полную чувствительность к гормонотерапии [4]. У пациенток с распространенным раком молочной железы с паллиативной целью применяется винорельбин, который за последние два десятилетия показал высокий уровень активности с частотой ответа на лечение в 30–35% [6].

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный В подтип, метастазы, химиотерапия, гормонотерапия

Описание клинического случая. Больная Т., 1979 г.р., оперирована 29.10.2012 по поводу рака правой молочной железы. Операция – радикальная мастэктомия справа по Маддену с миопластикой подмышечной области. Гистология № 99543–45, 99547–66 – инфильтративный протоковый рак 3 степени злокачественности, в одном подмышечном лимфоузле метастаз. Иммуногистохимия № 14/4–3570: экспрессия к РЭ – 7 баллов; экспрессия к РП – 8 баллов; Her 2/neu – 1+; Ki 67–32%. Получила 6 курсов адьювантной химиотерапии по следующей схеме: Паклитаксел-Тева (Teva. Израиль) 260 мг., а также гормонотерапию Веро-Тамоксифеном (Верофарм. Белгород) в суточной дозе 20 мг.

В августе 2014 г. появились жалобы на постоянные боли в костях, в связи с чем была обследована: КТ от сентября 2014 г., множественные метастазы в кости. По поводу чего получила 3 курса химиотерапии: Доцетаксел-Сандоз (Sandoz D.D. Словения) 110 мг в 1 день, Доксорубицин-Тева (Teva. Израиль) – 75 мг в 1 день. А также начала внутривенные капельницы препаратом из группы бифосфонатов – золедроновой кислотой (Золерикс, Биокад. Россия), 4 мг – 5 мл 1 раз в месяц. При контрольном обследовании от 16.02.2015 на КТ отмечалась положительная динамика в виде остеосклероза в очагах деструкции, а также уменьшение болевого синдрома в костях.

Для выключения функции яичников 03.03.2015 проведена лапароскопическая двусторонняя сальпингоофоректомия. Затем назначена гормонотерапия Веро-Анастрозолом (Верофарм ОАО. Россия) 1 мг в сутки и продолжение золедроновой кислоты по схеме.

В июне 2015 г. пациентка находилась в состоянии средней тяжести, появились жалобы на чувство тяжести в животе, одышку. 08.07.2015 выполнено КТ органов брюшной полости, где выявлены множественные патологические очаги в обеих долях печени. Выявлено прогрессирование заболевания на фоне гормонотерапии. Проведена биопсия печени, подтверждены метастазы инфильтративной неспецифической карциномы молочной железы в печень. Иммуногистохимия показала экспрессию к РЭ – +, РП – негативная, гиперэкспрессии к Her2/neu не обнаружено. Пациентке было рекомендовано проведение 3 курсов химиотерапии: капецитабин (Кселода, Ф. Хоффманн-Ля Рош ЛТД. Швейцария) 1 300 мг 2 раза в сутки 1–14 дни, Винорельбин-Тева (Teva. Израиль) – 30 мг внутривенно-капельно 1–8 дни, Бевацизумаб (Авастин, Ф. Хоффманн-Ля Рош ЛТД. Швейцария) – 400 мг внутривенно-капельно 1 день. На фоне проводимой терапии был отмечен клинический эффект в виде уменьшения болевого синдрома и одышки. Было рекомендовано продолжить лечение до 6 курсов.

При повторной КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием омнипаком 300–100 мл в декабре 2015 г.: размеры печени составили 24×14×19 см против 25×15×21 см, уменьшение размеров очагов в паренхиме обеих долей печени: в четвертом – до 10 мм против 15 мм, в седьмом – 15 мм против 19 мм, в пятом сегменте – 25×15 мм против 22×34 мм, новых очагов не появилось. В костях – множественные смешанные очаги, степень остеосклероза в очагах большая. При повторной консультации химиотерапевта в декабре 2015 г. было рекомендовано провести еще 4 курса по той же схеме.

При контрольном КТ от 09.03.2016: печень по-прежнему увеличена, очаги в обеих долях уменьшились, в четвертом сегменте – 8 мм против 10 мм, в седьмом сегменте остается до 16 мм, в пятом сегменте – 17×13 мм против 25×15 мм, новых не появилось. В костях на исследуемых уровнях остаются множественные, преимущественно остеобластические, очаги без динамики. В апреле 2016 г. состояние больной начало значительно ухудшаться-

ся, в мае 2016 г. пациентка умерла от прогрессирования заболевания.

Таким образом, у больной от проводимой терапии отмечался клинический эффект в виде улучшения самочувствия, уменьшения размеров очагов в печени и замещения множественных остеобластических очагов в костях очагами остеосклероза.

Информация об авторах

Джаминат Б. Ханавова, врач-онколог, e-mail: gogurchun@mail.ru

Магомед Г. Маджидов, д.м.н., профессор кафедры «Онкология с усовершенствованием врачей»

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-24-26

For citation: Khanavova D. B., Madjidov M. G. Clinicalcase: sensibility treatment of luminal B subtype breast cancer. Malignant Tumours 2017; 2: 24–26. (In Russ.)

Clinicalcase: sensibility treatment of luminal B subtype breast cancer

Khanavova D.B. ¹, Madjidov M.G. ²

1. Polyclinic No. 6, Makhachkala, Russia

2. Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

For correspondence: gogurchun@mail.ru

Abstract: Of all malignant tumours cases in Russia, breast cancer makes up 20% with the average annual growth rate of 2,51%. In 2007, out of all deaths among women caused by malignant tumours, 17,3% were due to breast cancer, meaning it was the most common case. In 2012 alone, 22 900 women died due to breast cancer. By defining the tumour tissue and its histological structure, express estrogen or progesterone receptors, amplification of Her2/neu and Ki-67, it is possible to form a complex treatment and have better results. Index proliferations Ki-67 is high from luminal B subtype. Recent studies do not fully show patients' sensibility to hormonal therapy. Vinorelbine applied to female patients for palliative treatment proved to have a high rate efficiency in the treatment.

Keywords: breast cancer, luminal B subtype, metastases, chemotherapy, hormonal therapy

Information about the authors

Djaminat B. Khanavova, oncologist, e-mail: gogurchun@mail.ru

Magomed G. Madjidov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology

Литература • References

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3 (прил. 1). С. 91–92. [Davydov M. I., Akcel E. M. Mortality of cancer Russian and countries CIS in 2007 year, N. N. Blokhin Herald RCRC, 2009, Vol. 20, No. 3, pp. 91–92. (In Russ.)]
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3 (прил. 1). С. 52–56. [Davydov M. I., Akcel E. M. Mortality of cancer Russian and countries CIS in 2007 year, N. N. Blokhin Herald RCRC, 2009, Vol. 20, No. 3, pp. 52–56. (In Russ.)]

3. Понедельникова Н. В., Корженкова Г. П., Летягин В. П., Долгушин Б. И. Малоинвазивные вмешательства с целью дооперационной верификации диагноза при непальпируемых образованиях молочной железы: современное состояние проблемы // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 1, С. 26–34. [Ponedel'nikova N. V., Korzhenkova G. P., Letyagin V. P., Dolgushin B. I. Low invasive interventions for preoperative verification of diagnosis in patients with non-palpable breast masses: current state, N. N. Blokhin Herald RCRC, 2010, Vol. 21, No. 1, pp. 26-34. (In Russ.)].
4. Рябчиков Д. А., Титов К. С., Воротников И. К. Биологические особенности люминального В рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4 (20). С. 15–20. www.malignanttumours.org. [Raybchikov D.A., Titov K.S., Vorotnikov I.K. Biological features of luminal Bbreast cancer, Malignant Tumours, 2016, No. 4, pp. 15–200. (In Russ.)].
5. Семиглазов В. Ф. Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения // Злокачественные опухоли. 2016. № 3. С. 5–10. www.malignanttumours.org. [Semiglazov V. Diverse biology of breast cancer: search for adequate treatment, Malignant Tumours, 2016, No. 3, pp. 6–10. (In Russ.)].
6. Хисамов А. А. Пероральная форма винорельбина в монотерапии распространенного рака молочной железы. Обзор литературы // Злокачественные опухоли. 2016. № 2. С. 43–48. www.malignanttumours.org. [Khisamov A. A. Oral vinorelbine as monotherapy treatment of advanced breast cancer. Literature review, Malignant Tumours, 2016, No. 2, pp. 43–48. (In Russ.)].

Эральфон®

эпoэтин альфа

Эра новой жизни!



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Онкология
- Гематология

Регистрационный номер: ЛСН-006663/06 от 15.06.2008 г.; ЛСР-008793/10 от 26.08.2010 г.; ЛСР-000971/10 от 15.02.2010 г.
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-28-32

Оценка влияния двух режимов внутривенного введения клодроната на динамику болевого синдрома и качество жизни пациентов с метастазами в кости скелета рака молочной железы

В. Г. Мосъкин, Л. М. Когония

ФУВ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия
Для корреспонденции: makmos97@yahoo.com

Резюме: Оценка влияния терапии клодронатом на динамику хронического болевого синдрома и уровня качества жизни у больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей скелета после предшествующего лечения препаратами золедроновой кислоты.

Актуальность: РМЖ отличается склонностью к раннему метастазированию: около 6% больных уже на момент установления диагноза имеют метастатическую форму заболевания. Наиболее частой мишенью при этом являются кости (костная система): по частоте метастазирования в кости РМЖ занимает 2-е место среди злокачественных опухолей, а по удельному весу – 1-е [1, 2, 3, 4]. На ранних стадиях метастатическое поражение костей бывает бессимптомным [5, 6].

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в кости, бисфосфонаты

Боль является одним из наиболее значимых признаков метастатического поражения костей. Со временем зона болевой чувствительности может расширяться и выходить за пределы поврежденных тканей. Развитие нейропатической боли в настоящее время связывают с пластическими изменениями, объединяющими гиперактивированные ноцицептивные структуры в новую патодинамическую организацию – патологическую алгическую систему, результатом деятельности которой является хронический болевой синдром (ХБС). ХБС значительно снижает качество жизни пациентов и является важным клиническим признаком прогрессирования болезни. Несомненные перспективы в паллиативном лечении и улучшении качества жизни больных с метастазами в кости открывает использование бисфосфонатов. Однако оптимальное время начала и продолжительности терапии бисфосфонатами, а также последовательность их применения до настоящего времени четко не определены. При метастатическом поражении костей рекомендуется продолжать лечение бисфосфонатами длительно (не менее 2 лет), при этом прогрессирование болезни за счет костных метастазов не является показанием для их отмены.

Как и другие бисфосфонаты, клодроновая кислота является аналогом естественного пирофосфата, обладающего высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Механизм действия клодроната заключается в ингибиции резорбции кости путем предохранения кристаллов гидроксиапатита от растворения и прямом снижении активности остеокластов. Рекомендуемая схема применения клодроната: по 300 мг/сутки в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 5 дней (максимально до 10 дней); далее (сразу после завершения 1 этапа) – клодронат 1600 мг/сутки ежедневно в течение не менее 4–6 месяцев.

В 1993 г. O. Rourke и соавт. было показано, что однократная инфузия препарата в дозе 1500 мг эквивалента введению 300 мг ежедневно в течение 5 суток [7]. Длительность инфузии должна составлять не менее 2–3 часов, так как при быстром введении может наблюдаться внутрисосудистое связывание кальция с развитием острой почечной недостаточности. В дальнейшем в медицинской литературе не найдено ссылок на возможность применения в лечебной практике нестандартного режима введения внутривенной формы клодроната в виде однократной инфузии с интервалом 4 недели, хотя нам представляется интересным применение именно данного режима. Поэтому нами была проведена работа по оценке эффективности и токсичности 2-х режимов введения клодроната, а также оценка последовательности применения бисфосфонатов, которые до настоящего времени четко не определены.

В исследование было включено 50 пациенток в возрасте от 18 до 77 лет с морфологически верифицированным раком молочной железы, как минимум с одним рентгенографически подтвержденным очагом поражения костной ткани литического характера и прогнозируемой продолжительностью жизни более 6 месяцев, получавших лечение на клинических базах кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ГУЗ ОД № 2 САО г. Москвы в период с 2009 по 2012 год.

Всем пациенткам на этапе диагностики метастатического поражения костей начато введение бисфосфонатов в виде золедроновой кислоты (зомета) в течение 3-х месяцев. Далее больные были рандомизированы на 2 группы. Группа А – 25 пациентов, у которых после введения золедроновой кислоты в течение 3-х месяцев начато введение клодроната в дозе 300 мг внутривенно капельно в течение

Таблица 1. Распределение больных РМЖ с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков до начала лечения

Показатели	Группы	
	A	B
Среднее значение болевого синдрома (0–10 баллов)	6,8±0,2	7,0±0,18
Влияние боли на общую активность (0–10 баллов)	7,2±0,22	7,0±0,10
Влияние боли на двигательную активность (0–10 баллов)	7,6±0,14	7,0±0,10
Качество жизни (0–100 баллов)	52,01±1,73	58,0±1,63
Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков табл./сут.	4,36±0,17	4,0±0,15
Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков ин./сут.	2,8±0,11	3,21±0,08

Таблица 2. Распределение больных РМЖ и с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 6 месяцев лечения

Показатели через 3 месяца от начала лечения / через 6 месяцев от начала лечения	1 группа n=25	2 группа n=25
Средняя оценка болевого синдрома (0–10 баллов)	5,20±0,15/4,40±0,13 p=0,04	5,00±0,17/4,00±0,11 p=0,04
Влияние боли на общую активность (0–10 баллов)	5,21±0,17/4,80±0,08 p=0,04	5,44±0,14/5,04±0,09 p=0,05
Влияние боли на двигательную активность (0–10 баллов)	6,00±0,13/5,00±0,13 p=0,04	6,16±0,09/5,00±0,11 p=0,04
Средние показатели качества жизни (0–100 баллов)	70,00±1,15/80,00±0,82 p=0,02	76,00±1,41/80,00±1,82 p=0,05
Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	2,17±0,08/1,87±0,07 p=0,05	2,32±0,13/2,08±0,08 p=0,09
Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	1,60±0,10/1,20±0,13 p=0,05	1,80±0,08/1,32±0,011 p=0,05

30 минут с 1-й по 5-й день × 1 раз в 28 дней. Группа В – 25 пациентов, у которых после применения золедроновой кислоты на первом этапе, во 2-й линии было начато введение клодроната 1500 мг внутривенно капельно в течение 2–3 часов × 1 раз в 28 дней.

На момент включения в исследование у пациенток была произведена оценка уровня болевого синдрома, его влияние на общую и двигательную активность, оценено качество жизни, уровень принимаемых ненаркотических анальгетиков. Эти данные представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, получены при помощи опросников качества жизни, заполненных пациентами.

При анализе уровня болевого синдрома средний его балл в группах А и В составил 6,8 и 7,0 соответственно при диапазоне значений от 4 до 8 баллов, достоверных различий не выявлено. Уровень влияния боли на двигательную активность – 7,6 и 7,0 балла соответственно при диапазоне значений от 5 до 9 баллов, различия статистически недостоверны. Влияние боли на общую активность – 7,2 и 7,0 баллов соответственно ($p>0,05$) при диапазоне значений 6–9 баллов. Уровень качества жизни, оцениваемый по 100-балльной шкале, составил 52,01 и 58,0 соответственно при диапазоне значений 30–80 баллов ($p>0,05$).

Таким образом, при анализе уровня болевого синдрома, его влияния на общую и двигательную активность

по уровню качества жизни достоверных различий между группами не получено.

Следующая оценка эффективности лечения производилась через 6 месяцев от начала терапии. Эти данные представлены в табл. 2.

При сравнении полученных результатов через 6 месяцев лечения отмечено, что на фоне назначения клодроната в разных режимах в группах А и В между группами достоверных различий не выявлено ($p<0,05$).

Данные очередного контрольного обследования пациентов, проведенного через 9 месяцев от начала терапии бисфосфонатами, представлены в табл. 3.

При анализе полученных данных за период с 6-го по 9-й месяц от начала лечения бисфосфонатами отмечено недостоверное увеличение среднего уровня болевого синдрома во всех группах, что было обусловлено появлением первых случаев скелетных осложнений: в группе А – 1 случай компрессионного перелома поясничного позвонка; в группе В – 1 случай перелома седалищной кости. Время появления первого скелетного осложнения в группе А составило 7,3 месяца, в группе В – 8,4 месяца. В дальнейшем эти пациенты подверглись хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии. Пациенты были выведены из исследования.

Очередное обследование пациентов проведено через 12 месяцев от начала терапии бисфосфонатами: выполнена оценка клинической и рентгенологической

Таблица 3. Распределение больных РМЖ с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 9 месяцев лечения

Показатели через 6 месяцев от начала лечения / через 9 месяцев от начала лечения	Группа А n=25	Группа В n=25
Средняя оценка болевого синдрома (0–10 баллов)	4,40±0,13/4,81±0,18 p=0,08	4,00±0,11/4,28±0,12 p=0,09
Влияние боли на общую активность (0–10 баллов)	4,80±0,08/4,68±0,23 p=0,08	5,04±0,09/5,25±0,18 p=0,08
Влияние боли на двигательную активность (0–10 баллов)	5,00±0,13/4,61±0,13 p=0,08	5,00±0,11/5,20±0,11 p=0,1
Средние показатели качества жизни (0–100 баллов)	80,00±0,82/72,00±3,16 p=0,05	80,00±1,82/68,00±2,51 p=0,04
Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	1,87±0,07/2,12±0,07 p=0,05	2,08±0,08/2,07±0,08 p=0,1
Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	1,20±0,13/1,4±0,14 p=0,05	1,32±0,11/1,32±0,11 p=0,1

Таблица 4. Распределение больных РМЖ с метастазами в кости по характеристике болевого синдрома и уровню принимаемых анальгетиков через 12 месяцев лечения

Показатели через 9 месяцев от начала лечения / через 12 мес от начала лечения	1 группа n=24	2 группа n=24
Средняя оценка болевого синдрома (0–10)	4,81±0,18/4,63±0,18 p=0,09	4,28±0,12/4,29±0,16 p=0,1
Влияние боли на общую активность (0–10)	4,68±0,23/4,33±0,27 p=0,09	5,28±0,18/4,91±0,16 p=0,09
Влияние боли на способность к передвижению (0–10)	4,61±0,18/4,42±0,24 p=0,09	5,20±0,11/4,62±0,15 p=0,09
Средние показатели качества жизни, оцениваемые по итоговой шкале (0–100)	72,00±3,16/70,01±3,53 p=0,08	68,00±2,51/72,50±2,71 p=0,08
Таблетированные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	2,12±0,07/2,00±0,15 p=0,007	2,08±0,08/1,81±0,14 p=0,09
Инъекционные формы ненаркотических анальгетиков, средняя кратность за сутки	1,40±0,14/1,4±0,13 p=0,003	1,32±0,11/0,80±0,10 p=0,06

Таблица 5. Динамика изменений болевого синдрома у пациентов РМЖ с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами

Группы	Средняя оценка болевого синдрома (0–10)				
	Начало лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Группа А	6,80±0,20	5,20±0,15	4,40±0,13	4,81±0,18	4,63±0,18
Группа В	7,00±0,18	5,00±0,17	4,00±0,11	4,28±0,12	4,29±0,16

эффективности лечения. Сравнение проводилось с результатами 9-месячной терапии. Эти данные представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что достоверных изменений показателей болевого синдрома, влияния боли на общую и двигательную активность, качество жизни, потребность в таблетированных и инъекционных формах ненаркотических анальгетиков среди групп не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, при оценке эффективности лечения через 12 месяцев от начала терапии бисфосфонатами выявлено достоверное улучшение всех показателей: уменьшение среднего уровня болевого синдрома, увеличение общей и двигательной активности, улучшение качества

жизни. Отмечено статистически значимое уменьшение употребления таблетированных и инъекционных форм ненаркотических анальгетиков. Полученные различия между группами недостоверны.

Нами также была прослежена динамика изменения интенсивности хронического болевого синдрома в течение 12 месяцев применения клодроната во 2-й линии терапии метастазов в кости рака молочной железы. Эти данные представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в группах ($p<0,05$); через 9 и 12 месяцев терапии уровень болевого синдрома значительно не изменил-

Таблица 6. Динамика изменения общей активности пациентов РМЖ на фоне терапии бисфосфонатами

Группы	Динамика общей активности пациентов				
	Начало лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	Через 12 месяцев
A	7,2±0,22	3,2±0,17*	4,8±0,08*	4,68±0,23	4,33±0,27
B	7,00±0,1	5,44±0,14*	5,04±0,09*	5,25±0,18	4,91±0,16

* $p<0,05$ **Таблица 7.** Динамика изменений уровня качества жизни пациентов РМЖ с метастазами в кости скелета на фоне терапии бисфосфонатами

Группы	Сводная оценка уровня качества жизни (0–100)				
	Начало лечения	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
A	52,01±1,73	70,00±1,15*	80,00±0,82*	72,00±3,16	70,01±3,53
B	58,00±1,63	76,00±1,41*	80,00±1,82*	68,00±2,51	72,50±2,71

* $p<0,05$

ся ($p>0,05$). При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдения.

Также мы оценили динамику влияния боли на общую активность пациенток за весь период наблюдения. Эти данные представлены в табл. 6.

При оценке динамики влияния боли на общую и двигательную активность за весь период наблюдения отмечено уменьшение болевого синдрома через 3 и 6 месяцев лечения бисфосфонатами и, соответственно, увеличение общей и двигательной активности пациентов ($p<0,05$); через 9 и 12 месяцев лечения достоверных изменений данных показателей в группах не выявлено, что расценено нами как стабилизация ($p>0,05$). При сравнении показателей между группами достоверных различий не получено во всех сроках наблюдения.

Оценка динамики показателей качества жизни по данным опросника представлена в табл. 7.

Как видно из табл. 7, в группе А (лечение проводилось клодронатом в стандартном режиме в течение 5 дней), в группе В (лечение проводилось клодронатом в дозе 1500 мг 1 раз в 28 дней) отмечено достоверное улучшение среднего уровня качества жизни на фоне терапии

бисфосфонатами через 3 месяца ($p<0,05$), через 6 месяцев ($p<0,05$) и через 9 месяцев ($p<0,05$) от начала лечения. При оценке среднего уровня качества жизни через 12 месяцев выявлено недостоверное его улучшение во всех трех группах ($p>0,05$). Статистически значимых различий между группами не получено.

Выводы

Режим введения клодроната 1500 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней, как и стандартный режим использования клодроната – 5 введений по 300 мг внутривенно ежедневно, может быть рекомендован для повседневной практики лечения метастазов в кости рака молочной железы. Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о равной эффективности этих двух приведенных режимов применения клодроната. Также была показана возможность контролировать интенсивность уровня болевого синдрома, его влияние на общую и двигательную активность больных с метастазами в кости рака молочной железы при использовании клодроната во 2-й линии терапии.

Информация об авторах

Валерий Г. Моськин, ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии, e-mail: makmos97@yahoo.com

Лали М. Когония, д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, e-mail: lali51@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-28-32

For citation: Moskin V.G., Kogoniya L.M. Assessment of influence of two regimens of intravenous administration of a kladronat on dynamics of a pain syndrome and quality of life of patients with breast cancer metastasises in skeleton bones. Malignant Tumours 2017; 2: 28–32. (In Russ.)

Assessment of influence of two regimens of intravenous administration of a kladronat on dynamics of a pain syndrome and quality of life of patients with breast cancer metastasises in skeleton bones

V. G. Moskin, L. M. Kogoniya

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
For correspondence: makmos97@yahoo.com

Abstract: Evaluation of the effect of the clodronate therapy on the dynamics of chronic pain syndrome and on the quality of life of patients with breast cancer with metastatic lesions of bones after previous treatment with drug containing zoledronic acid.

Topicality: Breast cancer is characterized by tendency to early metastasize: about 6% of patients already at diagnosis have metastatic form of the disease. The most frequent targets are the bones: for the frequency of bone metastasis, breast cancer is on the second place among malignant tumors and for the specific weight on the first place [1, 2, 3, 4]. On the early stages, metastatic bone lesions can be asymptomatic.

Keywords: breast cancer, bone metastases, bisphosphonates

Information about the authors

Valerii G. Moskin, Assistant the Department of Oncology and Thoracic Surgery, e-mail: makmos97@yahoo.com

Lali M. Kogoniya, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, e-mail: lali51@yandex.ru

Литература • References

1. Ахмедов Б. П. Метастатические опухоли. М., 1984. С. 97–98. [Akhmedov B. P. Metastatic tumors. Moscow, 1984, pp. 97–98. (In Russ.)].
2. Семиглазов В. В., Топузов Э. Э. Рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 21–23. [Semiglazov V.V., Topuzov E.E. Breast cancer, Moscow: MEDpress-inform, 2009, pp. 21–23. (In Russ.)].
3. Elomaa I. Acta Oncol., 2000, Vol. 17, pp. 588–592.
4. Von Minckwitz G., Möbus V., Schneeweiss A. F. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer J. Clin. Oncol., 2013, Vol. 31, No. 28, pp. 3531–3539.
5. Kaye J. A., Jick H. Antibiotics and the risk of breast cancer, Epidemiology, 2005, Vol. 16, No. 5, pp. 688–690.
6. Costa L. Which bisphosphonate to treat bone metastases? The Lancet Oncology, 2014, Vol. 15, Issue 1, pp. 15–18.
7. O'Rourke N. P., McCloskey E. V., Kanis J. A. Single intravenous infusion of clodronate in control of metastatic bone pain – A double blind trial, 1993, Vol. 29, Suppl. 6, p. S202.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-33-39

Современная тактика лечения злокачественных глиом головного мозга и случай полного ответа опухоли на фоне длительного приема бевацизумаба

Ф.Ф. Муфазалов¹, Р.Р. Аббасова¹, Н.А. Муфазалова², О.В. Гончарова¹, Л.Х. Сафина¹, Л.Ф. Муфазалова¹

1. ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа, Россия

2. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Для корреспонденции: lya-mufazalova@ya.ru

Резюме: Глиомы являются широко распространенными первичными опухолями головного мозга у взрослых. При этом глиомы высокой степени анаплазии характеризуются неутешительным прогнозом, несмотря на современные подходы к лечению. В связи с этим безусловный интерес представляют случаи длительного безрецидивного течения заболевания, применяемые схемы лечения и контроля над глиомами высокой степени анаплазии. Исключительный интерес представляет препарат бевацизумаб, который в нашей клинической практике позволил обеспечить пациенту безрецидивный период при глиоме высокой степени злокачественности с 2012 года по настоящее время.

Ключевые слова: анатомическая астроцитома, глиомы, бевацизумаб

Глиомы представляют собой наиболее распространенный и агрессивный тип первичной опухоли у взрослых [1, 2, 3, 4]. Так, на них приходится до 70% всех видов злокачественных новообразований головного мозга [5, 6], при этом опухоли головного мозга находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [7]. Ежегодно заболеваемость злокачественными глиомами составляет 3–5 случаев на 100 000 населения с небольшим преобладанием лиц мужского пола [6, 8]. При этом следует отметить, что для глиом не исключается прогрессия заболевания в более высокий класс анаплазии [9]. Несмотря на все достижения современной медицины, прогноз для пациентов с глиальными опухолями головного мозга остаётся неудовлетворительным [2, 10, 11, 12].

Анатомическая астроцитома представляет собой диффузную инфильтративно растущую злокачественную опухоль (grade III), возникающую в больших полушариях головного мозга. Гистологически опухоль характеризуется ядерной атипиею, повышением клеточности и значительной пролиферативной активностью. Индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 составляет 5–10%. Клетки опухоли иммунопозитивны для глиофилилярного кислого белка GFAP [13].

На сегодняшний день для обеспечения наиболее оптимального комплексного подхода к лечению больных со злокачественными глиомами головного мозга необходимо формирование «нейроонкологической команды» с участием нейрохирургов, радиологов, онкологов [13].

Традиционно стандартом лечения глиом высокой степени анаплазии головного мозга является максимально безопасная хирургическая резекция [3, 15] с последующей адъювантной лучевой или химиолучевой терапией [15]. Рекомендательный характер носит применение хи-

миотерапии темозоламидом. В случаях соматически неудовлетворительных пациентов при невозможности проведения лучевой или химиотерапии возможна паллиативная помощь [16].

Что касается лучевой терапии, то в решении вопроса о фракционировании решающее значение имеет объем остаточной опухоли, возраст и соматический статус пациента. Наиболее часто применяется стандартное фракционирование по 1,8–2,0 Гр до СОД 59,4–60 Гр или же допустимо применение лучевой терапии по 1,9 Гр до 59 Гр, по 1,8 до 55,8–59,4 Гр [17].

Несмотря на такой мультимодальный подход к лечению, почти все пациенты с глиомами высокой степени анаплазии обречены на прогрессию заболевания [18]. При локальном характере прогрессии анатомической астроцитомы рекомендовано оперативное лечение. Несмотря на то что повторное оперативное вмешательство сопряжено с повышенным риском для пациента, в некоторых случаях в ложе опухоли помещают полимер с кармустином. Затем проводится химиотерапия с использованием так называемых схем спасения [19]. При диффузном характере рецидива оперативное вмешательство проводится исключительно по жизненным показаниям. В качестве химиотерапии рецидивной опухоли может использоваться темозоламид, схема PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин), бевацизумаб и реже – другие схемы.

При этом прогноз рецидива глиом высокой степени анаплазии остается серьезным [6, 20, 21].

Более того, при терапии рецидивных глиом высокой степени злокачественности мы зачастую сталкиваемся с тем, что рецидивные опухоли в значительной степени отличаются от первичных [22].

Причинами столь агрессивного течения глиом высокой степени злокачественности являются устойчивость опухоли

к различным методам лечения и высокая вероятность рецидива вследствие неконтролируемой клеточной пролиферации, дисрегуляции апоптоза, выраженной опухолевой инвазии, микросудистой пролиферации, наличия молекулярных маркеров опухоли [23, 24, 25, 26].

При химиотерапии рецидивной анапластической астроцитомы возможно также применение бевацизумаба или же его комбинаций [27], успешный опыт применения этого препарата в нашей клинике, безусловно, заслуживает внимания.

Бевацизумаб – гуманизированное иммуноглобулином G1 моноклональное антитело, специфически ингибирующее VEGF. В связи с тем, что бевацизумаб блокирует циркулирующий в плазме VEGF, а не сам рецептор к VEGF, препаратуре нет необходимости проникать через гематоэнцефалический барьер для достижения антиангиогенного эффекта [28]. Впервые данные о возможной эффективности бевацизумаба при глиомах высокой степени злокачественности опубликовал V. Stark-Vance в 2005 г. Частота объективных ответов в его исследовании составила 43% [29]. И уже в мае 2009 года в США FDA одобрила бевацизумаб в качестве единственного агента у пациентов с глиобластомой с рецидивом заболевания после проведенной терапии первой линии, состоящей из хирургической резекции, лучевой терапии и темозоломида [16, 30].

В марте 2016 года был опубликован метаанализ о роли ангиогенных ингибиторов в качестве монотерапии у пациентов с рецидивом глиальных опухолей. В метаанализе были использованы данные 394 исследований (базы данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane library с 1994 по 2015 год). В результате было выявлено, что индивидуальное использование бевацизумаба для лечения рецидивирующих глиом увеличивает частоту объективного ответа и 6-месячную безрецидивную выживаемость (PFS) (RR 2,36 95% CI 1,46–3,82; p<0,001), но не годовую общую выживаемость (OS) [31].

Вопрос об оптимальном лечении больных с глиомами далек от окончательного решения, в связи с чем при разработке и внедрении новых способов лечения необходима объективная оценка их эффективности. Основным объективным критерием эффективности лечения является продолжительность жизни пациента после установки гистологического диагноза. Показано, что длительность безрецидивного периода является прогностическим фактором, определяющим общую выживаемость таких больных. Этот критерий можно рассматривать как важный прогностический признак для пациентов с анапластическими астроцитомами и высокоинформативный критерий для пациентов с глиобластомами. Кроме того, длительность безрецидивного периода может служить основой объективной промежуточной оценки эффективности лечения, выбора способа и оптимизации тактики лечения пациентов со злокачественными глиомами [10].

В нашем центре имеется положительный пример применения бевацизумаба в лечении глиом высокой степени злокачественности.

Клинический пример

В Радиологическом отделении ГУЗ РКОД Министерства здравоохранения Республики Башкортостан при лечении первичных глиом головного мозга используется комбинированная химиолучевая терапия, а при рецидивах глиальных опухолей высокой степени злокачественности – бевацизумаб.

Высокая частота объективных ответов при использовании бевацизумаба, его способность эффективно уменьшать отек головного мозга открывают удивительные возможности его применения в лечении глиом первой линии [32]. Результаты крупных рандомизированных исследований указывают на эффективность бевацизумаба в химиолучевой терапии, особенно у больных с неблагоприятным прогнозом, в том числе при глиомах с мезенхимальным генетическим профилем с отсутствием метилирования гена MGMT [33, 34]. В ситуациях, когда опухоль демонстрирует крайне агрессивное течение (быстрый пред- и послеоперационный рост, формирование обширной зоны перитуморального отека, не отвечающего на гормональную терапию), бевацизумаб может оказаться препаратом выбора [35].

Учитывая официально зарегистрированные показания, мы использовали бевацизумаб в случаях рецидивов глиальных опухолей высокой степени злокачественности. Непосредственная эффективность лечения оценивалась на основании модифицированных критерии Macdonald. При оценке непосредственной эффективности терапии за полный эффект считали исчезновение всех измеряемых и неизмеряемых очагов (на протяжении более 4 нед.) при отсутствии других признаков прогрессирования (отсутствие новых очагов, отсутствие приема кортикоステроидов, стабильный или с улучшением неврологический статус). Частичный ответ: уменьшение на 50% и более измеряемых очагов, определяемых как сумма двух перпендикуляров (на протяжении более 4 недель) при отсутствии прогрессирования заболевания (нет новых очагов, стабильные или снижающиеся дозы кортикостероидов, стабильный или с улучшением неврологический статус). Прогрессирование – появление хотя бы одного из следующих признаков: увеличение на 25% и более измеряемых очагов; однозначное прогрессирование неизмеряемых очагов; увеличение зоны FLAIR; появление новых очагов; нарастание неврологической симптоматики; необходимость увеличения дозы кортикостероидов.

Больной Х. 31 год.

По словам пациента, болел с 2007 года, когда после травмы появились головные боли. Ухудшение состояния –

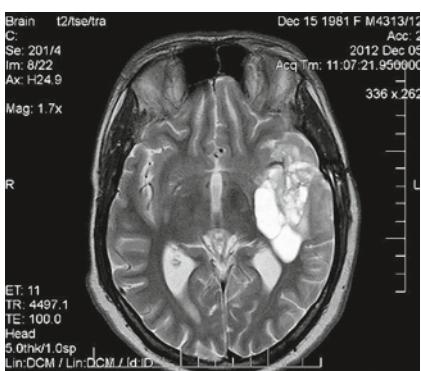


Рисунок 1.1.
МРТ февраль
2012

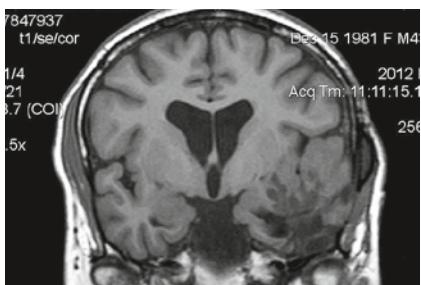


Рисунок 1.2.
МРТ февраль
2012



Рисунок 1.3.
МРТ февраль
2012

с мая 2011 года, когда головные боли усилились. В сентябре 2011 года в связи с прогрессирующим ухудшением (нарастание интенсивности головных болей) пациент обращается за медицинской помощью. Выполнено КТ головного мозга, на котором выявлено наличие объемного образования. С диагнозом «опухоль головного мозга» пациент направлен в ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова, где 12.10.2011 выполнена операция: костно-пластика трепанация черепа в левой височной области, удаление опухоли в пределах видимых границ. Гистологическое исследование – глиоз. С января 2012 года появилось периодически беспокоящее ощущение онемения в правой половине тела и мышечная слабость. На амбулаторном МРТ-исследовании головного мозга от 10.02.2012 выявились зона патологического усиления сигнала в височно-теменной области головного мозга слева, состоящая из кистозной и солидной частей, со смещением срединных структур на 9 мм (рис. 1.1, 1.2, 1.3).

Неврологический статус: в сознании, адекватен, в пространстве и времени ориентирован. Горизонтальный нистагм. Сглаженность правой носогубной складки.

Сухожильные и периостальные рефлексы живые: рук D>S, коленный и ахиллов S<D. Силы мышц рук и ног слева – до 5 баллов, справа – 4 балла. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Патологические рефлексы не выявлены.

16.02.2012 проведена операция – ретрепанация черепа в левой теменно-височной области с субтотальным удалением внутримозговой опухоли головного мозга с кистозным компонентом. Гистологическое заключение – анапластическая астроцитома, степень анаплазии 3.

На контрольном КТ-исследовании головного мозга на следующие сутки признаков кровоизлияния нет. Срединные структуры головного мозга смешены на 8 мм. Признаков нарушения ликворооттока не выявлено.

В послеоперационном периоде возникло ухудшение состояния в виде учащения головных болей с явным гипертензионным оттенком, однократно протекающих в виде гипертензионного криза. В связи с утяжелением состояния пациенту проведено очередное хирургическое лечение. На 18 сутки (02.03.2012) после ретрепанации выполнена установка вентрикулярного резервуара с извлечением жидкости кистозной опухолевой полости. В дальнейшем у пациента значительное улучшение состояния: гипертензионные головные боли не беспокоили, неврологически без отрицательной динамики.

Для продолжения лечения пациент переведен в отделение радиологии ГБУЗ РКОД.

С 11.03.2012 по 19.04.2012 проведен послеоперационный курс химиолучевой терапии по радикальной программе на линейном ускорителе, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 60 Гр, мюстофаран 208 мг 1 раз в неделю. Затем в течение 6 месяцев пациент получал темозоламид 320 мг с 1 по 5 день каждого 28-дневного цикла.

При контрольном исследовании от 05.12.2012 выявлено объемное образование в левой височной доле размерами 45×51×65 мм с неоднородным МР-сигналом в Т1 и Т2 ВИ за счет кистозного компонента с признаками перифокального отека (рис. 2.1, 2.2). Эти изменения были расценены как прогрессия заболевания, и пациенту назначен бевацизумаб в дозе 800 мг 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев.

В последующем пациент через каждые 3–6 месяцев выполнял МРТ с контрастом, после чего регулярно продолжали бевацизумаб, учитывая стабилизацию процесса (рис. 3.1, 3.2).

Таким образом, до марта 2016 года пациент постоянно получал препарат. По данным МРТ с контрастным усилением от 17.03.2016, в левой височной доле сохраняются послеоперационные кистозно-атрофические изменения с формированием многокамерной кисты прежних размеров, наличие шунта. На ДВИ и ADC картах зон ограничения диффузии не выявлено. После



Рисунок 2.1. МРТ декабрь 2012

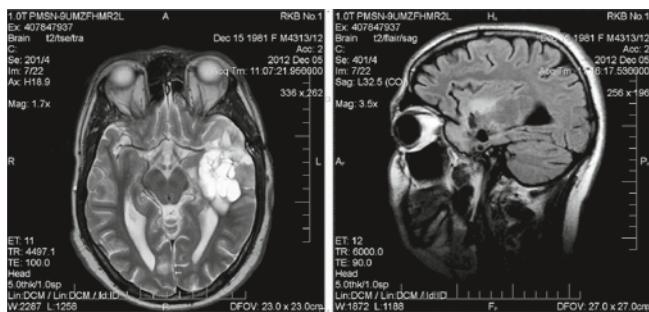


Рисунок 2.2. МРТ декабрь 2012

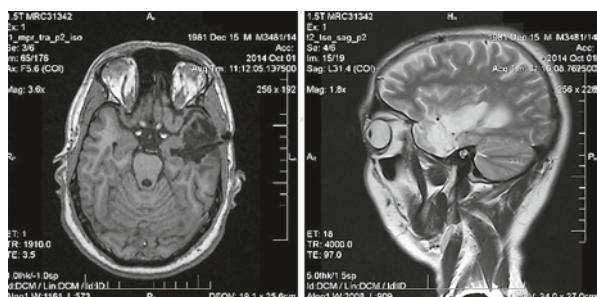


Рисунок 3.1. МРТ октябрь 2014

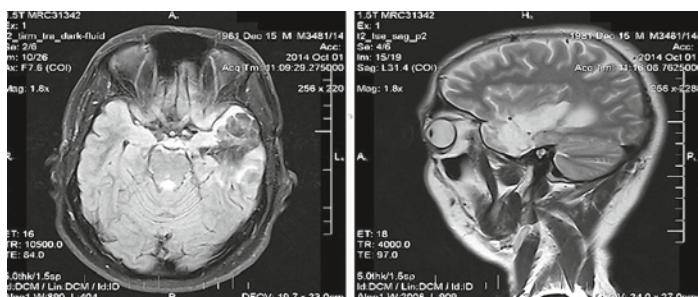


Рисунок 3.2. МРТ октябрь 2014

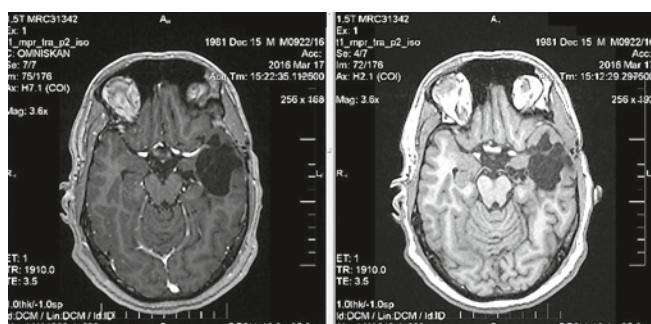


Рисунок 4.1. МРТ март 2016

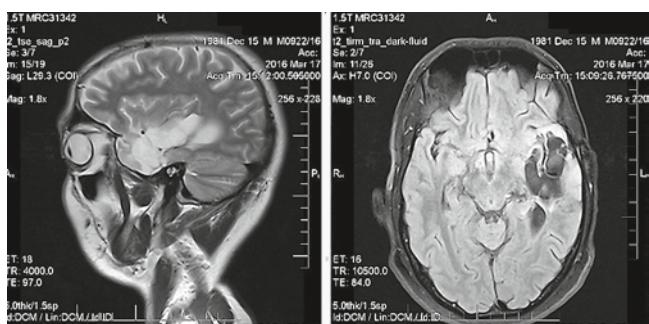


Рисунок 4.2. МРТ март 2016

внутриенного введения контраста патологического накопления контраста нет (рис. 4.1, 4.2).

В данный момент у пациента зарегистрирован полный ответ на лечение. Однако с августа 2016 года была зарегистрирована в качестве побочного эффекта артериальная гипертензия с высокими показателями артериального

давления – 170/120 мм. рт. ст. Пациент был направлен в кардиоцентр, где после полного клинического обследования и подбора препарата рекомендовано принимать эксфорж по 1 т. 2 раза в день. На момент написания статьи пациент продолжает прием бевацизумаба на фоне антигипертензивной терапии.

Информация об авторах

Фагим Ф. Муфазалов, д.м.н., профессор, заместитель главного врача, e-mail: prffm@mail.ru

Ралия Р. Аббасова, к.м.н., заведующая радиологическим отделением № 2, e-mail: abbasovarr@onkorb.ru

Наталья А. Муфазалова, д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

Ольга В. Гончарова, к.м.н., врач-радиотерапевт радиологического отделения № 2, e-mail: olvlgo79@gmail.com

Лилия Х. Сафина, врач-радиотерапевт радиологического отделения № 2, e-mail: safina.oncotrial@gmail.com

Ляйсан Ф. Муфазалова, к.м.н., врач-радиотерапевт радиологического отделения № 2, e-mail: lya-mufazalova@ya.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-33-39

For citation: Mufazalov F.F., Abbasova R.R., Mufazalova N.A., Goncharova O.V., Safina L.Kh. et al. Modern tactics of treatment of malignant gliom of the brain and the case of the complete answer of the tumor on the background of the long-term reception of bevacizumab. Malignant Tumours 2017; 2: 33-39. (In Russ.)

Modern tactics of treatment of malignant gliom of the brain and the case of the complete answer of the tumor on the background of the long-term reception of bevacizumab

F.F. Mufazalov¹, R.R. Abbasova¹, N.A. Mufazalova², O.V. Goncharova¹, L.Kh. Safina¹, L.F. Mufazalova¹

1. Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia

2. Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

For correspondence: lya-mufazalova@ya.ru

Abstract: Gliomas are common primary brain tumors in adults. This high degree of glioma malignancy is characterized by a disappointing outlook, despite the modern approaches to treatment. Therefore cases of prolonged relapse-free period of the disease, as well as treatment regimen and control regimen concerning gliomas with high degree of anaplasia are of exceptional interest. Even more exceptionally interesting is the drug bevacizumab, which in our clinical practice allowed to provide the patient with the disease-free high-grade glioma from 2012 year to the present.

Keywords: anaplastic astrocytoma, glioma, bevacizumab

Information about the authors

Fagim F. Mufazalov, MD, Professor, Deputy Chief Physician, e-mail: prffm@mail.ru

Raliya R. Abbasova, PhD in Medical sciences, Head of the Radiological Department No. 2, e-mail: abbasovarr@onkorb.ru

Natalya A. Mufazalova, MD, Professor of the Department of Pharmacology No. 1 with the course of clinical pharmacology, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

Olga V. Goncharova, PhD in Medical sciences, radiotherapist of Department No. 2, e-mail: olvlg79@gmail.com

Liliya Kh. Safina, radiotherapist of Department No. 2, e-mail: safina.oncotrial@gmail.com

Lyaysan F. Mufazalova, PhD in Medical sciences, radiotherapist of Department No. 2, e-mail: lya-mufazalova@ya.ru

Литература • References

1. Brierley B.B. Fighting tumour with humour, *The lancet Oncology*, 2015, Vol. 16, No. 8, pp. 895–896.
2. Huang W.J., Chen W.W., Zhang X. Glioblastoma multiforme: Effect of hypoxia and hypoxia inducible factors on therapeutic approaches, *Oncol. Lett.*, 2016, Vol. 12, No. 4, pp. 2283–2288.
3. Anvari K., Seilanian T. M, Shahidsales S., Motlagh F. Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Adult Astrocytoma: In North East of Iran, *Iran J. Cancer Prev.*, 2016, Vol. 9, pp. 4.
4. Bent M.J., Taal W. Bevacizumab alone or in combination with chemotherapy in glioblastomas? *The lancet Oncology*, 2014, Vol. 15, No. 11, pp. 473–474.
5. Ricard D., Idbah A., Ducray F. et al. Primary brain tumours in adults, *Lancet*, 2012, Vol. 379, No. 9830, pp. 1984–1996.
6. Stupp R., Brada M., van den Bent M. J., Tonn J. C. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2014, Vol. 25, No. 3, pp. 93–101.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. С. 250. [Kaprin A.D., Starinskij V. V., Petrova G. V. (eds.) Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'), Moscow: filial FGCU "FMIC im. P. A. Gercena" Minzdrava Rossii, 2015, p. 250. (In Russ.)].

8. Khan L., Soliman H., Sahgal A. et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma, Cochrane Database Syst Rev., 2016, Vol. 19, No. 8. p. CD011475.
9. Killela P.J., Pirozzi Ch.J., Reitman Z.J., Jones S., Rasheed B.A., Lipp E., Friedman H., Friedman A.H., He Y., McLendon R.E., Bigner D.D., Yan H. The genetic landscape of anaplastic astrocytoma, *Oncotarget*, 2013, Vol. 5, No. 6, pp. 1452–1457.
10. Анохина Ю.Е., Гайдар Б.В., Мартынов Б.В., Алексеев Д.Е., Свистов Д.В., Папаян Г.В. Влияние объема хирургического вмешательства с применением интраоперационной флуоресцентной диагностики на течение послеоперационного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2014. Т. VI. № 2. С. 22–28. [Anokhina Yu.E., Gaydar B.V., Martynov B.V., Alekseev D.E., Svistov D.V., Papayan G. Vliyanie ob"ema khirurgicheskogo vmeshatel'stva s primeneniem intraoperatsionnoy fluorescentsentnoy diagnostiki na techenie posleoperatsionnogo perioda u patsientov so zlokachestvennymi gliomami golovnogo mozga. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A. L. Polenova, 2014, Vol. 4, No. 2, pp. 22–28. (In Russ.)].
11. Thakkar J.P., Dolecek T.A., Horbinski C., Ostrom Q.T. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014, Vol. 23, No. 10, pp. 1985–1986.
12. Granovetter M. Potential treatment for a subtype of glioblastoma tumours, *The lancet Oncology*, 2016, Vol. 17, No. 5, pp. 1467–1469.
13. Абсальямова О.В., Алешин В.А., Аникеева О.Ю., Бекяшев А.Х. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. 2014. С. 1–60. [Absalyamova O.V., Aleshin V.A., Anikeeva O.Yu., Bekyashev A.Kh. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh s pervichnymi opukholyami golovnogo mozga, 2014, pp. 1–60. (In Russ.)].
14. Roberta R. Does an optimum treatment for high-risk low-grade gliomas exist? *The lancet Oncology*, 2016, Vol. 17, No. 11, pp. 1467–1469.
15. Bradshaw R., Wickremesekera A.C., Brasch H.D. et al. Glioblastoma multiforme cancer stem cells express components of the renin – angiotensin system, *Front. Surg.*, 2016, No. 3, p. 51.
16. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T. et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, No. 28, pp. 4733–4740.
17. Yang P., Zhang C., Cai J., You G. Radiation combined with temozolamide contraindicated for young adults diagnosed with anaplastic glioma, *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, No. 48, pp. 80091–80100.
18. McCracken D.J., Celano E.C., Voloschin A.D., Read W.L., Olson J.J. Phase I trial of dose-escalating metronomic temozolamide plusbevacizumab and bortezomib for patients with recurrent glioblastoma, *Neurooncol.*, 2016, Vol. 130, No. 1, pp. 193–201.
19. Beppu T., Terasaki K., Sasaki T., Sato Y. et al. MRI and 11C-methyl-L-methionine PET differentiate Bevacizumab true responders after initiating therapy for recurrent glioblastoma, *Clin. Nucl. Med.*, 2016, Vol. 41, No. 11, pp. 852–857.
20. Song P.J., Lu Q.Y., Li M.Y., Li X., Shen F. Comparison of effects of 18F-FDG PET-CT and MRI in identifying and grading gliomas, *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2016, Vol. 30, No. 3, pp. 833–838.
21. Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D., Stupp R. et al. Dose-dense temozolamide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial, *J. Clin. Oncol.*, 2013, Vol. 31, No. 32, pp. 4085–4091.
22. van den Bent M.J. Treatment of newly diagnosed anaplastic gliomas, *EJC*, 2007, Vol. 5, No. 5, pp. 409–410.
23. Field K.M., Jordan J.T., Wen P.Y., Rosenthal M.A., Reardon D.A. Bevacizumab and glioblastoma: scientific review, newly reported updates, and ongoing controversies, *Cancer*, 2015, Vol. 121, No. 7, pp. 997–1007.
24. Plate K.H., Breier G., Weich H.A., Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo, *Nature*, 1992, Vol. 359, No. 6398, pp. 845–848.
25. Lamszus K., Ulbricht U., Matschke J., Brockmann M.A., Fillbrandt R., Westphal M. Levels of soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 in astrocytic tumors and its relation to malignancy, vascularity, and VEGF-A, *Clin. Cancer Res.*, 2003, Vol. 9, No. 4, pp. 1399–1405.
26. Hesselager G., Holland E.C. Using Mice to Decipher the Molecular Genetics of Brain Tumors, *Neurosurgery*, 2003, Vol. 53, pp. 685–694.
27. Shahzad R., Belal F., Doll D.C. Bevacizumab alone or in combination with chemotherapy in glioblastomas? *The lancet Oncology*, 2014, Vol. 15, No. 11, pp. 472–473.
28. Roger Y., Tsang M.D. Glioblastoma role of bevacizumab in newly diagnosed glioblastoma, *Landmarks Reports of recent research Report from the ASCO annual meeting*, 2013, Vol. 12, No. 3, pp. 26–28.

29. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma, Neuro Oncology, 2005, No. 7, pp. 685–694.
30. Zhang G., Huang S., Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme, Journal of clinical neuroscience, 2012, Vol. 19, Nol. 2, pp. 1636–1640.
31. Wang Y., Xing D., Zhao M., Wang J., Yang Y. The Role of a Single Angiogenesis Inhibitor in the Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis and Systematic Review, PLoS One, 2016, Vol. 11, No. 3.
32. Nelson S. J., Li Y., Lupo J. M., Olson M. et al. Serial analysis of 3D H-1 MRSI for patients with newly diagnosed GBM treated with combination therapy that includes bevacizumab, J. Neurooncol., 2016, Vol. 130, No. 1, pp. 171–179.
33. Kelong H., Melanie R., Wolfgang W., Lauren A. et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literaturebased meta-analysis from 91 trials, Neuro-Oncology, 2014, Vol. 16, No. 5, pp. 696–706.
34. Sathornsumetee S., Reardon D. A., Desjardins A., Quinn J. A. Molecularly targeted therapy for malignant glioma, Cancer, 2007, Vol. 110, No. 1, pp. 13–24.
35. Fukaya R., Ozaki M., Kamamoto D., Tokuda Y. et al. Significant antitumor response of disseminated glioblastoma to bevacizumab resulting in long-term clinical remission in a patient with encephalocraniocutaneous lipomatosis: A case report, Mol. Clin. Oncol., 2016, Vol. 5, No. 4, pp. 417–421.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-40-46

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

С. В. Камышов, Д. А. Пулатов, Д. А. Нишанов, Н. Ш. Юлдашева

Республиканский онкологический научный центр (РОНЦ МЗ РУз), Ташкент, Республика Узбекистан

Для корреспонденций: sergei_kamyshev@mail.ru

Резюме: Целью работы было изучение ряда молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных раком яичника (РЯ). Объектом исследования стали 30 пациенток с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2011 год и получавших стандартное комбинированное лечение. У большей части больных РЯ присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67 (у 83,3%, 86,7% и 80,0% соответственно). 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 показала 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.

Ключевые слова: рак яичника (РЯ), экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ), онкомаркеры, p53, HER-2/neu, EGFR, Ki-67, VEGF

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 его токсическим воздействием на организм больной, заставляют исследователей искать пути их снижения, в том числе с помощью методов иммунотерапии [3].

Прогноз динамики РЯ зависит от ряда клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-биологических факторов. Ведущими клиническими факторами являются стадия заболевания и стратегия лечения. 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, молекуляр-

ные 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 возможно 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. Пролиферативный 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, саркомами 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 дискутабельной [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, ErB2/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, которые подтверждают 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 эффективности проводимого лечения, а также необходимости проведения сопроводительной иммунотерапии.

Цель работы

Изучение ряда молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной иммунотерапии у больных РЯ.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 30 больных РЯ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2011 год и получавших стандартное комбинированное лечение.

Всем больным РЯ выполнялась комбинированная терапия в неоадъювантном режиме, включающая ПХТ по схеме «цисплатин 75 мг/м² + циклофосфан 1000 мг/м²» в течение 4 дней по 2–4 курса 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной или циторедуктивной операции. В последующем проводили 6 курсов адъювантной ПХТ 1 раз в 3 недели.

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

Во 2-й группе больным РЯ проводили ЭИФТ путем эксфузии 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубации с иммуномодулятором

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

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, содержащей антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Затем полученную лейкотромбомассу 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 (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 РШМ, полученные до начала исследования. Образцы опухолевой ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин. Гистологические 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 ×10, ×20, ×40. 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 анти-

телами или количество окрашенных клеток было менее 25%; положительной по p53, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток.

2. Опухоль считали: отрицательной по VEGF, EGFR и HER-2/neu, если в ткани опухоли отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%; 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 опухоли соответствовала индексу Ki-67 > 40%, низкая пролиферативная активность – 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.

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

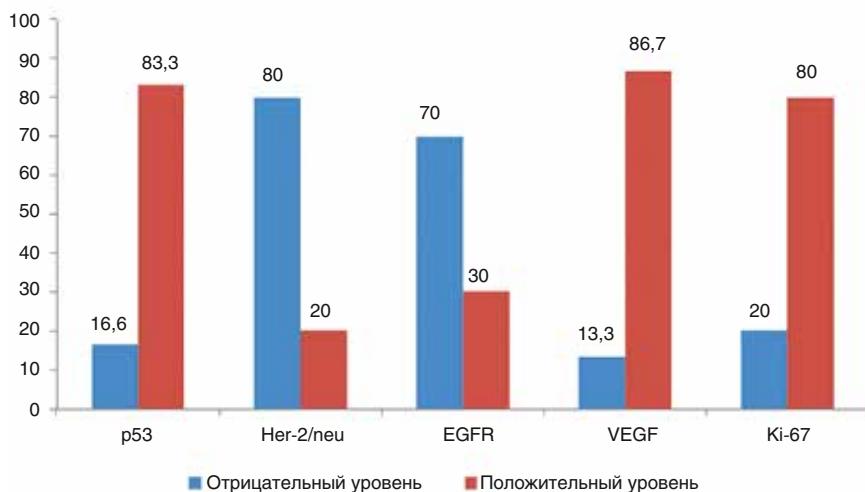


Рисунок 1. Количество больных раком яичника с отрицательным и положительным уровнями изучаемых онкомаркеров

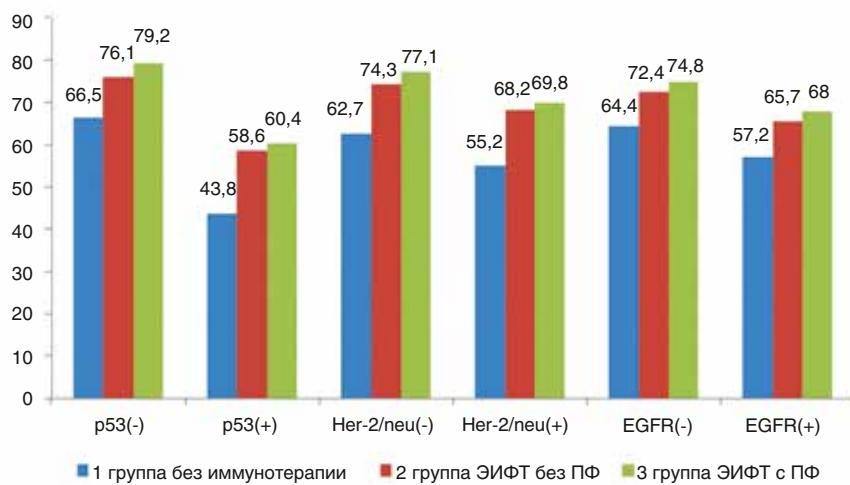


Рисунок 2. 5-летняя выживаемость больных раком яичника в зависимости от вида иммунотерапии и экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли p53, Her-2/neu, EGFR

обнаруживались у 24 (80,0%) и 6 (20,0%) пациенток, EGFR – у 21 (70,0%) и 9 (30,0%), VEGF – у 4 (13,3%) и 26 (86,7%), при изучении Ki-67 – у 6 (20,0%) и 24 (80,0%) пациенток.

Таким образом, у большей части больных РШМ 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, $58,6 \pm 6,7\%$ ($p<0,05$) 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 в контрольной группе 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

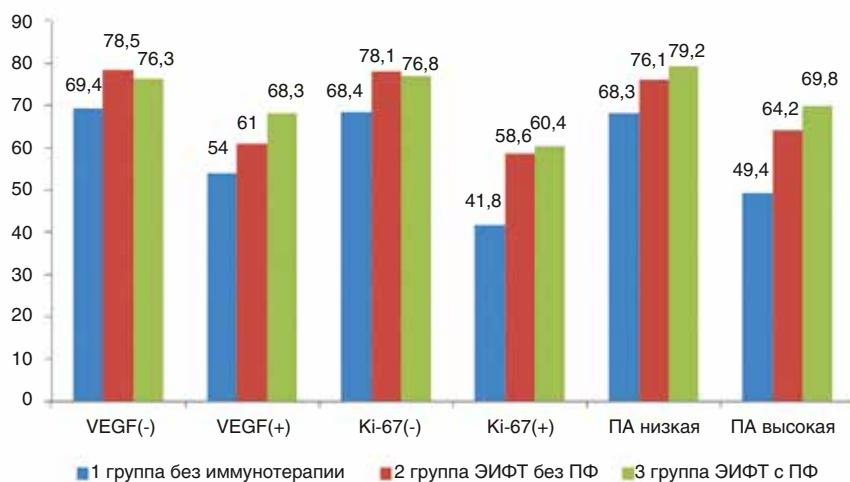


Рисунок 3. 5-летняя выживаемость больных раком яичника в зависимости от вида иммунотерапии и экспрессии молекулярно-биологических маркеров VEGF, Ki-67, а также пролиферативной активности (ПА) опухоли

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 (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 проведе-

ния 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

- У большей части больных раком яичника (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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Информация об авторах

Сергей В. Камышов, к.м.н., с.н.с. отдела химиотерапии-II, e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Дониёр А. Нишанов, к.м.н., руководитель отдела патоморфологии

Дониёр А. Пулатов, профессор, руководитель отдела химиотерапии

Наргиза Ш. Юлдашева, д.м.н., руководитель отдела онкогинекологии

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-40-46

For citation: Kamyshov S. V., Nishanov D. A., Pulatov D. A., Yuldasheva N. Sh. Study of markers of apoptosis, proliferation, and angiogenesis in patients with ovarian cancer treated with accompanying immunotherapy. Malignant Tumours 2017; 2: 40–46. (In Russ.)

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

S.V. Kamyshov, D.A. Nishanov, D.A. Pulatov, N.Sh. Yuldasheva

Republican Oncology Research Center (RORC MoH UZB), Tashkent, Republic of Uzbekistan
For correspondence: sergei_kamyshov@mail.ru

Abstract: The aim of the work was to study a number of molecular biological tumor markers as criteria for selection of 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 with standard combination therapy. Most of the patients with OC (83.3%, 86.7% and 80.0%, respectively) had molecular biological markers p53, VEGF and Ki-67. At the same time, the markers HER-2/neu and EGFR were found in 20.0% and 30.0% of patients respectively. It is shown that tumor markers p53, VEGF and Ki-67, and the level of proliferative activity (PA) of the tumor have the greatest prognostic value regarding the efficacy of the treatment of patients with OC. The greatest effect in increasing the 5-year survival of patients immunotherapy was provided by the accompanying diagram including EIFT with plasmapheresis. Positive cancer specific markers 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, that can significantly increase the effectiveness of standard anticancer treatment schemes.

Keywords: cervical cancer (CC), extracorporeal immunopharmacotherapy (EIFT), tumor markers, p53, Her-2/neu, EGFR, Ki-67, VEGF

Information about the authors

Sergey V. Kamyshov, PhD, Head of the Department of Chemotherapy-II, e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Doniyor A. Nishanov, Ph.D. in Medicine, Head of Pathomorphology Department

Doniyor A. Pulatov, MD, Professor, Head of Chemotherapy Department

Nargiza S. Yuldasheva, MD, Head of Oncogynecology Department

Литература • References

- de la Torre F. J., Garcia A., Gil-Moreno A., Planaguma J., Reven-tos J., Ramon C. et al. 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, No. 1, pp. 121–128.
- 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, No. 4, pp. 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, Vol. 17, No. 5, pp. 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 E.N. Molecular disorders in tumors of the ovaries, In the book: Gorbunova V.A. (Ed.), Diagnosis and treatment of ovarian cancer, Moscow: Medical News Agency, 2011, pp. 15–28 (In Russ.)].
5. Никогосян С. О., Кузнецов В. В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения // Врач. 2010. № 9. С. 2–9. [Nikoghosyan S.O, Kuznetsov V.V. Ovarian cancer: diagnostic issues and modern methods of treatment, Doctor, 2010, No. 9, pp. 2–9 (In Russ.)].
6. Kommoos 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, Vol. 17, No. 1, pp. 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, Vol. 178, pp. 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, No. 8, pp. 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. Protein p53 and its universal functions in a multicellular organism, Uspekhi Biol. Chem., 2007, Vol. 47, No. 3, p. 52 (In Russ.)].
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, Vol. 55, No. 1, pp. 33–37.
11. Hoopmann M., Sachse K., Valter M. M., Becker M., Neumann R., Ortmann M., Gohring 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, Vol. 19, pp. 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, No. 2, pp. 913–954.
13. McAlpine J. N., Wiegand K. C., Vang R., Ronnett B. M., Adamikobel M., Kaloger 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, Vol. 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, Vol. 57, No. 5, pp. 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, Vol. 17, No. 6, pp. 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.H., Sirotnikina S.M. The role of the epidermal growth factor and its receptor in carcinogenesis: the molecular mechanisms of their action, Russian Biotherapeutic Journal, 2009, Vol. 8, No. 4, pp. 85–90 (In Russ.)].
17. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signaling mechanisms and therapeutic opportunities, *Eur. J. Cancer*, 2001, Vol. 37, No. 4, pp. 3–8.
18. Song X., Shi B., Huang K., Zhang W. miR-133a inhibits cervical cancer growth by targeting EGFR, *Oncol. Rep.*, 2015, Vol. 34, No. 3, pp. 1573–1580.
19. Ferrara N., Gerber H. P., Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors, *Nat. Med.*, 2003, No. 9, pp. 669–676.
20. Ribatti D. History of research on tumor angiogenesis, *Netherlands*, 2009, 125 p.

Эриведж®

меняет представление
о возможностях терапии
неоперабельной
базальноклеточной
карциномы¹

НЕОПЕРАБЕЛЬНОСТЬ
РЕЦИДИВ
ИНВАЗИЯ

Показания к применению: метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых; при рецидиве после хирургического лечения; при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.
Противопоказания: повышенная чувствительность к висмодегибу или любому другому компоненту препарата; беременность в период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин); одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный. С осторожностью: пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; нарушения функции печени от средней степени тяжести до тяжелых форм. Побочное действие. Наиболее часто возникающими (у >30% пациентов) нежелательными реакциями были мышечные спазмы, аlopация, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость и тошнота.

В целом, у пациентов с метастатической и местнораспространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался и описан выше. Следующие нежелательные реакции возникали у >10% пациентов. Нарушения обмена веществ: снижение аппетита, нарушения со стороны нервной системы; дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: аlopация. Нарушения со стороны репродуктивной системы: amenорея (наблюдалась у 3 из 10 пациентов, находящихся в пременопаузальном периоде). Прочие: повышенная утомляемость, снижение массы тела.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002252 от 26.09.2013.
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Эриведж®.

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366:2171-2179.

Эриведж
висмодегиб
Меняет взгляд на терапию

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибутор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

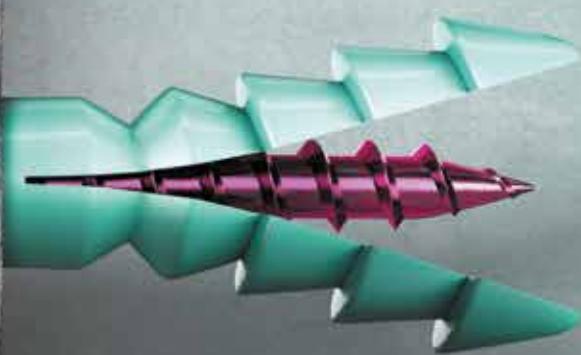




BMECTE



СИЛЬНЕЕ



Комбинация ЗЕЛБОРАФ® + КОТЕЛЛИК™ у пациентов с BRAF+ метастатической меланомой*

- Объективный ответ у ~90% пациентов¹
 - Выживаемость без прогрессирования более 1 года у каждого 2-го пациента²
 - Общая выживаемость более 4-х лет у каждого 3-го пациента³

J. Robins A. Lancer | Biol. 2014 | 14(9) 64–65

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибутор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Германия)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



КОТЕЛЛИК

КОДИМОТИНМІС

Зелборад®

вомурафенб

ДВОЙНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-47-53

Репродуктивная функция пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников

Д. А. Чекини, А. А. Трякин, М. Ю. Федягин, К. И. Жордания, И. А. Покатаев, А. А. Буланов, Т. И. Захарова, С. А. Тюляндина

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: jenneta@inbox.ru

Резюме: Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) чаще встречаются у молодых женщин. Оптимальным объемом хирургического лечения в настоящее время признана односторонняя адренэктомия. Химиотерапия (ХТ) по схеме ВЕР является наиболее эффективным режимом лекарственного лечения. Поскольку данным заболеванием страдают преимущественно девочки-подростки и молодые женщины репродуктивного возраста, одним из важнейших приоритетов у данной категории пациенток является сохранение детородной функции.

Цель. Изучение овариальной и репродуктивной функции у больных ЗГОЯ после ранее проведенного комбинированного лечения, включавшего органосохранное лечение и ХТ.

Материалы и методы. Критериями включения в настоящее реестроспективное исследование были: 1) морфологически верифицированная ЗГОЯ; 2) органосохраняющее хирургическое лечение (односторонняя адренэктомия тубоовариэктомия); 3) проведение ХТ первой линии на основе цисплатина; 4) возраст 16–49 лет на момент начала ХТ; 5) наличие менструаций до начала лечения; 6) срок не менее 12 месяцев после завершения ХТ; 7) согласие пациентки. С целью оценки овариальной и репродуктивной функций яичников проведено исследование гормонального статуса: определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лутенизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ), ингибина Б.

Результаты. Медиана времени с момента окончания ХТ до даты заполнения анкеты составила 90 мес. (12–228 мес.). 58 (93,5%) из 62 включенных в данный анализ пациенткам проведена современная схема ХТ (ВЕР/ЕР), 4 (6,5%) получили другие режимы. Во время проведения лекарственного лечения у 42 (71,2%) больных развилась аменорея вследствие токсического эффекта ХТ. Среди 47 женщин с регулярной менструацией после окончания ХТ 23 (49,0%) пытались забеременеть, беременность наступила у 18 женщин (78,3%). На этих 18 пациенток приходится 32 беременности, 20 (62,5%) из которых завершились срочными родами. Все рожденные дети здоровы и не имеют отклонений в развитии. Четыре (12,5%) женщины на момент заполнения анкеты были беременны. В 8 (25%) случаях беременность была прервана, в 6 из них – по желанию женщины. Уровень ингибина Б был нормальным у всех 15 пациенток, сдавших кровь (медиана 74,4 пг/мл, 10–120). Медиана уровня АМГ составила 0,97 нг/мл (0,08–6). У 10/19 (52,6%) пациенток уровень АМГ был менее 1 нг/мл, что отражает снижение овариального резерва.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, дисгерминома, фертильность, репродуктивная функция, химиотерапия

Введение

Злокачественные герминогенные опухоли яичников являются редкой патологией. По данным различных источников литературы, на их долю приходится до 2–3% всех злокачественных опухолей яичников. ЗГОЯ поражают преимущественно девочек подросткового возраста и молодых женщин, средний возраст заболевших составляет 19 лет [1].

Редкость ЗГОЯ не позволяет провести большие проспективные исследования, и вся доказательная база основывается, как правило, на ретроспективном анализе опыта отдельных клиник. Первоначально в лечении ЗГОЯ применялись те же агрессивные подходы, что и при эпителиальных опухолях, имеющих значительно худший прогноз. Однако высокая чувствительность ЗГОЯ к ХТ, позволяющая излечивать около 80% пациенток даже при наличии метастазов, привела к постепенному переходу от концепции излечения любой ценой к концепции излечения

без ухудшения качества жизни. Так, на сегодняшний момент оптимальным объемом хирургического вмешательства является односторонняя сальпингоовариэктомия [2, 3]. При этом остается неопределенным необходимый объем стадирования: требуется ли удаление большого сальника и взятие смывов с брюшины, выполнение биопсии контралатерального яичника, что в ряде случаев может приводить к бесплодию. Поскольку данным заболеванием страдают преимущественно девочки-подростки и молодые женщины репродуктивного возраста, одним из важнейших приоритетов у данной категории пациенток является сохранение детородной функции [4].

Таким образом, акцент последующих исследований по изучению ЗГОЯ направлен на длительное наблюдение за девушками и молодыми женщинами, с пристальным вниманием за овариальной и репродуктивной функцией, в том числе и изучение тератогенного эффекта, особенно после проведения комбинированной ХТ.

Таблица 1. Характеристика пациенток, заполнивших опросник.

Признак	Число пациенток (n=62)
Средний возраст	22,4 (16–49 лет)
Образование	
• высшее	44 (71,0%)
• средне-специальное	12 (19,3%)
• среднее	6 (9,7%)
Семейное положение	
• замужем	38 (61,3%)
• не замужем	24 (38,7%)
Медиана возраста менархе (мин.–макс.)	13 (10–16)
Число беременностей до ХТ	25 (у 13 женщин)
• роды	14
• аборты	8
• выкидыши	3
Стадия болезни	
• I стадия	17 (27,4%)
• II стадия	14 (22,6%)
• III стадия	27 (43,6%)
• IV стадия	3 (4,8%)
• неизвестно	1 (1,6%)
Морфологические варианты первичной опухоли:	
• дисгерминома	20 (32,3%)
• незрелая тератома	9 (14,5%)
• недисгерминома	33 (53,2%)
Метастазы	
• по брюшине	18 (29,0%)
• забрюшинные л/у	13 (21,0%)
• большой сальник	6 (9,7%)
• контраплат. яичник	5 (8,0%)
• печень	2 (3,2%)
• верифиц. плеврит	1 (1,6%)

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение овариальной и репродуктивной функции у больных ЗГОЯ после ранее проведенного комбинированного лечения, включавшего органосохранное лечение и ХТ.

Материалы и методы

Критериями включения в настоящее реестроспективное исследование были: 1) морфологически верифицированная ЗГОЯ; 2) органосохраняющее хирургическое лечение (односторонняя аднексэктомия/тубоовариэктомия); 3) проведение ХТ первой линии на основе цисплатина; 4) возраст 16–49 лет на момент начала ХТ; 5) наличие менструаций до начала лечения; 6) срок не менее 12 месяцев после завершения ХТ; 7) согласие пациентки. Со всеми пациентками устанавливался телефонный контакт, и на почту высылалась анкета-опросник. Пациенткам было предложено прохождение контрольного обследования в РОНЦ, включавшего в себя УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также определение уровня опухолевых маркеров. Те, кто не смог приехать на контроль-

ный осмотр, прошли рекомендованное обследование по месту жительства.

Также для оценки репродуктивной функции всем нерожавшим пациенткам, у которых была выполнена органосохраняющая операция, рекомендовано определение уровня следующих гормонов: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулстимулирующий гормон (ФСГ), эстрadiол, анти-мюллеровский гормон (АМГ), ингибин Б.

Результаты

Из 163 пациенток ЗГОЯ, получивших комбинированное лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 1987 по 2015 год, на момент изучения отдаленной токсичности ХТ и ее влияния на репродуктивную функцию 139 (85,3%) пациенток оставались живы. В анализ отдаленной токсичности и оценки репродуктивной функции вошли 62 пациентки.

Медиана времени с момента окончания ХТ до даты заполнения анкеты составила 90 мес. (12–228 мес.). Их характеристика представлена в табл. 1. Медиана возраста менархе составила 13 лет (10–16 лет). У 3 пациенток в результате дисгенезии гонад менархе не наступило (вследствие чего в последующем они были исключены из анализа), 2 пациентки не ответили на этот вопрос. У 13 (21%) женщин до развития болезни наступило 25 беременностей, 14 (56%) из которых завершились рождением ребенка.

58 (93,5%) из 62 включенных в данный анализ пациенткам проведена современная схема ХТ (ВЕР/ЕР), 4 (6,5%) получили другие режимы. Медиана числа курсов ХТ составила 4 (2–14 курсов), включая пациенток, получивших несколько линий ХТ (n=7). Все анализируемые пациентки были на момент настоящего анализа без признаков прогрессирования заболевания.

Оценка менструальной функции и fertильности

Во время проведения лекарственного лечения у 42 (71,2%) больных развилась аменорея вследствие токсического эффекта ХТ. У 1 (1,7%) пациентки аменорея вызвана применением гонадотропин-рилизинг гормона. Он назначался пациентке за 14 дней до начала ХТ с целью защиты овариальной функции. У 38 (90,4%) из 42 женщин менструальная функция восстановилась в течение 6 месяцев после окончания ХТ, у 4 (9,6%) – в течение 7–12 месяцев. Впоследствии только у 1 пациентки наступила ранняя менопауза. Среди 47 женщин с регулярной менструацией после окончания ХТ 23 (49,0%) пытались забеременеть, беременность наступила у 18 женщин (78,3%). На этих 18 пациенток приходится 32 беременности, 20 (62,5%)

Таблица 2. Менструальная функция и фертильность у пациенток после проведения химиотерапии.

Признак	Число пациенток
Аменорея во время ХТ:	
• вследствие воздействия ХТ	42 (71,2%)
• вследствие применения гозерелина	1 (1,7%)
• не было аменореи	4 (6,8%)
Срок восстановления менструальной функции:	
• 1–3 мес.	19 (45,2%)
• 4–6 мес.	19 (45,2%)
• 7–12 мес.	4 (9,6%)
Менструальная функция на момент заполнения анкеты:	
• регулярная	32 (68,0%)
• нерегулярная	6 (12,8%)
• отсутствует вследствие беременности или кормления грудью	8 (17,0%)
• преждевременная менопауза	1 (2,2%)
Попытки зачатия после ХТ:	
• да	23 (49,0%)
• нет	24 (51,0%)
Бесплодие после ХТ	7 (30,4%)
Число беременностей после ХТ	32 (у 18 женщин)
Срок от окончания ХТ до наступления первой беременности:	
• 1–3 года	6 (33,3%)
• 4–6 лет	7 (38,9%)
• 7–10 лет	4 (22,2%)
• более 10 лет	1 (5,6%)
Исход беременностей:	
• роды	20 (62,5%) (у 16 женщин)
• аборты	6 (18,7%) (у 4 женщин)
• выкидыши	2 (6,3%) (у 2 женщин)
• беременны в наст. вр.	4 (12,5%)

Таблица 3. Уровень опухолевых маркеров и гормональный статус овариальной функции

Признак	Значение медиана (мин.-макс.)	Норма	Число пациенток с ненормальными значениями
АФП (МЕ/мл) n=48	1,85 (1-90)	до 5	n=3
ХГЧ (мМЕ/мл) n=48	16 (0-5000)	до 5	n=2
ЛДГ (Ед/л) n=41	275 (101-406)	до 450	n=0
СА 125 (МЕ/мл) n=22	15 (3-124)	до 35	n=2
Эстрadiол (пмоль/л) n=21	125,5 (30-407)	68-1269	n=1 (ниже НГН)
ЛГ (мЕд/мл) n=22	5,23 (2-14)	1,68-15,00	n=0
ФСГ (мЕд/мл) n=23	7,55 (4-34)	1,37-9,90	n=5 (выше ВГН)
Ингибин Б (пг/мл) n=15	74,4 (10-120)	23,0-257,0	n=2 (ниже НГН)
АМГ(нг/мл) n=19	0,97 (0,8-6)	до 12,60	n=9 (менее 1 нг/мл)

из которых завершились срочными родами. Все рожденные дети здоровы и не имеют отклонений в развитии. Четыре (12,5%) женщины на момент заполнения анкеты

были беременны. В 8 (25%) случаях беременность была прервана, в 6 из них – по желанию женщины. Подробная характеристика фертильной функции всех пациенток представлена в табл. 2.

Уровни ЛГ и ФСГ были нормальными у всех сдавших анализы пациенток. Медиана уровня ингибина Б составила 74,4 пг/мл (10-120) (табл. 3).

Отдельно хотелось бы подчеркнуть, что медиана уровня АМГ равна 0,97 нг/мл (0-6). Снижение уровня АМГ < 1,00 нг/мл трактуется как снижение овариального резерва, а его уровень менее 0,8 нг/мл сопровождается низкой вероятностью наступления беременности в результате ЭКО. По нашим данным, среди 19 пациенток у 4 (21%) уровень АМГ превышал значение 3 нг/мл, в то время как в работе O. Solheim из 22 женщин, сдавших этот анализ, лишь у двух (9%) пациенток он был более 3 [5].

Уровни гормонов овариальной функции, количество беременностей и родов в обеих группах статистически не различались.

При сроке наблюдения за женщинами менее 5 лет выявлено достоверно меньшее число попыток зачатия: 20% против 50% при наблюдении более 5 лет ($p=0,02$) и, как следствие, меньшее количество родов, а именно 77,8% нерожавших женщин в группе наблюдающихся менее 5 лет против 26,3% наблюдающихся более 5 лет ($p=0,01$). Возможно, это связано с тем, что данная категория пациенток – более молодого возраста, не желающая заводить семью и, как правило, опасающаяся непосредственного тератогенного эффекта проведенного лечения.

Клинические случаи развития ЗГОЯ на фоне беременности

В нашей работе отдельно проведено наблюдение за пациентками, у которых опухоль обнаружена во время беременности (n=10).

Из 10 больных 4 имели I стадию болезни, у 5 пациенток была III стадия заболевания, у одной стадия неизвестна.

4 пациенткам беременность прервана (одна пациентка с III стадией болезни, две больные с I стадией, у одной стадия неизвестна). При этом 2 пациенткам с дисгерминомой выполнена органосохраняющая операция, еще двум женщинам после получения заключения adenокарциномы по данным срочного гистологического исследования выполнена экстирпация матки с придатками.

Шести женщинам беременность была сохранена. Всем им на различных сроках выполнена операция в объеме аднексэктомии. В двух случаях опухоль имела строение чистой дисгерминомы, еще в одном случае – сочетание дисгерминомы и опухоли желточного мешка. У одной женщины опухоль была представлена только опухолью желточного мешка, еще у одной – комбинацией опухоли желточного мешка с опухолью эндодермального синуса.

Еще у одной пациентки удаленная опухоль была представлена только незрелой тератомой (данная пациентка в настоящее время находится в 3 триместре беременности).

Среди 10 женщин, у которых опухоль обнаружена во время беременности, 8 пациенткам проведена ХТ (из них 4 женщинам – после родоразрешения, еще 4 – после прерывания беременности и удаления первичной опухоли). Только одной пациентке с IA стадией дисгерминомы ХТ не проводилась. Данная пациентка в течение одного года находится под наблюдением без признаков болезни. Из 8 пациенток, получивших лекарственное лечение, 7 больным проведена ХТ по схеме ВЕР в качестве первой линии с полным эффектом. Одной пациентке с неизвестной стадией болезни первая линия ХТ начата по месту жительства Винбластином. После обращения в РОНЦ ей было проведено 4 курса ВЕР, однако в дальнейшем у нее развилось прогрессирование болезни, и она погибла.

Таким образом, на основании наших наблюдений видно, что половина женщин имела III стадию болезни и большинству из них удалось сохранить беременность. Еще двум пациенткам с I стадией беременность также была сохранена.

Обсуждение

В настоящее время наиболее оптимальным объемом хирургического вмешательства при всех стадиях ЗГОЯ признана органосохраняющая операция в объеме односторонней тубовариоэктомии (аднексэктомии) [2, 3]. В ранее проведенной работе мы также получили аналогичные результаты, выявив схожие показатели выживаемости у пациенток II–IV стадии вне зависимости от объема вмешательства на матке с придатками [6]. Циторедуктивное вмешательство должно стремиться к оптимальному объему, но не ценой калечащих операций или роста послеоперационных осложнений, которые могут привести к отсрочке начала ХТ. Следует также учитывать, что двустороннее поражение яичников встречается достаточно редко, поэтому послеоперационное проведение ХТ позволяет элиминировать опухолевые клетки в вовлеченных соседних органах, в том числе и контраплатеральном яичнике, сохраняя при этом шанс на дальнейшее планирование беременности. В случае рецидива болезни в оставшемся яичнике предпочтительным является выполнение цистэктомии или резекции яичника с опухолью с дальнейшим проведением ХТ [7, 8].

При распространенных стадиях болезни с вовлечением мочевыводящих путей и кишечника выполнение их резекции не рекомендуется, поскольку ЗГОЯ высокочувствительны к ХТ [7, 9].

Выполнение аднексэктомии во время беременности не ухудшает ее течение, а высокая курабельность болезни позволяет сохранить плод и отказаться от проведения

адьювантной ХТ до родоразрешения с последующим обсуждением вопроса уже после него. Тщательный мониторинг пациентки во время беременности с определением уровня опухолевых маркеров и проведение инструментальных методов исследования с целью визуализации опухоли позволяет контролировать проявления болезни. Имеются сообщения о том, что размеры опухоли более 6–8 см значительно повышают риск перекрута ножки опухоли и разрыва капсулы и, как следствие, выполнения экстренного оперативного вмешательства [10, 11].

Согласно рекомендациям мировой литературы лечебная тактика направлена на сохранение беременности путем выполнения оперативного вмешательства в середине гестационного срока с последующим динамическим наблюдением или проведением ХТ [12, 13]. Так, Yong-Soo Kwon с соавторами опубликовали данные 10-летнего ретроспективного анализа 27 беременных женщин с опухолями яичников. У 5 из них диагностирована ЗГОЯ, у 15 женщин выявлены пограничные опухоли, у 7 пациенток – эпителиальный рак яичников. Всем пациенткам с диагнозом ЗГОЯ выполнена органосохраняющая операция в объеме цистэктомии или односторонней тубовариоэктомии. У трех больных гистологически выявлена незрелая тератома, у одной – дисгерминома, еще у одной обнаружена опухоль эндодермального синуса. Всем пациенткам после хирургического вмешательства проведена ХТ, состоящая из 4-х курсов ВЕР. Причем троим из них ХТ проведена на 23–30 неделе гестационного срока, оставшимся двум – через 2 недели после родоразрешения. Во всех случаях беременность завершилась рождением здоровых детей [13].

В настоящее время обнаружение опухоли во время беременности не составляет сложности благодаря использованию в рутинной практике УЗИ. Неопределенным остается вопрос дальнейшей тактики, так как ведение таких пациенток базируется на рассмотрении конкретных клинических случаев и наблюдательных исследований. Так, большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее оптимальным для выполнения операции по удалению первичной опухоли является второй триместр беременности, поскольку основные органы плода уже сформированы, а риск развития преждевременных родов более низок, чем в третьем триместре. Проведение ХТ без вреда здоровью плода и матери также возможно уже со второго триместра беременности [14, 15].

Проводимая ХТ первой линии приводит к временной аменорее у 71,2% больных, которая в 100% случаев носит обратимый характер. Среди женщин, планировавших беременность, 78% удалось забеременеть и 89% из них – родить здоровых детей. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными в мировой литературе [16, 17, 18].

Таким образом, выполнение органосохраняющей операции при различных стадиях болезни не ухудшает прогноз

больных и позволяет сделать вывод о том, что оптимальным объемом первичного хирургического вмешательства вне зависимости от стадии заболевания является односторонняя тубовариоэктомия.

Сохранение беременности на фоне установленного диагноза ГО согласуется с концепцией излечения с сохранением качества жизни, поскольку женщины, которым в перспективе потребуется односторонняя адвексэктомия и ХТ, справедливо опасаются, что не смогут забеременеть в будущем. В данном анализе из 10 больных, опухоли которых были выявлены на фоне беременности, только в 4 случаях беременность была прервана. Во всех случаях болезнь завершилась благоприятно. Крайне малое число таких наблюдений не позволяет сделать однозначный вывод о безопасности тактики, направленной на сохранение беременности, особенно при выявлении опухоли в I триместре. Тем не менее индивидуальный подход с учетом мнения пациентки в отношении возможности сохранения беременности при ГО необходим, поскольку прогноз для большинства остается благоприятным и доказана безопасность применения ряда цитостатиков, в том числе цисплатина в поздние сроки беременности [19].

В 2003 году представлены результаты исследования, включавшего 86 пациенток I–IV стадий ЗГОЯ. 64 из них выполнена органосохраняющая операция с последующей ХТ.

При медиане наблюдения 122 месяца среди 38 пациенток, планировавших беременность, она наступила у 29 (76%) [16].

В 2007 году опубликованы данные еще одного наблюдения, проведенного исследовательской группой GOG. У 62 (87,3%) из 71 пациентки после выполнения органосохраняющей операции и проведения ХТ с включением препаратов платины отмечено восстановление менструальной функции, а 24 (39%) из них родили 37 детей. [17].

Заключение

Таким образом, на основании собственных данных, а также по результатам международных наблюдений можно сделать вывод о том, что органосохраняющие операции даже у пациенток с распространенной стадией ЗГОЯ являются эффективными для сохранения репродуктивной функции. После проведения ХТ менструальная функция в большинстве случаев восстанавливается, и можно ожидать наступления здоровой беременности. А количество выкидышей не превышает их частоту в общей популяции. Сохранение репродуктивной функции у пациенток со ЗГОЯ является важной и выполнимой задачей.

Информация об авторах

Дженнет А. Чекини, врач отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: jenneta@inbox.ru

Алексей А. Трякин, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, e-mail: atryakin@mail.ru

Михаил Ю. Федянин, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Кирилл И. Жордания, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения, e-mail: k.zhordania@osors.com

Илья А. Покатаев, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: pokia@mail.ru

Анатолий А. Буланов, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: maknun@mail.ru

Татьяна И. Захарова, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека, e-mail: zakharova@mail.ru

Сергей А. Тюлянддин, профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: stjulandin@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-47-53

For citation: Chekini D. A., Tryakin A. A., Fedyanin M. Y., Zhordania K. I., Pokataev I. A. et al. Reproductive function in patients with malignant ovarian germ cell tumours. *Malignant Tumours* 2017; 2: 47–53. (In Russ.)

Reproductive function in patients with malignant ovarian germ cell tumours

D. A. Chekini, A. A. Tryakin, M. Y. Fedyanin, K. I. Zhordania, I. A. Pokataev, A. A. Bulanov, T. I. Zakharova, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: jenneta@inbox.ru

Abstract: Malignant ovarian germ cell tumors (MOGCT) generally affect young women. The optimal volume of surgical treatment is unilateral adnexectomy. BEP-regimen chemotherapy (ChT) is the most effective regimen of treatment. Since this disease affects mainly adolescents and young women of reproductive age, one of the most important priorities concerning this category of patients is the fertility preservation.

The aim of this study was analysis of long-term effects of ChT on reproductive function in a large population of young women treated for MOGCT in our center.

Materials and methods. Inclusion criteria in our study were MOGCT, fertility-sparing surgery, cisplatin- and etoposide-based induction ChT (BEP/EP regimen), age 16–49 years. Presence of menstruation before treatment; no relapse following ChT at least 1 year. Blood tests were taken for hormones of ovarian function (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B) to assess their menstrual, reproductive function, post therapeutic status of pregnancy or delivery.

Results. The median time from the end of ChT until the date of filling out the questionnaire was 90 months (12–228 months). 58 (93.5%) of the 62 patients received BEP/EP regimen as a first line treatment, 4 (6.5%) treated with other regimens. During the ChT 42 (71.2%) patients developed amenorrhea due to the toxic effect of ChT. Among 47 women with regular menstruation after completion of ChT 23/47 (49%) patients attempted conception, 18/23 (78.3%) women conceived, 20 live birth deliveries were received. Correspondingly there were 2/18 (11%) miscarriages and 6/18 (33.3%) terminations. Four women were pregnant at the moment of the analysis. Inhibin B level was normal in all 15 evaluated pts (median 74.4 pg/ml, range 10–120). Median of AMH level was 0.97 ng/ml (range 0.08–6). In 10 (52.6%) of 19 pts AMH level was < 1 ng/ml, that was considered a decrease of ovarian reserve.

Keywords: germ cell tumors, dysgerminoma, fertility, reproductive function, chemotherapy

Information about the authors

Dzhennet A. Chekini, MD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: jenneta@inbox.ru
Alexey A. Tryakin, MD, PhD, Chemotherapy and Combined Treatment Department, e-mail: atryakin@mail.ru
Mikhail Y. Fedyanin, MD PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: fedianinmu@mail.ru
Kirill I. Zhordania, MD, PhD, Gynecology Department, e-mail: k.zhordania@osors.com
Ilya A. Pokataev, MD, PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: pokia@mail.ru
Anatoly A. Bulanov, MD, PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: maknun@mail.ru
Tatiana I. Zakharova, MD, PhD, Pathology Department, e-mail: zakharova@mail.ru
Sergei A. Tjulandin, MD, PhD, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, e-mail: stjulandin@mail.ru

Литература • References

1. Creasman W. T., Soper J. T. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary, Amer. J. Obstet. Gynecol., 1985, Vol. 153, pp. 828–835.
2. Zanetta G., Bonazzi K. et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors, J. Clin. Onc., 2001, Vol. 19, pp. 1015–1020.
3. de La Motte Rouge T., Pautier P., Duvillard P. et al. Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor, Ann. Oncol., 2008, Vol. 19, No. 8, pp. 1435–1441.
4. Brewer M., Gershenson D. M., Herzog C. E. et al. Outcome and reproduction function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma, Clin. Oncol., 1999, Vol. 17, pp. 2670–2675.
5. Solheim O., Trope C. G., Rokkones E. et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the “cisplatin era”, Gynecol. Oncol., 2015, Vol. 136, No. 2, pp. 224–229.
6. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Жордания К.И., Ахмедова М.Д., Захарова Т.И., Тюляндина С.А. Факторы прогноза и эффективность лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников // Онкогинекология. 2017. № 2 (22). С. 52–63. [Chekini D. A., Tryakin A. A., Fedyanin M. Y., Pokataev I. A., Zhordania K. I., Akhmedova M. D., Zakharova T. I., Tjulandin S. A., Prognostic factors and effectiveness of the treatment in patients of ovarian germ cell tumors, Onkoginekologiya, 2017, Vol. 22, No. 2, pp. 52–63. (In Russ.)].
7. Gershenson D. M. Management of ovarian germ cell tumors, J. Clin. Oncol., 2007, Vol. 25, pp. 2938–2943.

8. Gershenson D. M. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary, *Gynecol. Oncol.*, 2012, Vol. 125, No. 3, pp. 515–517.
9. Gershenson D. M. Treatment of ovarian cancer in young women, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2012, Vol. 55, No. 1, pp. 65–74.
10. Yen C. F., Lin S. L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy, *Fertil. Steril.*, 2009, Vol. 91, No. 5, pp. 1895–902.
11. Caspi B., Levi R., Appelman Z. et al. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, Vol. 182, No. 3, pp. 503–505.
12. Giuntoli R. L., Vang R. S., Bristow R. E. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2006, Vol. 49, No. 3, pp. 492–505.
13. Kwon Y. S., Mok J. E., Lim K. T. et al. Ovarian Cancer during pregnancy: Clinical and Pregnancy outcome, *J. Korean. Med. Sci.*, 2010, Vol. 25, No. 2, pp. 230–234.
14. Horbelt D., Delmore J., Meisel R. et al. Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy, *Obstet. Gynecol.*, 1994, Vol. 84, No. 4, Pt 2, pp. 662–664.
15. Huang H. P., Fang C. N., Kan Y. Y. Chemotherapy for ovarian mucinous cystadenocarcinoma during pregnancy: a case report, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2004, Vol. 25, No. 5, pp. 635–636.
16. Tangir J., Zelberman D., Ma W., Schwartz P. E. Ovarian Germ Cell Malignancies, *Obstet Gynecol.*, 2003, Vol. 101, No. 2, pp. 251–257.
17. Gershenson D. M., Miller A. M., Champion V. L. et al. Reproductive and sexual function after platinum based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study, *J. Clin. Oncol.*, 2007, Vol. 25, pp. 2792–2797.
18. Cicin I., Eralp Y., Saip P. et al. Malignant ovarian germ cell tumors: a single institution experience, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 32, No. 2, pp. 191–196.
19. Boyd A., Cowie V., Gourley C. The use of cisplatin to treat advanced stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: report of a case and review of the literature, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2009, Vol. 19, No. 2, pp. 273–276.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-54-61

Химиотерапия в комбинации с Бевацизумабом при раке молочной железы. Результаты наблюдательного исследования в ежедневной клинической практике

Е.И. Коваленко, Л.И. Османова, И.Б. Кононенко, Е.Ф. Абдуллаева, Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия

Для корреспонденции: eikovalenko@mail.ru

Резюме: Бевацизумаб (Авастин) в комбинации с химиотерапией (ХТ) 1–2-й линий при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) в рандомизированных исследованиях III фазы не продемонстрировал увеличения общей выживаемости (ОВ) при значимом повышении частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Тем не менее в мире продолжаются наблюдательные исследования в ежедневной клинической практике по применению Бевацизумаба при РМЖ. Приводятся результаты собственного наблюдательного исследования, целью которого является оценка переносимости и эффективности Бевацизумаба в комбинации с ХТ у больных HER-2-негативным диссеминированным и местно-распространенным раком молочной железы. В исследование включено 34 больных РМЖ (6 – местно-распространенным, 28 – метастатическим) в возрасте от 29 до 66 лет (средний – 49,5 лет). Бевацизумаб вводили в дозе от 7,5 до 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в комбинации с ХТ. Всего пациентки получили 294 дозы Бевацизумаба (медиана – 10). При местно-распространенном РМЖ всем больным выполнено радикальное оперативное вмешательство, полный патоморфоз отмечен в 33,3%. При мРМЖ объективный ответ составил 46,4%, контроль роста опухоли – 89,3%, медиана ВБП – 10 месяцев. Характерные для Бевацизумаба нежелательные явления (гипертензия, протеинурия) были умеренно выражены и встречались соответственно в 14,7% и 5,9% случаев. У 1 (2,9%) больной лечение осложнилось тромбозом глубоких вен и ТЭЛА на фоне прогрессирования основного заболевания.

Заключение. Бевацизумаб в комбинации с ХТ для лечения РМЖ позволяет достичь высоких показателей объективного эффекта и ВБП независимо от линии лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной-негативный рак молочной железы, Бевацизумаб, химиотерапия, объективный эффект, выживаемость без прогрессирования

В настоящее время отношение клиницистов к роли антиталиогенного препарата Бевацизумаб в лечении рака молочной железы (РМЖ) весьма неоднозначно. Несмотря на то что препарат прочно вошел в клиническую практику при ряде онкологических заболеваний, интерес к применению его при РМЖ, вспыхнувший в начале 2000-х гг., в последние 5 лет значительно угас. Это связано с тем, что в трех крупных рандомизированных исследованиях III фазы Бевацизумаб в сочетании с химиотерапией (ХТ) 1–2-й линий, несмотря на значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа, не продемонстрировал увеличения общей выживаемости (ОВ).

Препарат был зарегистрирован к применению при мРМЖ на основании результатов рандомизированного исследования III фазы E-2100, в котором оценивалась комбинация Бевацизумаба с еженедельным Паклитакселом [1]. Основной целью исследования была оценка выживаемости без прогрессирования – ВБП, которая в группе «Паклитаксел + Бевацизумаб» составила 11,3 мес. против 5,8 мес. в группе одной ХТ (ОР 0,48, 95% ДИ 0,39–0,61, $p<0,0001$). Объективный эффект был более чем в 2 раза выше в группе комбинированного лечения – 48,9% против 22,2% ($p<0,0001$). Медиана общей выживаемости (ОВ)

статистически значимой разницы не достигла – 26,7 мес. против 25,2 мес. ($p=0,16$) [1, 2]. Позднее два крупных рандомизированных исследования III фазы AVADO и RIBBON-1 также подтвердили преимущество комбинации Бевацизумаба с ХТ в отношении общей эффективности и ВБП, хотя и не столь выраженное, как в E2100 [3, 4].

В рандомизированном исследовании III фазы RIBBON-2 во 2-й линии лечения мРМЖ добавление Бевацизумаба к ХТ также продемонстрировало статистически значимое увеличение частоты объективного ответа с 29,6% до 39,5% ($p=0,0193$) и медианы ВБП с 5,1 до 7,2 мес. (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,93, $p=0,0072$). Статистически значимых различий в показателях ОВ получено не было [5]. Дополнительный под анализ продемонстрировал наиболее существенные различия в показателях общей эффективности и ВБП у больных тройным-негативным РМЖ. Комбинация Бевацизумаба с ХТ позволила увеличить частоту объективного ответа у этих больных с 18% до 41% ($p=0,0078$) и медиану ВБП с 2,7 до 6,0 мес. ($p=0,0006$). Различия в ОВ практически достигли статистической значимости – 12,6 мес. против 17,9 мес. в группе с Бевацизумабом ($p=0,0534$) [6]. Позднее в подгрупповых анализах некоторых исследований было продемонстрировано, что добавление Бевацизумаба к ХТ у больных с такой

неблагоприятной формой, как ТН РМЖ, позволяет достичь медианы ВБП 10–11 мес. [7–9]. По данным различных авторов, медиана ВБП в 1-й линии лечения у этих больных при применении только ХТ не превосходит 6 месяцев [1, 8, 10]. В исследовании GeparQuinto у больных ТН РМЖ было отмечено увеличение частоты полных патоморфологических регрессий при неоадьювантном применении Бевацизумаба – 39,3% против 27,9% в группе только ХТ ($p<0,05$) [11]. Достижение полного патоморфологического ответа является важным прогностическим фактором увеличения безрецидивной и, возможно, общей выживаемости, что особенно актуально для больных тройным-негативным раком молочной железы [12]. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных, достигших полной патоморфологической ремиссии, составляет 90% против 56 % [11, 12].

Метаанализ 5 рандомизированных исследований ($n=3784$), оценивающий переносимость комбинации ХТ с Бевацизумабом, не выявил статистически значимого увеличения частоты перфораций желудочно-кишечного тракта, артериальных или венозных тромбоэмболий. Однако частота артериальной гипертензии, протеинурии, дисфункции левого желудочка и различных геморрагических осложнений была достоверно выше при использовании Бевацизумаба, но ни одно из этих осложнений не повышало риск фатального исхода [13].

Таким образом, комбинация Бевацизумаба с ХТ 1-й и 2-й линий позволяет значимо увеличить частоту объективного ответа и ВБП у больных мРМЖ [1–4, 14].

Препарат эффективен в комбинации с различными режимами ХТ, но наилучшими «партнерами» являются таксаны и капецитабин [14]. Различий в ОВ на сегодняшний момент не получено. В мире продолжаются исследования по лекарственному лечению метастатического или местно-распространенного РМЖ с включением Бевацизумаба, большая часть которых относится к так называемым «наблюдательным в повседневной клинической практике».

В отделении амбулаторной химиотерапии РОНЦ проводится наблюдательное исследование, целью которого является оценка переносимости и эффективности Бевацизумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) у больных HER/2-негативным диссеминированным и местно-распространенным раком молочной железы в рамках ежедневной клинической практики. В данной работе приводятся результаты, полученные за период с 2008 по 2015 год.

Материалы и методы

В исследование включено 34 больных HER-негативным РМЖ в возрасте от 29 до 66 лет (средний – 49,5 года), состояние по шкале ECOG – 0–1. Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию ди-

Таблица 1. Характеристика пациенток.

Характеристика	n (%)
Местно-распространенный РМЖ	6 (17,6)
III B стадия (T4N2M0)	3
III C стадия (T2-4N3M0)	3
Метастатический РМЖ	28 (82,4)
Ранее радикально оперированы	24
Ранее получали ХТ/ГГ	23
Первично-диссеминированный рак	4
Рецепторный статус	
PЭ/РП+	21 (61,8)
Тройной-негативный	13 (38,2)

гноза, удовлетворительную функцию костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов – более 2 тыс./мм³, тромбоцитов – более 120 тыс./мм³, гемоглобина – более 10,0 г/дл), печени и почек. Основные характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследование включено 6 (17,6%) больных местно-распространенным (III B ст. – 3; III C ст. – 3) и 28 (82,4%) – метастатическим РМЖ. У большинства пациенток – 21 (61,8%) – опухоль была положительная по РЭ/РП, у 13 (38,2%) – имела тройной-негативный фенотип.

Бевацизумаб вводили в дозе от 7,5 до 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в комбинации с ХТ. Всего 34 пациентки получили 294 дозы Бевацизумаба, медиана составила 10 введений (мин. 2, макс. 23). Режимы ХТ представлены в табл. 2 и 4.

Оценку ответа опухоли на лечение проводили по критериям RECIST (версия 1.0–1.1), также определяли ВБП у пациенток с мРМЖ, а при местно-распространенном процессе – степень лекарственного патоморфоза и безрецидивную выживаемость.

Переносимость лечения оценивалась согласно критериям NCI-CTC. Для этого на протяжении всего периода химиотерапии контролировались показатели функции костного мозга, печени, почек, каждые 2 курса проводился общий анализ мочи для выявления протеинурии.

Местно-распространенный РМЖ

Средний возраст пациенток с местно-распространенным РМЖ составил 38,8 лет (29–49). Стадия III B определялась у троих, III C – также у троих больных. Следует отметить, что у 4 (66,7%) пациенток изначально отмечался отек кожи молочной железы (T4), включая и одну больную с первично отечно-инфилтративной формой. Положительные рецепторы эстрогенов/прогестерона выявлены в трех (50%) случаях, тройной-негативный фенотип – также в трех (50%).

Режимы ХТ при местно-распространенном РМЖ представлены в табл. 2. Двум пациенткам на первом этапе было проведено по 4 курса ХТ по схеме АС (без Аватина), на фоне которых отмечалась стабилизация заболевания, после чего на 2-м этапе в одном случае

Таблица 2. Режимы ХТ при местно-распространенном РМЖ

Режим лечения	n (%)
Доцетаксел 75 мг/м ² + Доксорубицин 50 мг/м ² 1 раз в 3 недели	2 (33,3)
Паклитаксел 155 мг/м ² + Доксорубицин 50 мг/м ² 1 раз в 3 недели	1 (16,6)
Паклитаксел 60 мг/м ² еженед. + Доксорубицин 50 мг/м ² 1 раз в 3 недели	1 (16,6)
Паклитаксел 175 мг/м ² + Карбоплатин AUC5 1 раз в 3 недели	1 (16,6)
Паклитаксел 60 мг/м ² + Карбоплатин AUC2 еженедельно	1 (16,6)

Таблица 3. Характеристика пациенток с мРМЖ

Метастатический РМЖ (N=28)	n (%)
Локализация метастазов	
Лимфоузлы (периферические, медиастинальные)	9 (32,1)
Легкие	12 (42,9)
Печень	12 (42,9)
Кости	12 (42,9)
Кожа	2 (7,1)
Плевра	2 (7,1)
Число зон поражения	13 (46,4)
1	8 (28,6)
2	7 (25,0)
3 и более	

Таблица 4. Режимы ХТ при мРМЖ

Режим лечения	n (%)
Монохимиотерапия:	
• Доцетаксел 80–100 мг/м ² 1 раз в 3 недели	11 (39,3)
• Паклитаксел 80 мг/м ² еженедельно	6 (21,4)
• Кселода 2,5 г/м ² /сутки в 1–14 дни 3-недельного цикла	3 (10,7)
Полихимиотерапия:	
• Паклитаксел 150 мг/м ² +Доксорубицин 50 мг/м ² 1 раз в 3 недели	1 (3,6)
• Доцетаксел 60 мг в 1 день + Винорелбин 30 мг во 2 день 1 раз в 3 недели	2 (7,1)
• Паклитаксел 175 мг/м ² + КарбоплатинAUC5 1 раз в 3 недели	2 (7,1)
• Паклитаксел 150 мг/м ² +Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1, 8 дни 1 раз в 3 недели	1 (3,6)
• Винорелбин 20 мг/м ² в 1 и 8 дни + Кселода 2 г/м ² /сутки в 1–14 дни 3-недельного цикла	2 (7,1)

проведено 4 курса по схеме «Доцетаксел + Доксорубицин + Бевацизумаб», в другом – 12 еженедельных введений Паклитаксела с Карбоплатином + Бевацизумаб. Четверо пациенток изначально получили 6 курсов комбинацией таксана с Доксорубицином (3 больных) или с Карбоплатином (1 большая) + Бевацизумаб.

Всего шестерым больным проведено 28 введений Бевацизумаба (4–6, медиана – 5).

Метастатический РМЖ

Из 28 больных с диссеминированным процессом 24 ранее были радикально оперированы, из них 23 получали адъювантную и/или лечебную ХТ или гормонотерапию

(ГТ). У 4 пациенток выявлен первично-диссеминированный рак. Средний возраст в группе мРМЖ составил 42,7 года (34–66). У большей части пациенток (64,3%) опухоль была гормонозависимой, тройной-негативный рак выявлен у 35,7% больных. Более чем у половины больных мРМЖ (53,6%) отмечалось поражение двух и более зон, у 82,1% имелись висцеральные метастазы. Характеристика пациенток с мРМЖ представлена в табл. 3.

Лечение в 1-й линии проведено 9 (32,1%) больным, во 2-й – 10 (35,7%), в 3-й линии – 5 (17,9%), в 4-й и далее – 4 (14,3%). Таким образом, на момент лечения комбинацией ХТ с Бевацизумабом 32,1% больных уже имели в анамнезе минимум 2 линии ХТ. Использованные режимы ХТ приведены в табл. 4.

Таксаны в монотерапии или в комбинации с другими препаратами получило подавляющее большинство больных – 23 (82,1%), Кселоду или ее комбинации – 5 (17,9%). Монохимиотерапия проведена 20 больным, полихимиотерапия – восьми. В 1-й линии лечения, как правило, использовались таксаны в монорежиме (Доцетаксел/Паклитаксел в еженедельном режиме) или комбинация Паклитаксела с Доксорубицином или карбоплатином.

Лечение проводили до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Пятым больным после завершения ХТ продолжали «поддерживающее» введение Бевацизумаба до прогрессирования заболевания (медиана – 4 введения, мин. 2, макс. 8).

Всего при мРМЖ проведено 266 введений Бевацизумаба, медиана составила 10 введений (мин. 2, макс. 23).

Результаты

Эффективность и токсичность лечения оценена у всех 34 пациенток.

Местно-распространенный РМЖ

При местно-распространенном РМЖ всем больным (n=6) после проведенной ХТ удалось выполнить оперативное вмешательство (в т. ч. больной с первичной инфильтративно-отечной формой РМЖ) в объеме: радикальная мастэктомия – 4, радикальная резекция – 2. Мастэктомия была выполнена всем пациенткам, имевшим исходно стадию T4. Всем больным после операции проведена лучевая терапия на грудную стенку (n=4) или молочную железу (n=2) и зоны регионарного лимфооттока. С учетом объема лечения, проведенного до операции, послеоперационная ХТ не проводилась. Пациенткам с гормонозависимой опухолью (n=3) назначена адъювантная гормонотерапия.

Клинически и по данным маммографии, УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов полные регрессии

Таблица 5. Эффективность предоперационной ХТ с бевацизумабом

Клинический эффект лечения, п	Морфологический ответ
ПР – 4	Полный патоморфоз (рCR) – 2 Патоморфоз IV ст. в опухоли, в л/у II ст. – 1 Патоморфоз III ст. в опухоли и л/у – 1
ЧР – 1	Патоморфоз III ст. в опухоли и л/у – 1
СЗ – 1	Патоморфоз II ст. в опухоли и л/у – 1

отмечены у 4 пациенток, частичные – у 1, стабилизация заболевания – у 1. У последней пациентки с исходной стадией T4N2M0 после проведенного лечения отмечено исчезновение отека кожи при стабильных размерах опухолевого узла, в связи с чем решено было выполнить радикальную мастэктомию. Прогрессирования болезни во время лечения ни у одной пациентки не отмечено.

По результатам морфологического исследования послеоперационного материала полный патоморфологический ответ (патоморфоз IV степени) в молочной железе и лимфоузлах выявлен у 2 (33,3%) пациенток с тройным-негативным подтипов РМЖ, в том числе и у пациентки с инфильтративно-отечной формой заболевания. В этих случаях применялись режимы «Доксорубицин + Паклитаксел» в еженедельном режиме и «Паклитаксел + Карбоплатин» в еженедельном режиме (табл. 5).

На сегодняшний момент живы без признаков прогрессирования 2 пациентки с гормонозависимым РМЖ: 24+ и 55+ месяцев после операции, им проводится адьювантная гормонотерапия. Медиана безрецидивной выживаемости во всей группе составила 17 месяцев (10–55+ мес.).

Метастатический РМЖ

При метастатическом РМЖ (n=28) полные регрессии зарегистрированы по МРТ у 2 (7,1%) больных с множественными метастазами в печени. Частичные регрессии достигнуты у 11 (39,3%) пациенток. Длительность регрессий составила 3–24 месяца (медиана – 10 мес.). Стабилизация заболевания выявлена у 12 (42,9%) больных продолжительностью от 5 до 23 месяцев (медиана – 10 мес.), прогрессирование – у 3 (18,8%). Таким образом, общая эффективность комбинации ХТ с Бевацизумабом при метастатическом РМЖ составила 46,4%, а контроль роста опухоли достигнут в 25 (89,3%) наблюдениях (табл. 6).

Таблица 6. Эффективность лекарственного лечения с включением Бевацизумаба в группе мРМЖ в зависимости от рецепторного статуса

Подтип мРМЖ	N	ПР, %	ЧР, %	Стаб, %	Прогр, %	KPO, %
ТН РМЖ	10	0	5 (50)	3 (30)	2 (20)	8 (80)
ЭР/ПР+ РМЖ	18	2 (11,1)	6 (33,3)	9 (50)	1 (5,6)	17 (94,4)
ВСЕГО	28	2 (7,1)	11 (39,3%)	12 (42,9)	3 (18,8)	25 (89,3)

При ЭР+ РМЖ у половины больных регистрировались стабилизации заболевания, а объективный эффект составил 44,4%. При ТН РМЖ частота ответа на лечение была выше и достигла 50%, стабилизации отмечены у 30% пациенток, контроль роста опухоли – у 80%. Больные ТН РМЖ в 70% получали лечение в качестве 3-й и далее линий, т. е. в исследование включались интенсивно-предлеченные пациентки. У 9/10 (90%) из них имелись висцеральные метастазы.

Эффективность лечения мРМЖ в зависимости от линии ХТ представлена в табл. 7. Эффекты чаще всего регистрировались в 1-й и 2-й линиях лечения, в более поздних линиях лечения отмечались стабилизации.

В 1-й линии лечение получили 9 больных: у 7 (77,8%) опухоль была рецепторо-положительная, у 2 (22,2%) – тройная-негативная. Частота объективного эффекта в первой линии составила 77,8% (7/9), контроль роста опухоли – 88,9% (8/9). Медиана времени до прогрессирования (ВБП) на 1-й линии лечения составила 11 месяцев (1,5–24 мес.). Медиана ВБП у больных с РЭ+ РМЖ (n=7) на фоне ХТ 1-й линии составила 12 месяцев (1,5–23 мес.). У всех пациенток в этой группе определялись висцеральные метастазы, что и послужило основанием для назначения ХТ.

Медиана ВБП во всей группе метастатического РМЖ составила 10 месяцев (1,5–24 мес.) Результаты представлены на рис. 1.

При анализе ВБП в зависимости от подтипа опухоли отмечено статистически значимое превышение медианы ВБП при ЭР+ РМЖ по сравнению с ТН РМЖ – 11 против 6 месяцев соответственно ($p=0,02$).

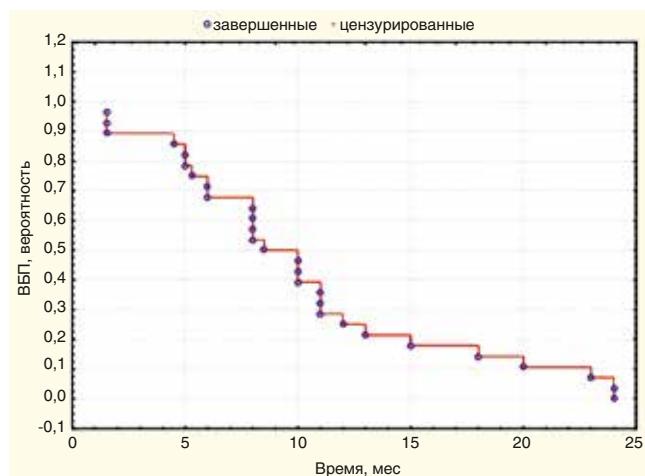
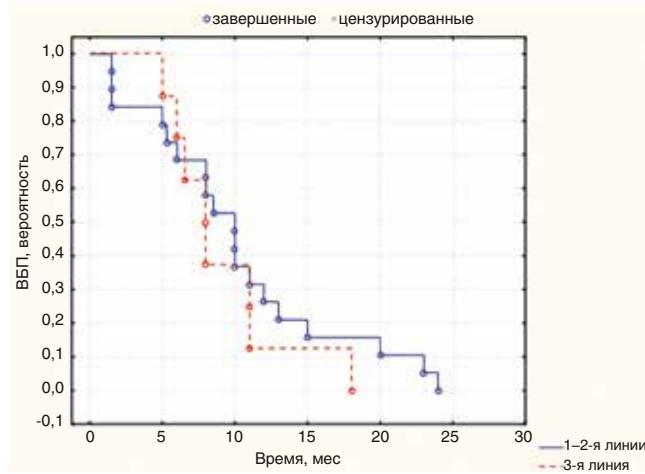
Также была проанализирована ВБП в зависимости от линии терапии: ранние (1–2-я) и поздние (3-я и далее). Медиана ВБП у больных, получавших лечение в качестве 1–2-й линии, составила 10 месяцев, в более поздних линиях лечения – 8 месяцев, однако различия статистически недостоверны ($p=0,49$). Показатели БРВ в зависимости от линии лечения представлены на рис. 2.

Токсичность

Токсичность лечения зависела в первую очередь от проводимой ХТ (табл. 8). Наиболее частым осложнением была гематологическая токсичность, наблюдавшаяся в основном при применении доцетаксела в монорежиме или его комбинаций с доксорубицином. Нейтропения III степени отмечена у 8 (23,5%) больных, IV степени – у 5 (14,7%),

Таблица 7. Результаты лечения метастатического РМЖ в зависимости от линии ХТ

Линия	Число больных	Эффективность, n (%)			
		ПР	ЧР	Стаб.	Прогр.
1	9	1 (11,1)	6 (66,7)	1 (11,1)	1 (11,1)
2	10	-	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
3	5	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
4 и более	4	-	1 (25,0)	3 (75,0)	
Всего	28	2 (7,1)	11 (39,3)	12 (42,9)	3 (10,7)

**Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования во всей группе мРМЖ**Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии лечения

фебрильная нейтропения – у 3 (8,8%) больных. Стоматит 2 степени выявлен у 6 (17,6%) больных, 3 степени – у 1 (2,9%), кожная токсичность 2 степени (ладонно-пальцевый синдром, изменения ногтей) – у 7 (20,6%), 3 степени – у 2 (5,9%) больных. Последние два осложнения наблюдали при использовании как доцетаксела, так и Кселоды. При длительном применении еженедельного

паклитаксела у 5 (14,7%) больных отмечались явления периферической полинейропатии 1–2 степени.

Артериальная гипертензия 2 степени отмечалась у 5 (14,7%) пациенток, причем лишь двое из них ранее страдали повышением артериального давления. Проводилась коррекция артериального давления ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов. В 2 наблюдениях у пациенток с развившейся на фоне лечения Бевацизумабом артериальной гипертензией и нарастающей полинейропатией 2 степени лечение было прекращено после 10 и 23 курсов соответственно, больные переведены на гормонотерапию. Носовые кровотечения 1–2 степени отмечали 3 (8,8%) пациентки. Протеинурия отмечалась только I степени у 2 (5,9%) больных; ни в одном случае она не послужила причиной отмены Бевацизумаба. В 1 (2,9%) наблюдении лечение осложнено тромбозом вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии. Нежелательное явление отмечалось на фоне прогрессирования основного заболевания. Таким образом, в 3 (8,8%) наблюдениях лечение было отменено из-за побочных явлений, связанных с лечением.

Обсуждение полученных результатов

В работе обобщены результаты наблюдательного клинического исследования по оценке эффективности и переносимости комбинации Бевацизумаба с ХТ при РМЖ.

В группе местно-распространенного РМЖ (n=6) частота полных морфологических регрессий составила 33,3% (2/6), а при ТН РМЖ – 66,7% (2/3), в том числе полный патоморфологический ответ отмечен у пациентки с первичной инфильтративно-отечной формой. Считается, что при местно-распространенном РМЖ ангиогенез выражен гораздо меньшей степенью, чем при метастатической болезни и, следовательно, назначение Бевацизумаба в этих случаях менее оправдано. Однако благодаря проведенной ХТ в комбинации с Бевацизумабом всем больным удалось перевести опухоль в операбельное состояние, при этом двум больным выполнены органо-сохраняющие операции.

При мРМЖ (n=28) комбинация различных режимов ХТ с Бевацизумабом продемонстрировала частоту объективного ответа 46,4% с медианой ВБП 10 месяцев.

Таблица 8. Нежелательные явления

Вид токсичности	Число больных (%) n=34
Нейтропения III-IV ст.	13 (38,2)
Фебрильная нейтропения	3 (8,8)
Стоматит	
II ст.	6 (17,6)
III ст.	1 (2,9)
Кожная токсичность: ЛПС, изменения ногтей	
II ст.	7 (20,6)
III ст.	2 (5,9)
Полинейропатия I-II ст.	5 (14,7)
Диарея III ст.	3 (8,8)
Утомляемость I-II ст.	15 (44,1)
Артериальная гипертензия II ст.	5 (14,7)
Протеинурия I ст.	2 (5,9)
Тромбоз вен н/к, ТЭЛА III ст.	1 (2,9)
Носовые кровотечения I-II ст.	3 (8,8)

Отметим, что в наше исследование были включены в основном интенсивно предлеченные больные, получившие 2–3 и более линий ХТ, преимущественно с висцеральным поражением.

ХТ 1-й линии с включением Бевацизумаба получили 9 пациенток с наличием висцеральных метастазов, из них 7 – с ЭР+ РМЖ. Частота объективного эффекта в первой линии составила 77,8%, контроль роста опухоли – 88,9%, медиана времени до прогрессирования – 11 месяцев (1,5–24 мес.), а при ЭР+ РМЖ – 12 месяцев. Бевацизумаб в сочетании с ХТ продемонстрировал высокие показатели эффективности в 1-й линии, в том числе и у ЭР+ пациенток, что полностью согласуется с данными мировых исследований [15, 16].

При ТН РМЖ медиана ВБП составила 6 месяцев, а при РЭ+ РМЖ – 11 месяцев, различия статистически достоверны. Подгруппа включенных в исследование больных с ТН фенотипом отличалась крайне неблагоприятным прогнозом: большинство имели висцеральные метастазы, а лечение получали в основном в качестве 3-й и более линий. Тем не менее у 50% пациенток мРМЖ отмечался частичный ответ.

Большинство исследований посвящены изучению эффективности комбинации ХТ с Бевацизумабом преимущественно в ранних линиях лечения. В нашем исследовании была проанализирована ВБП в зависимости от степени предлеченности пациенток. Так, ВБП у больных, получавших лечение в качестве 1–2-й линий, составила 10 месяцев, для более поздних линий – 8 месяцев, различия статистически не значимы. Полученные результаты нашего наблюдательного исследования, основанного на ограниченном клиническом материале, могут говорить о том, что даже у предлеченных пациенток, в том числе и с неблагоприятным прогнозом, добавление Бевацизумаба к ХТ позволяет добиться как объективного ответа, так и продолжительного контроля над болезнью.

Представляют большой интерес результаты французского ретроспективного исследования из реальной клинической практики, проанализировавшего более 3 000 пациенток мРМЖ, которые получали в качестве ХТ 1-й линии Паклитаксел или комбинацию Паклитаксела с Бевацизумабом. В этом исследовании ОВ, с поправкой на основные прогностические факторы, была достоверно выше в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией Паклитакселом (27,7 мес. против 19,8 мес., ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,75), равно как и ВБП (8,1 мес. против 6,4 мес., ОР 0,74, 95% ДИ 0,67–0,81) [17]. Это еще раз подчеркивает важность наблюдательных исследований из реальной, ежедневной клинической практики.

На сегодняшний момент, несмотря на многочисленные ретроспективные поданализы рандомизированных исследований с Бевацизумабом, по-прежнему не определена та популяция больных, которая максимально выигрывала бы от применения препарата. Поиски предиктивных биомаркеров, в том числе и в проспективных исследованиях, в образцах опухолевой ткани, плазме крови, ДНК пока не увенчались успехом [18]. По-видимому, это связано с тем, что ангиогенез представляет собой сложнейший процесс, в котором задействован целый ряд различных путей опухолевой прогрессии, а также прогрессии с выраженной гетерогенностью рака молочной железы. Тем не менее исследования в этой области продолжаются. Несмотря на спад популярности среди онкологов комбинации Бевацизумаба с ХТ при РМЖ, она отличается высокими показателями эффективности и ВБП, в том числе и у предлеченных пациенток.

Информация об авторах

Елена И. Коваленко, к.м.н., научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: eikovalenko@mail.ru

Людмила В. Манзюк, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: L.Manzuk@gmail.com

Елена В. Артамонова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: artamonovae@mail.ru

Людмила И. Османова, к.м.н., врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: osmanova@list.ru

Инесса Б. Кононенко, к.м.н., врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: inessa.kononenko@mail.ru

Елена Ф. Абдуллаева, врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: lena.satirova@mail.ru

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–2–54–61

For citation: Kovalenko E.I., Osmanova L.I., Kononenko I.B., Abdullaeva E.F., Artamonova E.V., Manzyuk L.V. Chemotherapy in combination with bevacizumab in breast cancer. Results of the observational study in daily clinical practice. *Malignant Tumours* 2017; 2: 54 – 61. (In Russ.)

Chemotherapy in combination with bevacizumab in breast cancer. Results of the observational study in daily clinical practice

E.I. Kovalenko, L.I. Osmanova, I.B. Kononenko, E.F. Abdullaeva, E.V. Artamonova, L.V. Manzyuk

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: eikovalenko@mail.ru

Abstract: In metastatic breast cancer (MBC) the combination of Bevacizumab (Avastin) and chemotherapy (CT) failed to demonstrate an increase in overall survival with a significant improvement of the objective response rate and progression-free survival (PFS) in randomized trials of the 3d phase. Nevertheless, observational studies in the daily clinical practice for the use of Bevacizumab in MBC continue in the world. We present the results of our own observational study, which goal is to assess the efficacy and tolerability of Bevacizumab in combination with CT in patients with HER/2-negative metastatic and locally advanced breast cancer. The study included 34 patients with breast cancer (6-locally advanced, 28-metastatic) at the age of 29 to 66 years (mean – 49.5). Bevacizumab was administered at a dose of 7.5 to 15 mg/kg every 3 weeks in combination with CT. In total, the patients received 294 doses of Bevacizumab (median – 10). All patients with locally advanced breast cancer were operated on after the treatment completion, a pathologic complete response was registered in 33.3%. In MBC, the objective response was registered in 46.4%, tumor growth control in 89.3%, median PFS – 10 months. Typical for Bevacizumab adverse events, such as hypertension, proteinuria, were moderate and were met respectively in 14.7% and in 5.9% cases. In 1 (2.9%) patient the treatment was complicated by deep vein thrombosis and PE due to disease progression.

Conclusion. Bevacizumab in combination with CT in breast cancer treatment can achieve high rates of objective response and PFS independent of the treatment line

Keywords: breast cancer, triple-negative breast cancer, Bevacizumab, chemotherapy, objective response, progression-free survival

Information about the authors

Elena I. Kovalenko, PhD, research associate, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: eikovalenko@mail.ru

Lyudmila V. Manzyuk, PhD, Professor, leading research associate, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: L.Manzyuk@gmail.com

Elena V. Artamonova, PhD, leading research associate, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: artamonovae@mail.ru

Lyudmila I. Osmanova, PhD, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: osmanova@list.ru

Inessa B. Kononenko, PhD, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: kononenko@mail.ru

Elena F. Abdullaeva, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: lena.satirova@mail.ru.

Литература • References

- Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 357, No. 26, pp. 2666–76.
- Gray R., Bhattacharya S., Boudin C. et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, No. 30, pp. 4966–72.
- Miles D. W., Chan A., Dirix L. Y. et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, No. 20, pp. 3239–47.
- Robert N. J., Dieras V., Glaspy J. et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, No. 10, pp. 1252–60.

5. Brufsky A. M., Hurvitz S., Perez E. et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, No. 32, pp. 4286–93.
6. Brufsky A., Valero V., Tiangco B. et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, Vol. 133, No. 3, pp. 1067–75.
7. Miles D. W., Dieras V., Cortes J., Duenne A. A., Yi J., O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients, *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, No. 11, pp. 2773–80.
8. Lang I., Brodowicz T., Ryvo L. et al. Central European Cooperative Oncology Group. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial, *Lancet Oncol.*, 2013, Vol. 14, No. 2, pp. 125–33.
9. Croom K. F., Dhillon S. Bevacizumab: a review of its use in combination with paclitaxel or capecitabine as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer, *Drugs*, 2011, Vol. 71, No. 16, pp. 2213–29.
10. Bertucci F., Finetti P., Birnbaum D. Basal Breast Cancer: A Complex and Deadly Molecular Subtype, *Curr. Mol. Med.*, 2012, Vol. 12, No. 1, pp. 96–110.
11. von Minckwitz G., Eidtmann H., Rezai M. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, No. 4, pp. 299–309.
12. 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, Vol. 30, No. 15, pp. 1796–804.
13. Cortes J., Calvo V., Ramirez-Merino N., O'Shaughnessy J. et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis, *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, No. 5, pp. 1130–7, Epub 2011 Oct 4.
14. Rossari J. R., Metzger-Filho O., Paesmans M. et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence, *J. Oncol.*, 2012: 417673, Epub 2012 Sep 12.
15. Lam S. W., de Groot S. M., Honkoop A. H. et al. Paclitaxel and bevacizumab with or without capecitabine as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial, *Eur. J. Cancer.*, 2014, Vol. 50, No. 18, pp. 3077–88.
16. von Minckwitz G., Puglisi F., Cortes J. et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, 2014, Vol. 15, No. 11, pp. 1269–78.
17. Delaloge S., Perol D., Courtinard C. et al.. Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study, *Ann. Oncol.*, 2016, Vol. 27, No. 9, pp. 1725–32.
18. Miles D., Cameron D., Bondarenko I., Manzyuk L. et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation, *Eur. J. Cancer*, 2017, No. 70, pp. 146–155.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-62-66

Неоадьювантная химиотерапия и послеоперационное облучение: взаимосвязь и перспективы

Т.В. Митин¹, Н.В. Деньгина²¹ Отделение радиационной медицины, Орегонский университет медицины и науки, Портленд, Орегон, США² ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск, Россия

Для корреспонденции: mitin@ohsu.edu

Резюме: Оксфордский мета-анализ 2005 года по результатам многих исследований не продемонстрировал преимуществ лучевой терапии после радикальной мастэктомии у больных с негативными лимфоузлами, однако показал снижение 5-летнего риска локальных рецидивов и 15-летнего риска смерти от рака молочной железы у пациенток с позитивными лимфоузлами, прошедших через адьювантное облучение. Тем не менее дебаты в отношении целесообразности проведения лучевой терапии после мастэктомии больным с ограниченным (от 1 до 3) поражением лимфоузлов до сих пор актуальны. Широко используемая в настоящее время неоадьювантная химиотерапия способна приводить к развитию клинического и патоморфологического ответа у части пациенток. Однако до сих пор было принято игнорировать информацию об ответе на неоадьювантное лечение и ориентироваться только на клинические данные до начала химиотерапии при назначении адьювантного облучения. Основная цель данной статьи – во-первых, представить очевидные данные применения лучевой терапии в более традиционной терапевтической последовательности, а во-вторых, продемонстрировать наиболее яркие сведения о том, как ответ на химиотерапию может повлиять на решение о необходимости назначения адьювантного облучения.

Ключевые слова: лучевая терапия, радикальная мастэктомия, неоадьювантная химиотерапия

Роль послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) после неоадьювантной химиотерапии (ХТ) с последующей мастэктомией – тема не новая, но заставляющая в последние годы взглянуть на нее в относительно новом контексте. Цель данной статьи – во-первых, представить очевидные данные применения ЛТ в более традиционной терапевтической последовательности, а во-вторых, продемонстрировать наиболее яркие сведения о том, как ответ на химиотерапию может повлиять на решение о необходимости назначения адьювантной ЛТ.

Наиболее ранние данные о роли ЛТ после мастэктомии относятся к исследованиям, в которых больные были пролечены без системной терапии и с применением старой радиотерапевтической техники [1, 2]. Авторы в них продемонстрировали улучшенные показатели локорегионального контроля, но никаких преимуществ в общей выживаемости. В конце 1990-х – начале 2000-х годов три крупных исследования (два датских и одно канадское) независимо друг от друга продемонстрировали улучшение общей выживаемости после радикальной мастэктомии с ЛТ среди пациенток с позитивными лимфоузлами, получавших системное лечение [3–5]. Анализы исследований 82b и 82c Датской группы по раку молочной железы (DBCG) показали преимущества ЛТ в плане раково-специфической и общей выживаемости среди всех больных (улучшение на 10% и более). Несмотря на то, что данные подверглись критике по причине неадекватной лимфодиссекции, последующий анализ 2007 года, исключивший больных с количеством удаленных и исследованных л/узлов менее 8, по-прежнему показал статистически достоверное улучшение общей выживаемости при проведении ЛТ больным с 1–3 позитивными л/узлами [6]. Исследование British Columbia trial, опубликованное в 2005 году, проде-

монстрировало статистически достоверное преимущество в выживаемости с ЛТ после радикальной мастэктомии среди больных, получавших ХТ [5]. Достоверность утрачивалась при анализе показателей общей выживаемости в зависимости от числа вовлечённых л/узлов (с HR 0.76 и 0.70, что подразумевает достижение достоверности при большей статистической выборке).

В 2005 году Оксфордская группа исследователей раннего рака молочной железы опубликовала известнейший мета-анализ индивидуальных данных больных из множества исследований [7]. Он не выявил преимуществ адьювантной ЛТ после радикальной мастэктомии для больных с негативными л/узлами. Однако у больных с позитивными л/узлами после аксилярной лимфодиссекции 5-летний риск локального рецидива был снижен с 23% до 6%, а 15-летняя смертность от РМЖ – с 60% до 55%. Этот анализ был обновлен в 2014 году, снова с исключением больных с неадекватной лимфодиссекцией, и продемонстрировал статистически достоверное снижение 20-летнего риска смерти от рака молочной железы среди пациенток с 1–3 позитивными л/узлами после мастэктомии и системного лечения [8].

Несмотря на результаты, полученные этими рандомизированными исследованиями и крупным мета-анализом, сомнения в отношении необходимости назначения ЛТ после мастэктомии при ограниченном поражении л/узлов (1–3) существуют. Они поддерживаются данными нескольких ретроспективных исследований и, в большей степени, ретроспективным совокупным анализом 5 крупных американских исследований, каждое из которых не подразумевало проведение ЛТ после радикальной операции [9]. Анализ результатов лечения почти 6 тысяч пациенток показал относительно небольшой риск локаль-

ного рецидива (8% за 10 лет) для больных с 1–3 позитивными л/узлами. Тот же автор, Alphonse Taghian, в последующем исследовании 2006 года показал, что для T2N0 после МЭ и системной терапии риск рецидива также низок (7%) и без лучевой терапии [10].

Согласно наиболее поздней версии рекомендаций NCCN 2016 года в отношении ЛТ после радикальной мастэктомии, сформулированных практикующими экспертами в этой области, нет разногласий в отношении больных с массивным поражением л/узлов (4 и более) – они должны получать ЛТ. В случаях с опухолями менее 5 см и негативными л/узлами эксперты однозначно против ЛТ. Ситуация с 1–3 л/узлами менее ясная и вызывает немалое количество дискуссий, но для таких больных большинство экспертов рекомендуют всерьёз рассматривать необходимость проведения ЛТ после мастэктомии, опираясь на ряд дополнительных весомых факторов риска (массивная лимфоваскулярная инвазия, позитивный край резекции, низкая степень дифференцировки опухоли, молодой возраст пациентки, агрессивный молекулярный подтип опухоли).

В совместных рекомендациях трёх профессиональных онкологических сообществ ASCO, ASTRO и ASSO от 2016 года [11] эксперты обозначили категорию больных с T1–2N1, которым после радикальной мастэктомии, скорее всего, не понадобится адьювантное облучение: это пациентки в возрасте старше 40 лет с сопутствующей соматической патологией, с единичным обнаруженным лимфоузлом, поражённым микрометастазом, при отсутствии лимфоваскулярной инвазии, при высокой степени дифференцировки опухоли и высокой гормональной чувствительности, а также – что явилось новым – при условии существенного ответа на неоадьювантную ХТ. Вот тут мы и переходим к обсуждению, насколько ответ на ХТ может влиять на решение о назначении адьювантной ЛТ.

Изначальная идея неоадьювантной ХТ при раке молочной железы состоит в том, что более раннее системное воздействие способствует более своевременной эрадикации микрометастазов и, следовательно, улучшению показателей общей выживаемости. К сожалению, рандомизированное исследование NSABP B18 не показало разницы в результатах после адьювантной и неоадьювантной ХТ [12]. Однако почти 80% больных продемонстрировали клинический эффект: половина – частичный, половина – полный, и у 13% отмечен полный патоморфологический ответ, что подразумевает более высокий шанс сохранения органа.

Исследователи MD Anderson впервые постарались ответить на вопрос о значении ответа на неоадьювантную ХТ, поскольку являлись первыми adeptами её в США. Самый первый ретроспективный анализ результатов лечения 150 больных с II и III стадиями рака молочной железы показал очень высокий риск локального рецидива в отсутствие адьювантной ЛТ – 27% [13]. Среди тех больных, у которых удалось достичь полного патоморфологического ответа, процент рецидивов был ниже, но все же непри-

емлемо высок – 19%. В последующей публикации Huang 2004 года эти данные были подтверждены: даже среди пациентов с достигнутым полным патоморфологическим ответом риск рецидива был высок в отсутствие адьювантного облучения (33% против 3% с ЛТ, $p=0,006$). При этом большинство рецидивов были зафиксированы у больных с изначальной III стадией процесса или с опухолями T3 вне зависимости от достижения pCR [14]. До сих пор общее представление по данному вопросу подразумевало игнорирование информации об ответе на ХТ с рекомендацией назначения адьювантной ЛТ на основе изначальных клинических данных, как если бы пациентка сначала прошла через радикальную мастэктомию.

В 2007 году исследователи MD Anderson обновили свой анализ, включив в него 106 больных с полным патоморфологическим ответом. Они не выявили локальных рецидивов среди больных с изначальной II стадией процесса, независимо от того, получали они адьювантную ЛТ или нет. Однако среди пациенток с III стадией эта зависимость прослеживалась очень четко: 7% локальных рецидивов при проведении ЛТ и 33% – без неё [15]. На основании этих данных современная тактика в MD Anderson подразумевает однозначное проведение адьювантного облучения всем больным с изначальной III стадией, даже при достижении полного патоморфологического ответа.

Наконец, мы приблизились к наиболее интересной части нашего разговора – результатам исследования, способного изменить существующую практику, и выводы которого нам стоит обсуждать с пациентами, говоря о необходимости и оправданности послеоперационной ЛТ в той или иной ситуации [16]. Как было упомянуто ранее, несколько ретроспективных мультицентрических американских исследований не подразумевали проведение ЛТ после МЭ. Два из них – B18 и B27 – включали более 3 000 больных, получивших неоадьювантную ХТ с последующей органосохраняющей операцией или мастэктомией. Абсолютное большинство из них (90%) изначально имели I или II стадии опухолевого процесса, подтвержденные методами клинической диагностики. Анализ был построен на результатах лечения больных после обоих видов оперативных вмешательств, но мы обратим внимание только на тех, которые прошли через мастэктомию. Среди больных с клинически вовлеченными лимфоузлами, у которых был достигнут полный патоморфологический ответ и в молочной железе, и в лимфоузлах, не было отмечено локальных рецидивов, независимо от размеров первичной опухоли.

Важно отметить, что число таких больных в анализе было невелико. Наиболее высокий риск рецидива (20% и более) отмечен среди тех пациенток, у которых, несмотря на проведенную неоадьювантную ХТ, сохранились жизнеспособные опухолевые клетки в лимфоузлах. Именно им в первую очередь рекомендована адьювантная ЛТ. У больных с полным патоморфологическим ответом (в основном с I или II стадией на момент диагностики;

мы помним, что только 10% больных из анализа имели III стадию) риск рецидива оказался менее 5% и ЛТ им, скорее всего, не показана. Больные с «промежуточным (неполным) ответом», т. е. без признаков опухоли по лимфоузлам, но резидуальной опухолью в молочной железе, имели промежуточный риск локального рецидива (порядка 10%), и таким пациенткам можно предоставить право принять собственное решение в данной ситуации.

Частота полного патоморфологического ответа неодинакова среди различных биологических подтипов рака молочной железы. Фактически этот показатель наиболее низок среди благоприятных в плане прогноза пациенток с индолентными опухолями Люминального А подтипа (7,5%) и наиболее высок среди самых агрессивных HER-2 позитивных (50,3%) и трижды негативных опухолей (33,6%). Назначение трастузумаба в неoadъювантне увеличивает частоту полных ответов среди Her-2-ней позитивных пациенток. Эти данные следуют из обобщенного анализа Cortazar и соавт. 2014 года по результатам 12 исследований с неoadъювантной ХТ, в который были включены почти 10 000 больных [17]. Исследование Mamounas, данные которого были представлены в прошлом году, но пока опубликованы только в виде абстракта, имело основной целью проследить показатели локального контроля в зависимости от различных факторов по результатам 12 исследований по неoadъювантной ХТ [18]. Точных данных в отношении того, кто получал ЛТ после мастэктомии, а кто – нет, у авторов не было, предположительно, одна треть больных прошла через адъювантную ЛТ после радикального оперативного вмешательства. Кроме того, 38% HER2 позитивных больных получали трастузумаб неoadъювантно и 45% – в адъюванте.

В целом авторы обнаружили очень схожее соотношение между ответом на лечение и риском локорегионального рецидива, с наименьшим риском среди пациентов без выявленных опухолевых клеток в лимфатических узлах или молочной железе (3,3%) и с наивысшим риском рецидива среди пациентов с остаточными опухолевыми клетками в лимфоузлах (13,1%). Риск локального рецидива был также оценен по биологическому подтипу. Сниженный риск рецидива был выявлен у пациентов с люминальным А подтипом опухоли (4,2%). Самая высокая степень риска была у пациентов с HR-/HER2+ и тройной негативной опухолью (14,8% и 12,2% соответственно). В этом анализе возраст и изначальная стадия процесса не являлись предикторами локального рецидива, и снова мы не знаем, каким образом назначалась ЛТ у этих пациенток, но наиболее вероятно, что именно пациенты с III стадией преимущественно получали ЛТ после мастэктомии.

Биологические подтипы и ответ на ХТ явились независимыми предикторами локального рецидива в мультивариантном анализе. Больные с люминальным В подтипом имели более высокий риск локального рецидива в сравнении с люминальными А опухолями, особенно при наличии вовлеченных лимфоузлов, несмотря на проведенную ХТ

(13,9% против 5,3%). Среди HER2+ больных отрицательный рецепторный статус был ассоциирован с более высоким риском локорегионального рецидива (24,4% при наличии резидуальной опухоли в лимфоузлах); он был также высок и у трижды негативных пациенток (до 22,1%). Использовать эти данные рутинно в клинике в настоящий момент невозможно, хотя бы по той причине, что они пока не опубликованы. Однако они дают немалую пищу для размышлений, в частности, в отношении больных с промежуточным риском локального рецидива. Так, для больных с трижды негативным или HER2+ подтипом опухоли, возможно, стоит более уверенно рекомендовать адъювантную ЛТ в случае полного ответа со стороны лимфоузлов и неполной регрессии опухоли в молочной железе.

Радиационные онкологи, а особенно те, кто занимается лечением РМЖ, – люди, как правило, весьма консервативные. То же самое относится и к специалистам, дебатирующими и голосующими при обсуждении текущих рекомендаций NCCN. Так, потребовалось не менее 10 лет для осознания и принятия результатов канадского и европейских исследований по гипофракционированию, чтобы убедить радиотерапевтов в приемлемости этого режима лучевой терапии после органосохраняющих операций. Скорее всего, консерваторы придадут большее значение недостаточным проспективным данным по отказу от ЛТ, нежели ретроспективному анализу B18/B27. Нынешние рекомендации утверждают, что решение о проведении ЛТ после мастэктомии должно базироваться на клинических данных до начала ХТ. Однако теперь мы знаем, что ретроспективные исследования противоречат этим рекомендациям и предполагают, что окончательная патоморфологическая оценка способна повлиять на проведение либо отказ от ЛТ.

Вот так может выглядеть алгоритм решений в отношении адъювантной ЛТ для больных с II стадией рака молочной железы после мастэктомии при отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах или молочной железе, с остаточной опухолью в лимфоузлах и совместное решение по поводу пациенток с промежуточным риском рецидива, с учетом биологического подтипа опухоли – табл. 1.

В настоящее время 2 рандомизированных исследования, призванных обеспечить солидный уровень доказательности комитету экспертов NCCN, производят набор больных в США. Первое набирает больных с T1–3N1 без признаков опухоли в лимфоузлах после неoadъювантной ХТ и мастэктомии для проведения ЛТ на грудную стенку и регионарные зоны или отказа от нее. Второе – Alliance – отбирает больных, не подходящих для первого исследования из-за наличия признаков жизнеспособной опухоли в лимфоузлах по данным биопсии сторожевого лимфоузла, и рандомизирует их либо в группу ЛТ, либо комбинации ее с аксилярной лимфодиссекцией (уровни 1 и 2).

После многих лет дебатов, появления результатов 3 крупных рандомизированных исследований и большого мета-анализа мы практически выяснили, какие больные

Таблица 1. Интерпретация ретроспективных данных для возможного практического применения в отношении больных с II стадией рака молочной железы после неоадъювантной ХТ и радикальной мастэктомии в зависимости от опухолевого ответа

	Да	Возможно	Нет
урT0 урN0			✓
урT любая урN+	✓*		
урT1–3 урN0		✓**	

Примечание: * не очевидно для люминального A подтипа; ** более очевидно для трижды негативного и HER2+ подтипов.

нуждаются в адъювантной ЛТ после мастэктомии, и сформировали рекомендации. Однако вошедшая в широкую практику неоадъювантная ХТ вновь «спутала карты» и сбила с толку врачей и пациенток. И снова мы анализируем ретроспективные исследования и ждем новых про-

спективных результатов. Тем не менее вполне вероятно, что возможность отказа от ЛТ у пациенток при изначально пораженных лимфоузлах и клиническом ответе на ХТ может стать самым значительным, если не единственным, преимуществом неоадъювантной ХТ.

Информация об авторах

Timur V. Mitin, доктор, радиационный онколог, отдел радиационной медицины, e-mail: mitin@ohsu.edu

Наталья В. Деньгина, к.м.н., заведующая радиологическим отделением, e-mail: indigo171201@yahoo.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-62-66

For citation: Mitin T., Dengina N.V. Neoadjuvant chemotherapy and postoperative irradiation in breast cancer: interrelation and prospects. Malignant Tumours 2017; 2: 62–66. (In Russ.)

Neoadjuvant chemotherapy and postoperative irradiation in breast cancer: interrelation and prospects

T. V. Mitin ¹, N. V. Dengina ²

1. Department of Radiation Medicine, Oregon Health and Science University, USA
2. Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia
For correspondence: mitin@ohsu.edu

Abstract: In 2005 the Oxford meta-analysis of individual patient data from many trials showed no benefit to postmastectomy radiotherapy in node-negative breast cancer patients but reduced 5-year local recurrence and 15-year breast cancer mortality in patients with node-positive disease who underwent axillary lymphnode dissection. Despite these data, there is still some debate over the appropriateness of postmastectomy radiotherapy in patients with 1 to 3 involved lymph nodes. Neoadjuvant chemotherapy leads to clinical and pathological response in a certain proportion of patients. So far, the universal approach was to ignore the information on response to chemotherapy and recommend postmastectomy radiotherapy based on pre-chemo clinical disease status. The main goal of this article is first to summarize the evidence for the use of postmastectomy radiotherapy in a more traditional treatment sequence, and then show new evidence that highlights how information about the response to chemotherapy can be incorporated into the decision regarding the need and benefit of postmastectomy radiotherapy in the context of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: radiotherapy, radical mastectomy, neoadjuvant chemotherapy

Information about the authors

Timur V. Mitin, MD, PhD, radiation oncologist, Department of Radiation Medicine, e-mail: mitin@ohsu.edu

Natalia Dengina, MD, PhD, head of radiotherapy department, e-mail: indigo171201@yahoo.com

Литература • References

1. Fisher B., Slack N. H., Cavanaugh P. J., Gardner B., Ravdin R. G., Cooperating Investigators: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Results of the NSABP clinical trial, *Ann. Surg.*, 1970, No. 172, pp. 711–730.
2. Tapley N. D., Spanos W. J., Fletcher J. H., Montague E. D., Schell S., Oswald M. J. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy, *Cancer*, 1982, Vol. 49, No. 6, pp. 1316–1319.
3. Overgaard M., Hansen P. S., Overgaard J. C., Andersson M., Bach F., Kjaer M. et al., for the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy, *N. Engl. J. Med.*, 1997, No. 337, pp. 949–955.
4. Overgaard M., Jensen M. B., Overgaard J., Hansen P. S., Rose C., Andersson M. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial, *Lancet*, 1999, Vol. 353, No. 9165, pp. 1641–8.
5. Ragaz J., Olivotto I. A., Spinelli J. J., Phillips N., Jackson S. M., Wilson K. S. et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, Vol. 97, No. 2, pp. 116–26.
6. Overgaard M., Nielsen H. M., Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials, *Radiother. Oncol.*, 2007, No. 82, pp. 247–53.
7. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans V. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials, *Lancet*, 2005, Vol. 366, No. 9503, pp. 2087–106.
8. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials, *Lancet*, 2014, No. 383, pp. 2127–35.
9. Taghian A., Jeong J. H., Mamounas E., Anderson S., Bryan J., Deutsch M., Wolmark N. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials, *J. Clin. Oncol.*, 2004, No. 22, pp. 4247–4254.
10. Taghian A. G., Jeong J. J., Mamounas E. P., Parda D. S., Deutsch M., Costantino J. P., Wolmark N. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials, *J. Clin. Oncol.*, 2006, No. 24, pp. 3927–3932.
11. Recht A., Comen E. A., Fine R. E. et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update, *Practical Radiation Oncology*, 2016 (article in press).
12. Rastogi P., Anderson S. J., Bear H. D. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27, *J. Clin. Oncol.*, No. 26, pp. 778–785.
13. Buchholz T. A., Tucker S. L., Masullo L. et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation, *J. Clinical Oncol.*, 2002, Vol. 20, No. 1, pp. 17–23.
14. Huang E. H., Tucker S. L., Strom E. A. et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy, *J. Clin. Oncol.*, No. 22, pp. 4691–4699.
15. McGuire S. E., Gonzalez-Angulo A. M., Huang E. H. et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, Vol. 68, No. 4, pp. 1004–9.
16. Mamounas E. P., Anderson S. J., Dignam J. J. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27, *J. Clin. Oncol.*, No. 30, pp. 3960–3966.
17. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*, 2014, Vol. 384, No. 9938, pp. 164–172.
18. Mamounas E. P., Cortazar P., Zhang L. et al. Locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC): Pooled-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC), *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32 (suppl. 26, abstr. 61).



Лучшее по материалам международных
конференций и симпозиумов 2017:

ЗАПАД

7-9 июля, Сочи



Место проведения:

г. Сочи, ул. Орджоникидзе, 11А, гостиница Mercure

www.rosoncoweb.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-68-75

Проблема современных классификаций гепатоцеллюлярного рака. Аналитический обзор

Д.Л. Ротин¹, Е.А. Мороз²

1. ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» (ГБУЗ МКНЦ ДЗМ), Москва, Россия

2. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), Москва, Россия

Для корреспонденции: danlerot@mail.ru

Резюме: Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне хронических заболеваний печени, чаще – вирусных гепатитов В и С, и часто диагностируется на поздних стадиях [1, 3]. Несмотря на некоторые успехи современной онкологии (некоторые пациенты «доживают» даже до метастазов ГЦР в головной мозг [1]), прогноз при ГЦР остается плохим. В целом прогноз зависит не только от биологических характеристик самой опухоли, но и от фонового заболевания печени, часто – на стадии цирроза. В отличие от другой злокачественной опухоли печени – холангицеллюлярной карциномы, для ГЦР нет универсальных прогностических классификаций [2]. Так, международная классификация TNM, используемая для большинства солидных опухолей, не может применяться в качестве «референсной» для ГЦР [4]. Для определения прогноза с последующей тактикой ведения в западных и азиатских странах в последние годы разработаны различные шкалы оценки и классификации ГЦР. Для создания таких систем чаще используют регрессионную модель на основании прогностических переменных изучаемой популяции. На сегодняшний день не существует универсальной и признанной всеми прогностической шкалы или классификации ГЦР. Почти все эти классификации включают в себя такие признаки, как: функция печени, характеристики опухоли, клинические проявления, сопутствующие заболевания, наличие цирроза [3].

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, классификации, прогноз

Обзор исторического развития шкал и классификаций при ГЦК

Первой прогностической шкалой для ГЦР была OKUDA, опубликованная в 80-е годы прошлого века. Она включала ряд связанных с опухолью и функцией печени признаков (> или < 50% инвазии паренхимы, наличие асцита, уровни альбумина и билирубина) [3, 4]. В рамках данной шкалы выделены 3 стадии (начальная (I), средняя (II) и запущенная (III)) с различным прогнозом в зависимости от числа позитивных признаков (0, 1–2, 3–4 соответственно). OKUDA валидизирована на группе 850 леченных пациентов [5]. Она не может применяться для оценки начальной стадии ГЦР: например, медиана выживаемости пациентов с первой стадией была 11,5 месяцев, независимо от лечения, против 25,6 месяцев для оперированных. Однако в 80-е годы OKUDA использовалась довольно широко.

В конце 90-х годов XX века на основе анализа данных 435 пациентов из 16 центров вышла шкала CLIP («Итальянская программа по раку печени») [6]. Эта классификация включала в себя больше параметров, связанных с опухолью: тромбоз воротной вены или уровень альфа-фетопротеина (АФП) в крови; учитывала функцию печени, используя шкалу Child-Pugh. Легкая в использовании (надо было сложить лишь значения четырех переменных), она хорошо коррелировала с выживаемостью. CLIP была валидизирована при проспективном исследовании пациентов с ГЦР [7, 8] и при изучении группы больных из Азии [9]. CLIP все еще сохраняет свою актуальность, однако ее жестко критикуют за отсутствие выбора лечения, недостаточную оценку мор-

фологии и распространенности опухоли и невозможность выделения промежуточных стадий. Вероятная причина недостатков CLIP – в валидизации ее на группах пациентов с числом баллов между 0 и 2 [9, 10, 11].

В 1999 году «франкововорящие» ученые создали шкалу GRETCH, во многом похожую на CLIP. Она, в отличие от CLIP, учитывала информацию о морфологии опухоли [12]. Мультивариантный анализ проведен на данных по 761 пациенту (в основном не леченных) из 24 центров. GRETCH выделяет 3 отдельные группы (A: 0, B: от 1 до 5 и C: от 6 до 11 баллов) с различным прогнозом (общая 1-летняя выживаемость: A – 72%, B – 34%, C – 7%). Главный недостаток GRETCH – отсутствие рекомендаций по тактике лечения.

Чуть позже была разработана и опубликована классификация BCLC [13]. Она построена в результате комбинации нескольких исследований. BCLC выделяет 4 различные стадии (A: (очень) ранняя, B: промежуточная, C: запущенная, D: терминальная) с различным прогнозом в зависимости от функции печени, распространённости опухоли и т. д. В противоположность предшествующим шкалам, стадии в BCLC определяются на основании числа узлов, их размеров, наличия сопутствующих заболеваний, величины давления в воротной вене. Валидизация стадий по BCLC показана для западной [14] и азиатской когорт [17]. BCLC имеет наибольшую прогностическую точность из всех описанных классификаций [13, 18]. BCLC обладает (единственная на сегодня!) статистически доказанной взаимосвязью с алгоритмом лечения. BCLC признана очень авторитетными международными организациями: Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL)

[17] и Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) [20]. Для западных стран она является «референсной» классификацией и широко используется в ежедневной практике и клинических испытаниях.

Тем не менее BCLC не признается в азиатском регионе, причина – различия в тактике лечения от Запада. Например, в странах Азии при запущенном ГЦР применяются наружная лучевая терапия, внутриартериальная и системная химиотерапия или трансартериальная хемоэмболизация (TAXЭ), несмотря на то, что они не увеличивают выживаемость [21]. В азиатском регионе традиционно больше полагаются на личный опыт, мнения экспертов и консенсусы конференций. Отсутствие аргументов с позиций «доказательной медицины» послужило причиной предложения альтернативных шкал и классификаций.

«Японская шкала интегративного стадирования» (JIS) опубликована в 2003 году [20]. Она легка в подсчете баллов и связана со шкалой Child-Pugh. JIS сопряжена с японской TNM и базируется на трех важных параметрах: сосудистая инвазия +/-; множественность узлов +/-; диаметр узла: > или < 20 мм. Эта система разработана на данных от 13772 прооперированных пациентов. Согласно JIS выделено шесть групп с различным прогнозом. Предсказательная ценность данной шкалы превосходит CLIP, особенно после выхода т.н. «модифицированной – JIS» [21]. В модификации JIS признак «энцефалопатия» заменен на «клиренс индоциамина зеленого». Это связано с ранним скринингом ГЦР в Японии и приоритетом хирургического лечения. В 2008 году комбинация баллов по JIS с данными трех маркеров ГЦР в крови (AFP, AFP-L3 и дез-гамма-карбокси протромбин) стала использоваться в качестве биомаркера [22]. Однако в западных странах, где ГЦР часто диагностируется на более запущенных и продвинутых стадиях, JIS и ее модификации не используются. К тому же в JIS нет никаких рекомендаций по тактике лечения, что также объясняет отсутствие ее применения для пациентов с ГЦР из западных стран.

В 2010 году, из-за отсутствия референсной классификации и противоречий результатов исследований, касающихся уже имеющихся классификаций, увидела свет Интегративная система подсчета «Тайпей» (The Taipei Integrated Scoring system) – TIS [23]. TIS представляет собой бальную систему подсчета, включающую следующие показатели:

1. Уровень AFP (< 400 vs > 400 нг/мл: 0 или 1 балл).
2. Оценку по Child-Pugh (A, B и C: 0, 1 и 2 балла соответственно).
3. Сумму объемов всех узлов опухоли (общий объем опухоли), рассчитанную по формуле: $(4/3) \times 3,14 \times (\text{радиус опухоли в см}^3)$. Возможны 4 различные группы: < 50 см³, 50–250 см³, 250–500 см³, > 500 см³ – 0, 1, 2 или 3 балла соответственно.

На материале из 2030 пациентов, преимущественно с вирусными гепатитами (B – 51%, C – 27%), получено шесть четко различающихся друг от друга прогностиче-

ских групп. Предиктивная способность TIS лучше, чем и у JIS, и у BCLC, но уступает CLIP [36, 37, 46]. CLIP и TIS по-разному оценивают значение сосудистой инвазии. Эта шкала имеет неплохие перспективы, но нуждается в доработке, пока в ней отсутствует алгоритм по лечению и не проведена валидизация на пациентах из западных стран.

В 2011 году консенсус азиатских экспертов предложил адаптированную общую классификацию и рекомендации по лечению, преимущественно исходя из мнения экспертов. Так, при ГЦР с ограниченной сосудистой инвазией предлагается применять TAXЭ, невзирая на недоказанную статистически эффективность [19].

Гонконгская классификация рака печени (HKLC) опубликована в 2014 году [24]. HKLC ближе других к системе BCLC и построена на данных от 3856 пациентов, преимущественно с вирусным гепатитом B, со стадией по Child-Pugh A (73%). Шкала HKLC выделяет пять основных групп и 9 подгрупп для дальнейшего определения прогноза [25]. Связанный с HRLC алгоритм тактики лечения широко использует хирургический метод, в том числе для запущенных стадий, увеличивая выживаемость [24, 25]. Прогностическое значение HKLC сопоставимо с BCLC для европейской когорты пациентов с ГЦР. Однако подгруппы IIa/IIb, IIIb/IVa, IVb/Vb имеют мало различимую выживаемость [25]. Это обстоятельство ограничивает использование данной классификации. В настоящее время продолжаются исследования с дальнейшей оценкой HKLC.

В целом классификация BCLC в западных странах стала «референсной» и практически полностью вытеснила остальные прогностические классификации и шкалы. Тем не менее в последние годы в BCLC выявлены серьезные недостатки.

Стадия B – промежуточная стадия по BCLC, включает в себя множественные узлы при отсутствии сосудистой инвазии, но исключает одиночные крупные узлы ГЦР, которые по новой редакции BCLC отнесены к стадии A [26]. Стадия B (новая редакция BCLC) продолжает оставаться очень гетерогенной [27]. Например, диффузное поражение или просто четыре узла по 1 см в диаметре в одной доле отнесены к стадии B в новой BCLC. Для стадии B предложена лишь одна лечебная опция (TAXЭ). Запущенные случаи ГЦР представляют собой различный спектр ситуаций, но все отнесены к стадии C по классификации BCLC, которая, в частности, включает в себя:

- 1) отдаленные метастазы;
- 2) местно-распространенную опухоль с порталым тромбозом;
- 3) узловые или инфильтративные опухоли, связанные с Child-Pugh A или B и т. д.

Стадия C также связана только с одной опцией лечения (сорафениб) [26]. Расширение показаний для хирургического лечения ГЦР нуждается в активном изучении [28, 29, 30]. В некоторых неоперабельных

случаях ГЦР может быть эффективной хемоэмболизацией [31, 32]. Стадия С первоначально выделена на группе лишь из 102 пациентов [33]. Сравнительные исследования показали более низкую ценность BCLC по сравнению с CLIP при оценке запущенных случаев ГЦР [34, 35, 36]. Предпринимаются попытки подразделения стадии С в BCLC на подгруппы [37, 38, 39]. В частности, предложена шкала «Advanced Liver Cancer Prognostic System» (ALCPS), выделяющая для запущенного ГЦР три прогностические группы [38]. Это сделано для улучшения отбора пациентов для клинических испытаний. Однако данная шкала слишком сложна для ежедневного практического применения в клинике – она состоит из оценки 11 переменных с различными коэффициентами. Во многом походит на нее Прогностическая индекс-шкала Китайского университета (the Chinese University Prognostic Index score) [39].

Опубликованная недавно шкала NIACE [40] разработана на основе изучения популяции с запущенным ГЦР. Далее NIACE валидирована с применением внешней азиатской когорты пациентов различных стадий по BCLC [41]. Шкала очень проста в подсчете баллов и очень хорошо коррелирует с выживаемостью. Внутри NIACE различают две подгруппы с различным прогнозом внутри единой группы пациентов (стадия С по BCLC). Запущенные случаи ГЦР подразделяются в соответствии с их морфологией, а также – на инфильтративные и диффузные. Многие параметры определяются при помощи МРТ [42]. Такие опухоли часто связаны с тромбозом воротной вены [43] или инвазией желчных протоков [44]. Уровень содержания АФП (± 200 нг/мл) – важного прогностического маркера, также учтен в NIACE. Прогностическое значение АФП доказано вне зависимости от стадии заболевания [6, 12, 45]. Важно: два последних показателя отсутствуют в BCLC.

Прогностическую ценность шкал NIACE, CLIP, BCLC и HKLC оценивали на французской мультицентровой когорте из 1102 пациентов (медиана возраста – 68 лет; ранги 60–74 лет). Среди пациентов преобладали лица с циррозом печени (81%) алкогольной (41%), вирусной С (28%) или вирусной В (6%) этиологии. У большинства пациентов была стадия А по Child-Pugh и стадия С по BCLC. Радикальное лечение проведено в 22% случаев (хирургическое лечение или РЧА), паллиативное – в 66% (ТАХЭ, сорафениб) и поддерживающая терапия – в 12% [46]. Для каждой системы определены подгруппы с числом баллов, коррелировавшим с выживаемостью. Шкала NIACE показала наилучшую гомогенность, дискриминантную способность и наивысший С-индекс [46]. NIACE выявила по две прогностические подгруппы для каждой из групп CLIP. При оценке HKLC выявлялась схожая выживаемость в соседних группах, а именно – IIa/IIb, IIIb/IVa, IVb/Vb. Аналогичные результаты получены при изучении отдельно группы 1 HKLC [47].

Классификации и прогностические шкалы ГЦР как дополнение для выбора тактики лечения

Прогностические шкалы – значение для лечения сорафенибом

Лечение сорафенибом рекомендовано при стадии С ГЦР по шкале BCLC [48, 49]. Препарат также является возможной альтернативой для некоторых пациентов со стадией В по BCLC (при прогрессировании заболевания, противопоказаниях к ТАХЭ) [50]. Шкала NIACE позволяет разделить пациентов со стадией С по BCLC на две отдельные подгруппы с различной выживаемостью [40]. В «худшей» подгруппе по шкале NIACE выживаемость не превышает 5 месяцев (при лечении > 2 мес). Данная подгруппа пациентов не имеет никакого эффекта сорафениба, а NIACE могла бы применяться для выбора лечения и/или отбора пациентов для включения в клинические исследования.

Прогностические шкалы – значение для хемоэмболизации

Пациентам с ГЦР со стадией В по шкале BCLC в качестве лечения рекомендована ТАХЭ [28]. В настоящее время применение многих прогностических шкал ограничено рекомендациями отдельных экспертов. Во многих странах ТАХЭ остается главной опцией лечения для данной группы пациентов [3]. ТАХЭ изучена в двух рандомизированных исследованиях с небольшими группами пациентов, преимущественно со стадий В и С по BCLC. Оба исследования предлагают различные подходы к выбору опций лечения [51, 52]. Тем не менее, по данным мета-анализа, эффективность ТАХЭ при ГЦР противоречива [53, 54]. Кроме того, в отношении ТАХЭ остается много вопросов, например, касательно радиологического ответа (в соответствии с критериями EASL или mRECIST) [55, 56] и критериев завершения лечения [56, 57]. Дискутируется стратегия лечения («по требованию» – on-demand или «последовательное» – sequential), число курсов лечения перед оценкой состояния больного для продолжения или прекращения ТАХЭ [59]. Нет консенсуса относительно цели лечения – стабилизация или ответ [57, 58]. Разработка новой или дополнительной шкалы могло бы помочь разрешить вышеупомянутые проблемы.

Оценка ГЦР – «до первого лечения»

ТАХЭ – токсичное лечение, его эффективность в отношении повышения выживаемости спорная, поэтому предложен ряд классификаций для отбора пациентов с целью последующего лечения. Наиболее признанными являются «Гепатома-Артериальная эмболизация прогноз» (Hepatoma Arterial-embolisation Prognostic) – HAP и «Отбор для трансартериальной эмболизации» (Selection for transarterial chemoembolisation treatment) – STATE.

Обе они разработаны на сериях около ста пациентов, подвергшихся ТАХЭ, со стадиями А и В по BCLC (NAP, STATE) и стадией С (только NAP) [60, 61]. Шкала NIACE на 321 пациентах определила две группы с разной выживаемостью (NIACE ≤ 3:27 мес. (ранги 24–31) и NIACE > 3:7 мес. (ранги 6–10)) [62]. Определены две прогностические подгруппы при изучении азиатской серии пациентов с ТАХЭ [41]. Интересно, что НАР не прошла валидизацию для ТАХЭ на мультицентристической европейской когорте [63]. Это был ожидаемый результат, так как исследовались случаи ГЦР > 70 мм, а эффективность лечения ТАХЭ основана на размере узла обычно < 50 мм [42, 62]. Необходимы дальнейшие исследования шкалы STATE, сфокусированной преимущественно на стадии В (BCLC). Некоторые новые шкалы оценки функции печени перед ТАХЭ включают в себя клиренс индоцианового зеленого [31]. Радиологический ответ коррелирует с выживаемостью после ТАХЭ, снижением уровня АФП, а также определяет продолжение лечения после ТАХЭ [55].

После первой ТАХЭ:

Для отбора пациентов для продолжения ТАХЭ предлагаются две несложных в обращении шкалы, полученные с использованием регрессионной модели: «Оценка для повторного лечения ТАХЭ» (The Assessment for Retreatment with TACE) – ART, и шкала ABCR [64, 65]. Шкала ART имеет наибольшую оценку в баллах при повышении уровня ASAT (4 балла), а наименьшую – при выраженному радиологическом ответе (1 балл). При сумме баллов ≥ 2,5 рекомендуется не продолжать ТАХЭ. Согласно ABCR дается оценка радиологического ответа в баллах (3 балла), которая коррелирует с выживаемостью после ТАХЭ и со стадией заболевания (BCLC стадии А/В/С: 0/2/3 балла). При значении > 2 баллов не рекомендуется продолжать ТАХЭ. Однако попытки привязать данные шкалы для оценки после второго или третьего курса ТАХЭ не увенчались успехом [63, 65]. После повторной ТАХЭ показатели шкалы ART не коррелируют с выживаемостью. Главный же недостаток ABCR – отсутствие радиологического ответа после первой ТАХЭ (25% случаев) [66]. В связи с этим рекомендуется принимать решение о повторной ТАХЭ, исходя из показателей ухудшения функции печени [67, 68].

В целом существующие на сегодня шкалы пока не могут заменить мультидисциплинарные консилиумы в отношении применения ТАХЭ. Однако благодаря возрастающему числу пациентов, получающих ТАХЭ, в клинической практике все больше учитывают эти шкалы в процессе принятия решения.

Прогностические шкалы – значение для хирургического лечения и радиочастотной абляции (РЧА) при ГЦР

Хирургическая операция и радиочастотная абляция (РЧА) – признанные методы лечения ГЦР. Тем не менее нет шкалы, предназначенной для «исключения» пациент-

тов из группы для данного вида лечения, если ориентироваться на BCLC стадия А («барселонские критерии»). Примечательно, что стадия А по BCLC – довольно гомогенная группа (одиночный узел или 3 узла ≤ 3 см), но внутри нее не решен вопрос оценки дальнейшего прогноза (общая и безрецидивная выживаемость) для возможности дополнительного лечения [69]. Предлагается рассчитывать прогноз для пациентов со стадией А по BCLC по номограмме в соответствии с риском рецидива [69]. Также предлагаются распространить показания к хирургическому лечению за пределы рекомендаций BCLC – на случаи из гетерогенной стадии В и в отдельных случаях – стадии С по BCLC [29]. Несмотря на отдельные многообещающие результаты, необходимы мультицентровые рандомизированные исследования, которые помогут выработать новые прогностические классификации для пациентов с ГЦР.

Шкала NIACE проверена на двух французских когортах – около ста пациентов каждая. Пациенты оперированы, имели стадии А, В и даже, С (одиночный узел с сегментарным тромбозом воротной вены) по шкале BCLC, что соответствовало не рекомендациям BCLC, а клинической практике институтов [70]. NIACE различает две прогностические группы с различными: медианой общей выживаемости и средним временем до прогрессирования [70]. Похожие результаты получены при использовании азиатской когорты из около ста оперированных пациентов с ГЦР со стадиями А, В и С по шкале BCLC [41].

При оценке оперированных пациентов с ГЦР со стадией А по BCLC из французской мультицентровой когорты шкала NIACE также выявила две подгруппы с различным прогнозом, что особенно выражено для пациентов с одиночным опухолевым узлом более 50 мм [46].

Кроме проведения проспективных исследований, очевидно, в системе BCLC необходимо присутствие дополнительной прогностической информации.

Заключение

Прогностические шкалы и классификации для ГЦР по сей день конкурируют друг с другом. Простота использования с четким алгоритмом лечения позволяют классификации BCLC оставаться «референсной» в западных странах. В то же самое время в азиатских странах такую роль играет система HKLC. Гетерогенность ГЦР говорит о том, что для клинической практики альтернативные прогностические шкалы (например, NIACE) могли бы предоставлять дополнительную информацию для лучшего контроля над заболеванием, оптимизации отбора пациентов для клинических испытаний, а также принятия решения по тактике лечения.

Информация об авторах

Даниил Л. Ротин, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, e-mail: danlerot@mail.ru
Екатерина А. Мороз, к.м.н., с.н.с. отдела патологической анатомии, e-mail: moroz-kate@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-68-75

For citation: Rotin D. L., Moroz E. A. The problem of current classifications of the hepatocellular carcinoma. Analytical review. Malignant Tumours 2017; 2: 68–75. (In Russ.)

The problem of current classifications of the hepatocellular carcinoma. Analytical review

D. L. Rotin¹, E. A. Moroz²

1. Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
 2. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
 For correspondence: danlerot@mail.ru

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) in vast majority of cases develops on the background of the chronic liver diseases, more often – viral hepatitis B and C, and is diagnosed at the advanced stages [1, 3]. Despite the advantages of the modern oncology (some patients live till appearance of brain metastases [1]), prognosis in HCC is still poor. In general, prognosis depends on not only biological characteristics of the tumor itself, but also on the background of the liver condition, often – at the stage of the cirrhosis. As distinct from the other malignant tumor of liver – cholangiocellular carcinoma, there are no universal prognostic classifications for HCC [2]. International classification TNM used for majority of solid tumors is not appropriate to be ‘reference’ for HCC [4]. There are several prognostic scales and classifications created recently in West and Asian countries. For the creation of such systems they use more often the regression model on the basis of prognostic variables of the investigated population. Currently, there is no universal prognostic classification or scale for HCC ГЦР. Almost all these classifications included the features; liver function, tumor characteristics, clinical behavior, undercurrent diseases, presence of the cirrhosis [3].

Keywords: Hepatocellular carcinoma, classifications, prognosis

Information about the authors

Daniil L. Rotin, MD, PhD, DSc, Head of Pathology Department, e-mail: danlerot@mail.ru
Ekaterina A. Moroz, MD, PhD, senior researcher, e-mail: moroz-kate@yandex.ru

Литература • References

1. Ротин Д. Л., Степанян М. А., Черекаев В. А., Паклина О. В. Метастазы в головной мозг и основание черепа карцином, редко метастазирующих в ЦНС. Клинико-морфологический анализ и обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2014. № 2. С. 24–29. [Rotin D. L., Stepanyan M. A., Cherekaev V. A., Paklina O. V. Metastases to the brain and to the skull base of carcinomas that are rarely metastasize to the central nervous system. Clinical and morphological analysis of 51 cases and literature review, Malignant tumours, 2014, No. 2, pp. 24–29. (In Russ.)].
2. Ротин Д. Л. Холангiocеллюлярная карцинома сегодня. Литературный аналитический обзор. Злокачественные опухоли. 2015. № 3. С. 3–17. [Rotin D. L. Cholangiocellular Cholangiocellular carcinoma today. Literature review, Malignant tumours, 2015, No. 3, pp. 3–17. (In Russ.)].
3. Park J. W., Chen M., Colombo M. et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study, Liver Int., 2015, Vol. 35, pp. 2155–2166.
4. Kee K. M., Wang J. H., Lee C. M. et al. Validation of clinical AJCC/UICC TNM staging system for hepatocellular carcinoma: analysis of 5,613 cases from a medical center in southern Taiwan, Int. J. Cancer., 2007, Vol. 120, pp. 2650–2655.

5. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients, *Cancer*, 1985, Vol. 56, pp. 918–928.
6. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators, *Hepatology*, 1998, Vol. 28, pp. 751–755.
7. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, *Hepatology*, 2000, Vol. 31, pp. 840–845.
8. Llovet J. M., Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2000, Vol. 32, pp. 679–680.
9. Ueno S., Tanabe G., Sako K. et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program*, *Hepatology*, 2001, Vol. 34, pp. 529–534.
10. Liu P. H., Hsu C. Y., Hsia C. Y. et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems, *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 64, pp. 601–608.
11. Cillo U., Vitale A., Grigoletto F. et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system, *J. Hepatol.*, 2006, Vol. 44, pp. 723–731.
12. Chevret S., Trinchet J. C., Mathieu D. et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*, *J. Hepatol.*, 1999, Vol. 31, pp. 133–141.
13. Llovet J. M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification, *Semin. Liver Dis.*, 1999, Vol 9, pp. 329–338.
14. Marrero J. A., Fontana R. J., Barrat A. et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort, *Hepatology*, 2005, Vol. 41, pp. 707–716.
15. Wang J. H., Changchien C. S., Hu T. H. et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma – Survival analysis of 3892 patients, *Eur. J. Cancer*, 2008, Vol. 44, pp. 1000–1006.
16. Guglielmi A., Ruzzenente A., Pachera S. et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response, *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 103, pp. 597–604.
17. Bruix J., Sherman M., Llovet J. M. et al. J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver, *J. Hepatol.*, 2001, Vol. 35, pp. 421–430.
18. Bruix J., Sherman M., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2005, Vol. 42, pp. 1208–1236.
19. Han K. H., Kudo M., Ye S. L. et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia, *Oncology*, 2011, Vol. 81 (Supp. 1), pp. 158–164.
20. Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score), *J. Gastroenterol.*, 2003, Vol. 38, pp. 207–215.
21. Ikai I., Takayasu K., Omata M. et al. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma, *J. Gastroenterol.*, 2006, Vol. 41, pp. 884–892.
22. Kitai S., Kudo M., Minami Y. et al. A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: value of the biomarker combined Japan integrated staging score, *Intervirology*, 2008, Vol. 51 (Supp. 1), pp. 86–94.
23. Hsu C. Y., Huang Y. H., Hsia C. Y. et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring System, *J. Hepatol.*, 2010, Vol. 3, pp. 108–117.
24. Yau T., Tang V. Y., Yao T. J. et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, 2014, Vol. 146, pp. 1691–1700.
25. Adhoute X., Penaranda G., Bronowicki J. P. et al. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HCC cohort, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 62, pp. 492–493.
26. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 56, pp. 908–943.
27. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J. F. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions, *Semin. Liver Dis.*, 2012, Vol. 32, pp. 348–359.

28. Chang W.T., Kao W.Y., Chau G.Y. et al. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? *Surgery*, 2012, Vol. 152, pp. 809–820.
29. Torzilli G., Belghiti J., Kokudo N. et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group, *Ann. Surg.*, 2013, Vol. 257, pp. 929–937.
30. Vitale A., Burra P., Frigo A.C. et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 62, pp. 617–624.
31. Xu L., Peng Z.W., Chen M.S. et al. Prognostic nomogram for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 63, pp. 122–130.
32. Xue T.C., Xie X.Y., Zhang L. et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis, *BMC Gastroenterol.*, 2013, Vol. 13, p. 60.
33. Llovet J.M., Bustamante J., Castells A. et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials, *Hepatology*, 1999, Vol. 29, pp. 62–67.
34. Huitzil-Melendez F.D., Capanu M., O'Reilly E.M. et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, pp. 2889–2895.
35. Collette S., Bonnetaud F., Paoletti X. et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials, *Ann. Oncol.*, 2008, Vol. 19, pp. 1117–1126.
36. Zhang J.F., Shu Z.J., Xie C.Y. et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese cohort, *PLoS One*, 2014, Vol. 9, pp. 881–882.
37. Zhao Y., Wang W.J., Guan S. et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients, *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, pp. 1786–1792.
38. Yau T., Yao T.J., Chan P. et al. A new prognostic score system in patients with advanced hepatocellular carcinoma not amenable to locoregional therapy: implication for patient selection in systemic therapy trials, *Cancer*, 2008, Vol. 113, pp. 2742–2751.
39. Leung T.W., Tang A.M., Zee B. et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients, *Cancer*, 2002, Vol. 94, pp. 1760–1769.
40. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J.L. et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, Vol. 28, pp. 433–440.
41. Su T.H., Liu C.J., Yang H.C. et al. The NIACE score helps predict the survival of Asian hepatocellular carcinoma patients, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, Vol. 30, p. 23.
42. Rosenkrantz A.B., Lee L., Matza B.W., Kim S. Infiltrative hepatocellular carcinoma: comparison of MRI sequences for lesion conspicuity, *Clin. Radiol.*, 2012, Vol. 6, pp. 105–111.
43. Benvegnu L., Noventa F., Bernardinello E. et al. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development, *Gut*, 2001, Vol. 48, pp. 110–115.
44. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update, *Hepatology*, 2011, Vol. 53, pp. 1020–1022.
45. Ochiai T., Sonoyama T., Ichikawa D. et al. Poor prognostic factors of hepatectomy in patients with resectable small hepatocellular carcinoma and cirrhosis, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2004, Vol. 130, pp. 197–202.
46. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J.L., Bourliere M. Hepatocellular carcinoma scoring and staging systems. Do we need new tools? *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 64, pp. 1449–1450.
47. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J.L., Bourliere M. Staging of Hepatocellular Carcinoma: BCLC system, what else! *Liver Int.*, 2016, Epub ahead of print, PubMed.
48. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 59, pp. 378–390.
49. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trials, *Cancer*, 2008, Vol. 113, pp. 2742–2751.
50. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial, *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 57, pp. 821–829.
51. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2002, Vol. 35, pp. 1164–1171.

52. Llovet J.M., Real M.I., Montana X. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular trial, Lancet, 2002, Vol. 359, pp. 1734–1739.
53. Oliveri R.S., Wetterslev J., Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma, Cochrane Database Syst. Rev., 2011, Vol. 3, CD004787.
54. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival, Hepatology, 2003, Vol. 37, pp. 429–442.
55. Gillmore R., Stuart S., Kirkwood A. et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization, J. Hepatol., 2011, Vol. 55, pp. 1309–1316.
56. Kim B.K., Kim K.A., Park J.Y. et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation, Eur. J. Cancer, 2013, Vol. 49, pp. 826–834.
57. Raoul J.L., Sangro B., Forner A. et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization, Cancer Treat. Rev., 2011, Vol. 37, pp. 212–220.
58. Bruix J., Reig M., Rimola J. et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques, Hepatology, 2011, Vol. 54, pp. 2238–2244.
59. Wang W., Zhao Y., Bai W., Han G. Response assessment for HCC patients treated with repeated TACE: The optimal time-point is still an open issue, J. Hepatol., 2015, Vol. 63, pp. 1530–1531.
60. Kadailayil L., Benini R., Pallan L. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer, Ann. Oncol., 2013, Vol. 24, pp. 2565–2570.
61. Hucke F., Pinter M., Graziadei I. et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma, J. Hepatol., 2014, Vol. 61, pp. 1287–1296.
62. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J.L., Perrier H., Castellani P., Conroy G. Hepatocellular carcinoma, NIACE score: an aid to the decision-making process before the first transarterial chemoembolization, J. Gastroenterol. Hepatol., 2015, Vol. 30, pp. 339–340.
63. Adhoute X., Penaranda G., Castellani P., Perrier H., Bourliere M. Recommendations for the use of chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Usefulness of scoring system? World J. Hepatol., 2015, Vol. 7, pp. 521–531.
64. Sieghart W., Hucke F., Pinter M. et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma, Hepatology, 2013, Vol. 57, pp. 2261–2273.
65. Adhoute X., Penaranda G., Naude S. et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process, J. Hepatol., 2015, Vol. 62, pp. 855–862.
66. Georgiades C., Geschwind J.F., Harrison N. et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? Radiology, 2012, Vol. 265, pp. 115–123.
67. Adhoute X., Penaranda G., Castellani P. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by chemoembolization. What prognostic score use: ART, HAP, ABCR? A comparative French multicenter study, J. Gastroenterol. Hepatol., 2014, Vol. 29, pp. 178–179.
68. Yang H., Bae S.H., Lee S. et al. Korean validation and comparison of prognostic scores for transarterial chemoembolization: ART, ABCR, HAP, Hepatology, 2015, Vol. 62, p. 437A.
69. Liu P.H., Hsu C.Y., Lee Y.H. et al. When to Perform Surgical Resection or Radiofrequency Ablation for Early Hepatocellular Carcinoma? A Nomogram-guided Treatment Strategy, Medicine (Baltimore), 2015, Vol. 94, p. 1808.
70. Adhoute X., Penaranda G., Raoul et al. Hepatocellular carcinoma, NIACE score: A simple tool to better distinguish patients at risk of relapse after surgery, J. Gastroenterol. Hepatol., 2015, Vol. 30, p. 341.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-76-82

Метформин в лечении рака молочной железы

**М. А. Осипов, Т. Ю. Семиглазова, П. В. Криворотко, В. В. Клименко, В. А. Косторов, В. В. Семиглазов, Е. В. Цырлина,
И. Г. Попович, В. Н. Анисимов, В. Ф. Семиглазов, Л. М. Берштейн**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: osipovmix@mail.ru

Резюме: В обзоре освещены клинические исследования, посвященные эффективности метформина при раке молочной железы (РМЖ). Согласно результатам ряда работ когортного и «случай-контроль» типа, применение метформина на фоне комплексного лечения больных РМЖ приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В скором времени ожидаются первые публикации рандомизированных клинических исследований метформина на фоне неоадьювантного и адьювантного лечения больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, метформин, химиотерапия, гормонотерапия, клинические исследования

Введение

Изучение противоопухолевых свойств бигуанидов – препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета II типа, началось еще в 1970-х годах [1, 2]. Основоположником этого направления по праву считается профессор, доктор медицинских наук Владимир Михайлович Дильман (1925–1994) – известный отечественный геронтолог и онкоэндокринолог, автор положения о существовании метаболической иммунодепрессии. Под руководством Владимира Михайловича в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова был проведен ряд экспериментальных исследований по изучению антиканцерогенных свойств буформина и фенформина. Результаты исследований показали, что бигуаниды тормозят как химически индуцированный, так и спонтанный канцерогенез, в том числе и рака молочной железы (РМЖ), у крыс [3–13]. В последние годы растет интерес к одному из препаратов этой группы, а именно метформину.

К началу 2017 года разными авторами по всему миру проведено весомое количество экспериментальных исследований *in vitro/in vivo*, где демонстрируются противоопухолевые свойства метформина (МТФ), который способен тормозить рост клеточных линий и ксенографтов всех биологических подтипов РМЖ (MCF-7 – люминальный А, BT-474 – люминальный В, SK-BR-3 – HER2 + и MDA-MB-231 – трижды негативный, опухоль Эрлиха) [14–19]. Продемонстрирован синергизм МТФ при совместном применении с некоторыми цитостатиками у безтимусных мышей с перевитыми ксенографтами РМЖ [20–22]. МТФ может усиливать действие противоопухолевых агентов, часть из которых рутинно применяется в лечении РМЖ: потенцировать эффект тамоксифена, влияя на экспрессию генов – мишени с-Myc, циклина D1, рецепторов к прогестерону и pS2, а также подавлять активность тирозинкиназ HER2 и HER3 [23], снижать кардиотоксичность доксорубицина [24], проявлять синергизм совместно с эпиребицином, 5-фторурацилом и цикло-

фосфамидом [25]. Найдены далеко не все механизмы противоопухолевого действия МТФ. Тем не менее доказано, что центральным звеном является его способность активировать циклическую аденоzin-монофосфатзависимую протеинкиназу (АМФК) [26–27], одного из главных ферментов регуляторов энергообеспечения и деления клеток. Это приводит к ингибированию активности M-TOR – центрального регулятора синтеза белка и клеточного роста [28]. В связи с ингибированием M-TOR происходит снижение активности циклинзависимых киназ, bcl-2 и других белков и ферментов, вовлеченных в процесс деления опухолевых клеток [29]. МТФ также может снижать повышенный уровень глюкозы, повышенное потребление глюкозы опухолевыми клетками и ослаблять известный эффект Варбурга [2, 30, 31], уменьшая уровень инсулина [32]. МТФ способен подавлять активность ароматазы и уменьшать гиперэкспрессию онкопротеина HER2 [33, 34].

Опубликованные результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о снижении заболеваемости злокачественными опухолями и смертности в целом у пациентов, которым был назначен МТФ [35, 36]. В отношении снижения заболеваемости РМЖ также есть результаты нескольких работ. Так, в исследовании датских ученых выявлено снижение риска заболеваемости РМЖ у пациенток на МТФ на 20% по сравнению с теми, кто не получал препарат [37], в другом исследовании отмечено снижение заболеваемости РМЖ на 17% [38, 39].

С опорой на результаты эпидемиологических исследований было инициировано изучение влияния МТФ на отдаленные результаты лечения РМЖ, оценивалась общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ). В нескольких исследованиях не было отмечено преимуществ в ОВ и БРВ при использовании МТФ после радикального лечения больных РМЖ [40–43]. Однако есть данные и о положительном влиянии препарата на показатели ОВ и БРВ. Продемонстрировано увеличение ОВ ($p=0,041$) и более низкая смертность по причине прогрессирования ($p=0,023$) у больных HER2-позитивным РМЖ и СД,

Таблица 1. Влияние метформина на отдаленные результаты лечения РМЖ

Автор	Общее число пациентов / число пациентов с СД, получавших метформин / число пациентов с СД, не получавших метформин	Биологический подтип	Медиана наблюдения	Влияние метформина на ОВ и БРВ
Bayraktar, 2012	1318/63/67	трижды негативный	62	Не влияет на ОВ ($p=0,17$) и БРВ ($p=0,31$)
X. He, 2012	1829/88/66	HER2 положительный	47,6	Увеличение ОВ ($p=0,041$) по сравнению с пациентами с СД без метформина
Lega, 2013	1094/1267/-	все подтипы	54	Не влияет на ОВ и БРВ
Peeters, 2013	508/550/-	все подтипы		Не влияет на ОВ и БРВ
Oppong, 2014	141/76/-	все подтипы	87	Не влияет на ОВ ($p=0,61$) и БРВ ($p=0,462$)
Kim, 2015	6581/202/184	все подтипы	100,3	Увеличивает ОВ при всех биологических подтипах по сравнению с пациентами с СД без метформина ($p=0,0024$), увеличивает БРВ при ER + PR+ HER2+ опухолях ($p=0,001$)

принимавших МТФ, по сравнению с не принимавшими ($p=0,041$) [44]. В другой работе показано, что среди пациенток, радикально пролеченных по поводу РМЖ с СД и получавших метформин, была более высокая ОВ по сравнению с теми, кто не получал МТФ ($p=0,024$). При подгрупповом анализе выяснилось, что больные трижды позитивным РМЖ (опухоли, которые одновременно экспрессировали рецепторы к эстрогенам, прогестерону и HER2), получавшие МТФ, имели статистически значимо большую безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами с СД, не получавшими МТФ ($p=0,001$), тогда как при других биологических подтипах различий между группами получено не было [45]. Результаты исследований по влиянию МТФ на отдаленные результаты лечения представлены в табл. 1.

Оценка степени достижения полного патоморфологического ответа (pCR, что означает ypT0/is ypN0) за короткий срок позволяет определить эффективность новых лекарственных препаратов и их схем [46]. Наиболее значимая корреляционная связь наблюдалась между pCR и показателями общей и безрецидивной выживаемости при агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, люминальном В (HER2-негативном III степени злокачественности) и HER2-позитивном подтипе, особенно при добавлении анти-HER2 препарата – трастузумаба. В одном из исследований ретроспективно оценивался pCR у пациенток, получавших неоадъювантную химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов по поводу местно-распространенного РМЖ. Было выявлено увеличение частоты pCR у пациенток с СД ($n=68$), принимавших МТФ ($p=0,007$) по сравнению с группой пациенток с СД, не принимавших препарат ($n=87$) [47]. В более поздней работе также ретроспективно оценивался pCR у пациенток с СД, принимавших МТФ в дозе 500 мг ($n=14$) и не принимавших его ($n=39$). У 64,3% пациенток 1-й группы был достигнут pCR, в то время как во 2-й группе – только у 23,1% ($p=0,008$) [48].

С целью изучения непосредственной противоопухолевой эффективности МТФ было проведено 4 проспек-

тивных исследования. Бигуанид назначался женщинам с впервые выявленным операбельным РМЖ, не страдающим СД, с момента биопсии и до операции, при этом противоопухолевого лечения пациентки в этот период не получали. Так, в первом из них пациенткам ($n=39$) МТФ назначался в дозе 500 мг в день с момента биопсии и до операции. Медиана приема препарата составила 18 дней (13–40). Было отмечено снижение Ki67 с 36% до 33,5%. Следует отметить короткий период приема препарата, низкую ежедневную дозу, небольшое количество включенных пациенток и отсутствие группы контроля [49]. Во втором, уже рандомизированном, исследовании наблюдали 200 пациенток с впервые выявленным операбельным РМЖ. Больные рандомизировались на 2 равные группы. Первая группа (люминальный А – 23, Люминальный В – 62, HER2 позитивный – 7 и трижды негативный – 8) получали МТФ 850 мг 2 раза в сутки, другая половина – плацебо (люминальный А – 29, Люминальный В – 59, HER2 позитивный – 2 и трижды негативный – 10). Время приема составляло 4 недели с момента биопсии опухоли до оперативного лечения. Эффект МТФ на снижение Ki 67 был больше на 4% по сравнению с плацебо, однако это не является статистически значимым [50]. В третьем исследовании было показано уже статистически значимое снижение уровня Ki 67 в группе пациенток, получавших МТФ ($n=17$) предоперационно ($p=0,041$), по сравнению с пациентками, которые не получали препарат [51]. В четвертом, недавно опубликованном, материале тех же авторов со схожим дизайном было также доложено о статистически значимом снижении Ki 67 ($p=0,044$) в группе пациенток с МТФ, который назначался в дозе 500 мг сутки 1-ю неделю, далее 1000 мг в сутки [52].

В настоящее время в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова осуществляется набор пациенток в два рандомизированных проспективных исследования, где оценивается эффективность неоадъювантной химиотерапии или гормонотерапии у больных с местно-распространенным РМЖ.

Таблица 2. Исследования по изучению противоопухолевой эффективности метформина в комбинации со стандартной терапией РМЖ, зарегистрированные в cancer-clinical-trials.com на начало 2017 года

Стадия	Лечение	Фаза исследования	Ссылка
I-II	AC +/- метформин	II	NCT02472353
	Аторвастатин + метформин	I	NCT01980823
II-III	TAC +/- метформин	II	NCT01929811
	Летrozол +/- метформин	II	NCT01589367
III	Химиотерапия AC +/- метформин	III	NCT02506777
	Химиотерапия липосомальный доксорубицин + трастузумаб + метформин	II	NCT02488564
IV	Торемифен +/- метформин	III	NCT02506790
	AC +/- метформин	II	NCT01885013
	Химиотерапия любая +/- метформин	II	NCT01310231
	Лапатинib +/- ГТ +/- метформин	II	NCT01477060
	Экземестан + эверолимус + метформин	II	NCT01627067
	Эрлотиниб + метформин	I	NCT01650506
	Паклитаксел +/- метформин	II	NCT02360059

Целью первого исследования является проверка гипотезы о влиянии МТФ на эффективность неоадъювантной химиотерапии у пациенток с РМЖ. Основная задача исследования – сравнение частоты объективных клинических ответов и патоморфологических ответов (pCR) при применении метформина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению со стандартной химиотерапией (без МТФ) у больных РМЖ. Химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны, назначается в стандартных дозах, метформин – в дозе 850 мг 2 раза в сутки. Включено 47 пациенток. Предварительные результаты ожидаются в 2017 году [53].

Целью второго исследования является проверка гипотезы о влиянии МТФ на эффективность неоадъювантной гормонотерапии у пациенток с РМЖ. Основные задачи исследования – сравнение частоты объективных клинических ответов на лечение метформином в сочетании с терапией антиэстрогенами (торемифен) и одной гормонотерапией (без МТФ) у больных РМЖ и сравнение уровня Ki67 до и после лечения в группах. Включаются пациентки с местно-распространенным РМЖ (37 пациенток). После рандомизации назначается терапия на 4 месяца. Торемифен пациенткам принимают в дозе 120 мг в сутки, МТФ – в дозе 850 мг 2 раза в сутки. Получены первые промежуточные результаты. В группе неоадъювантной гормонотерапии в комбинации с МТФ (n=8) выявлено

статистически значимое снижение Ki 67 ($p=0,023$) в отличие от группы контроля ($n=10$, $p=0,279$) [54].

Продолжается набор пациентов для участия в протоколах, где оценивается добавление метформина к стандартной терапии РМЖ. Изучается эффективность препарата (cancer-clinical-trials.com) как совместно с неоадъювантной химиотерапией и гормонотерапией, так и с паллиативной химиотерапией (табл. 2). На начало 2017 года отсутствуют публикации с результатами о влиянии метформина на эффективность предоперационного лечения РМЖ – привлекательной модели изучения эффективности лекарственных средств, где за короткий срок по частоте достижения полного патоморфологического ответа (pCR) можно судить об эффективности цитостатика или по степени снижения маркера пролиферации Ki67 – об эффективности гормонотерапии.

Заключение

Накопленный к сегодняшнему дню материал, базирующийся на выводах из результатов доклинических исследований, позволяет получить достаточно полное представление о механизмах действия метформина и спектре его противоопухолевой активности *in vitro/in vivo* в отношении всех биологических подтипов РМЖ. Что касается клинических исследований с применением ретроспективного анализа данных, то они не обладают должной степенью доказательности. В связи с вышеизложенным можно предположить, что к началу 2017 года мы имеем несомненный дефицит данных относительно вопроса о целесообразности применения метформина как дополнительного компонента в лечении РМЖ. Очевидно, что требуется проведение рандомизированных клинических испытаний (которые пока единичны), а тщательный анализ их результатов позволит судить о клинической эффективности препарата при совместном его применении со стандартной терапией РМЖ.

Информация об авторах

Михаил А. Осипов, лаборант-исследователь отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации,
e-mail: osipovmixail@mail.ru

Татьяна Ю. Семиглазова, д.м.н., заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации,
e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Петр В. Криворотко, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочных желез, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Вероника В. Клименко, к.м.н., врач-онколог, e-mail: veronika30081987@mail.ru

Владимир А. Косторов, аспирант отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, e-mail: kostorov@yandex.ru

Владислав В. Семиглазов, д.м.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: ssemiglazova@mail.ru

Евгения В. Цырлина, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии, e-mail: evg.tsyrina@gmail.com

Ирина Г. Попович, д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, e-mails: irina_popovich@inbox.ru, veronika30081987@mail.ru

Владимир Н. Анисимов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом канцерогенеза и онкогеронтологии, e-mail: aging@mail.ru

Владимир Ф. Семиглазов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научного отдела опухолей репродуктивной системы, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Лев М. Берштейн, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии, e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-76-82

For citation: Osipov M.A., Semiglazova T.U., Krivorotko P.V., Klimenko V.V., Kostorov V.A., Semiglazov V.V. et al. Metformin in breast cancer treatment. Malignant Tumours 2017; 2: 76–82. (In Russ.)

Metformin in breast cancer treatment

**M. A. Osipov, T. U. Semiglazova, P. V. Krivorotko, V. V. Klimenko, V. A. Kostorov, V. V. Semiglazov, E. V. Tsyrina,
I. G. Popovich, V. N. Anisimov, V. F. Semiglazov, L. M. Bernstein**

N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia
For correspondence: ocipovmixail@mail.ru

Abstract: Clinical trials of metformin efficacy in breast cancer were reviewed in this article. According to some data from cohort and case-controlled studies, the use of metformin with combined therapy of breast cancer improves overall and disease-free survival. Initial data from randomized clinical trials of metformin in adjuvant and neoadjuvant therapy of breast cancer are expected in the nearest future.

Keywords: breast cancer, metformin, chemotherapy, hormonal therapy, clinical trials

Information about the authors

Mikhail A. Osipov, MD, assistant-researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, e-mail: ocipovmixail@mail.ru

Tatiana Y. Semiglazova, MD, PhD, DSc, leading researcher, Head of Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Petr V. Krivorotko, MD, PhD, DSc, Head of Department of Breast Tumors, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Veronika V. Klimenko, MD, PhD, medical oncologist, e-mail: veronika30081987@mail.ru

Vladimir A. Kostorov, MD, postgraduate, e-mail: kostorov@yandex.ru

Vladislav V. Semiglazov, MD, PhD, DSc, leading researcher, e-mail: ssemiglazova@mail.ru

Evgenia V. Tsyrina, MD, PhD, leading researcher, Laboratory of Oncoendocrinology, e-mail: evg.tsyrina@gmail.com

Irina G. Popovich, D, PhD, DSc, leading researcher, Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, e-mails: irina_popovich@inbox.ru, veronika30081987@mail.ru

Vladimir N. Anisimov, MD, PhD, DSc, Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, e-mail: aging@mail.ru

Vladimir F. Semiglazov, MD, PhD, DSc, Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Scientific Department of tumors of reproductive system, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Lev M. Bernstein, MD, PhD, DSc, Professor, Principal Researcher Laboratory of Oncoendocrinology, e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Литература • References

1. Bernstein L. M. Antidiabetic biguanide metformin and cancer incidence, *Diabetes mellitus*, 2010, Vol. 3, pp. 45–48.
2. Bernstein L. M., Vasilyev D. A., Iyevleva A. G. et al. Potential and real ‘antineoplastic’ and metabolic effect of metformin in diabetic and nondiabetic postmenopausal females, *Future Oncol.*, 2015, Vol. 11, No. 5, pp. 759–70.
3. Dilman V. M., Sofronov V. N., Anisimov V. N. et al. elimination of phenformin immunosuppression caused by 1,2 – dimethylhydrazine in rats, *Probl. in Onc.*, 1977, Vol. 23, No. 8, pp. 50–54.
4. Dilman V. M., Anisimov V. N., Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice, *Gerontology*, 1980, Vol. 26, pp. 241–246.
5. Dilman V. M., Bernstein L. M., Yevtushenko T. P. et al. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation in cancer patients, *Arch. Geschwulstforsch.*, 1988, Vol. 58, pp. 175–183.
6. Dilman V. M., Bernstein L. M., Zabzhinski M. A. et al. Inhibition of DMBA-induced carcinogenesis by phenformin in the mammary gland of rats, *Arch. Geschwulstforsch.*, 1978, Vol. 48, pp. 1–8.
7. Anisimov V. N. Influence of Buformin and diphenin on life span, estrous function and frequency of spontaneous tumors in female rats, *Probl. in Onc.*, 1980, Vol. 26, No. 6.
8. Anisimov V. N., Alexandrov V. A., Belous N. M., Vasileva I. A. Buformin inhibit transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea in rrats, *Bull. of Exp. Biol. and Med.*, 1980, Vol 89, No. 7, pp. 88–90.
9. Anisimov V. N., Belous N. M., Vasileva I. A., Dilman V. M. Phenformin inhibits of mammary tumor development induced by of N – nitrosomethylurea in rats, *Exp. Onc.*, 1980, Vol. 2, No. 3, pp. 40–43.
10. Alexandrov V., Anisimov V., Belous N. et al. The inhibition of the transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats, *Carcinogenesis*, 1980, Vol. 1, pp. 975–978.
11. Anisimov V. N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reappraisal of experimental data, *Ann. Transl. Med.*, 2014, Vol. 2, No. 6, p. 60. doi: 10.3978/j. issn. 2305-5839.2014.06.02.
12. Anisimov V. N. Metfomin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short? *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, No. 37, pp. 39398–39407. doi: 10.18632/oncotarget. 6347.
13. Chan A. T. Metformin for cancer prevention: a reason for optimism, *Lancet Oncol.*, 2016, Vol. 17, No. 4., pp. 407–409. doi: 10.1016/S1470–2045 (16) 00006-1.
14. Bolin L., Zeying F., Susan M. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells, *Cell Cycle*, 2009, Vol. 8, pp. 2031–2040.
15. Cheong J. Dual inhibition of tumor energy pathway by 2-deoxyglucose and metformin. Is effective against a broad spectrum of preclinical cancer models, *Mol. Cancer Therap.*, 2011, Vol. 10, No. 12, pp. 2350–2362.
16. Phoenix K., Vumbaca F., Claffey K. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008, Vol. 113, pp. 101–111.
17. Iliopoulos D., Hirsch H. A., Struhal K. Metformin decreases the doses of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 3196–3201.
18. Hirsch H., Iliopoulos D., Struhal K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2013, Vol. 110, pp. 972–977.
19. Osipov M. A., Semiglavova T. U., Popovich I. G. Efficacy of paclitaxel, metformin, melatonin and their combinations in on the growth of transplantable HER-2 positive breast tumor in female FVB/N mice, *J. Malignant Tumors*, 2016, Vol. 4(s), p. 324.
20. Wang Y., Wei J., Li L. et al. Combined use of metformin and everolimus is synergistic in the treatment of breast cancer cells, *Oncol. Res.*, 2015, Vol. 22, No. 4, pp. 193–201.
21. Zhuang Y., Miskimins W. Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27kip1 or p21cip1, *J. Mol. Signal.*, 2008, Vol. 3, pp. 18.
22. Lau Y., Du X., Rayannavar V. Metformin and erlotinib synergize to inhibit basal breast cancer, *Oncotarget*, 2014, Vol. 5, No. 21, pp. 10503–17.
23. Bernstein L., Yue W., Wang J., Santen R. Isolated and combined action of tamoxifen and metformin in wild-type, tamoxifen-resistant, and estrogen-deprived MCF-7 cells, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, Vol. 128, No. 1, pp. 109–17.
24. Ashour A., Sayed-Ahmed M., Abd-Allah A. et al. Metformin rescues the myocardium from doxorubicin-induced energy starvation and mitochondrial damage in rats, *Oxid. Med. Cel. Longev.*, 2012, Vol. 17:34195.

25. Soo J., Ng C., Tan S. et al. Metformin synergizes 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) combination therapy through impairing intracellular ATP production and DNA repair in breast cancer stem cells, *Apoptosis*, 2015, Vol. 20, No. 10, pp. 1373–87.
26. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action, *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, No 8, pp. 1167–1174.
27. Xianbin C., Xi H., Xiaojun T. et al. Metformin Induced AMPK Activation, G0/G1 Phase Cell Cycle Arrest and the Inhibition of Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinomas In Vitro and In Vivo, *PLoS One*, 2015, Vol. 10, No. 7: e0133349.
28. Shackelford D., Shaw R. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression, *Nat. Rev. Cancer*, 2009, Vol. 9, No. 8, pp. 563–575.
29. Mei P., Kwame O., Darko T. et al. Combination of Metformin with Chemotherapeutic Drugs via Different Molecular Mechanisms, *Cancer Treatment Reviews*, 2017. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.005.
30. Jia Y., Ma Z., Liu X. et al. Metformin prevents DMH-induced colorectal cancer in diabetic rats by reversing the warburg effect of breast cancer cells, *Oncol. Res.*, 2015, Vol. 22, No. 4, pp. 193–201.
31. Pierotti M. A., Berrino F., Gariboldi M. et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: Metformin, an old drug with multi-faceted effects, *Oncogene*, 2013, Vol. 32, No. 12, pp. 1475–1487.
32. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda, *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2010, Vol. 3, No. 9, pp. 1060–1065.
33. Brown K., Hunger N., Docanto M. Simpson E. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010, Vol. 123, pp. 591–596.
34. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraros C. Menendez J. A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells, *Cell Cycle*, 2009, Vol. 8, pp. 88–96.
35. Evans J. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients, *BMJ*, 2005, Vol. 330, pp. 1304–5.
36. Landman G., Kleefstra N., van Hateren G. Metformin associated with lower cancer mortality in type-2 diabetes: ZODIAC – 16, *Diabetes care*, 2010, Vol. 33, No. 2, pp. 322–326.
37. Bosco J., Antonsen S., Sørensen H. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2011, Vol. 20, No. 1, pp. 101–11.
38. Libby G., Donnelly L., Donnan P. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2009, Vol. 32, pp. 1620–1625.
39. Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S. et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer, *Diabetes Care*, 2010, Vol. 33, pp. 1304–8.
40. Lega I., Austin P., Gruneir A. et al. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: a population-based study, *Diabetes Care*, 2013, Vol. 36, pp. 3018–3026.
41. Oppong B., Pharmer L., Oskar S. et al. The effect of metformin on breast cancer outcomes in patients with type 2 diabetes, *Cancer Med.*, 2014, Vol. 3, pp. 1025–1034.
42. Bayraktar S., Hernandez-Aya L., Lei X. et al. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer, *Cancer*, 2012, Vol. 118, pp. 1202–1211.
43. Peeters P., Bazelier M., Vestergaard P. et al. Use of metformin and survival of diabetic women with breast cancer, *Curr. Drug Saf.*, 2013, Vol. 8, pp. 357–63.
44. He X., Esteva F., Ensor J. et al. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer, *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, pp. 1771–80.
45. Kim H., Kwon H., Lee J. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes, *Breast Cancer Res.*, 2015, Vol. 17, p. 64.
46. Семиглазова Т. Ю., Клименко В. В., Филатова Л. В. и др. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы // Вопр. онкологии. 2013. Т. 59. № 3. С. 363–368.
[Semiglazova T. J., Klimenko V. V., Filatova L. V. i dr. Markery effektivnosti predoperatsionnoy taksansoderzhashchey khimioterapii mestnorasprostranennogo raka molochnoy zhelezы, Vopr. onkologii, 2013, Vol. 59, No. 3, pp. 363–368. (In Russ.)].
47. Sao J., Shana L., Sharon H. Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer, *J. Clin. Onc.*, 2009, Vol. 27, pp. 3297–3302.

48. Van Der Laat A. Neoadjuvant metformin along with systemic therapy increase pathological complete responses in breast cancer: Results of a cross-sectional study, Hospital Mexico, Costa Rica, *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, e12519.
49. Niraula S., Dowling R., Ennis M. et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, Vol. 135, No. 3, pp. 821–30.
50. Bonanni B., Puntoni M., Cazzaniga M. et al. Dual Effect of Metformin on Breast Cancer Proliferation in a Randomized Presurgical Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 21, pp. 2593–600.
51. Hadad S., Iwamoto T., Jordan L. et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, Vol. 128, No. 3, pp. 783–94.
52. Hadad S., Coates P., Jordan L. et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: biomarker analysis in a pre-operative window of opportunity randomized trial, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2015, Vol. 150, No. 1, pp. 149–55.
53. Neoadjuvant FDC With Melatonin or Metformin for Locally Advanced Breast Cancer, ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02506777.
54. Neoadjuvant Toremifene With Melatonin or Metformin in Locally Advanced Breast Cancer, ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02506790.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-83-89

Применение метформина – целевая метаболическая терапия в онкологии

О.П. Шатова, Д.С. Каплун, И.И. Зинкович

«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ДонНМУ), Донецк, Украина
Для корреспонденции: shatova.op@gmail.com

Резюме: Общеизвестно широкое применение метформина для лечения сахарного диабета II типа. Однако в многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано, что больные, принимавшие метформин, реже болели раком различной локализации и имели лучший прогноз по выживаемости. Многие исследователи считают метформин таргетным метаболическим препаратом, который имеет множество целей: действует на митохондрии, влияет на внутриклеточный сигналинг, блокирует каналы, тормозит образование эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста, снижает уровень витаминов, вовлеченных в синтез нуклеотидов и аминокислот и пр. Также установлено, что метформин относится к группе «метаболических» препаратов, то есть действует на раковые стволовые клетки, блокируя их деление. Нами проведено обзорное исследование, которое освещает важнейшие механизмы и области применения метформина. Изучение применения данного препарата в онкологии позволит понять патогенетические мишени метаболической терапии и профилактики онкопатологий.

Ключевые слова: метформин, рак, метилирование, фосфолипиды, раковые стволовые клетки, МАР-киназа, гликолиз, витамин В₁₂

Введение

В недавних исследованиях было показано, что препараты, которые можно использовать для модификации метаболизма опухолей, имеют различные показания к назначению и раньше не имели применения в онкологии. Таким примером может быть использование в онкологии самого распространенного противодиабетического препарата – метформина (диметилбигуанида) [1].

Так, установлено, что метформин сокращает число случаев заболевания раком молочной железы и раком предстательной железы и улучшает выживаемость онкобольных [2]. При проведении метеанализа авторы показали, что метформин снижает риск развития рака легких [3]. Интересно, что метформин превентирует развитие не только рака кишечника, но и уменьшает развитие доброкачественных новообразований толстой кишки [2]. Авторы показали, что метформин уменьшает пролиферацию опухоли в эндометрии [4]. Также описано, что применение метформина снижает заболеваемость раком поджелудочной железы [5]. Примечательно, что авторы указывают на прямую противоопухолевую активность метформина [6], мишенью для которого являются внутриклеточные хлорные каналы в клетках глиобластомы.

Интересно, что бигуаниды оказывают ингибирующее влияние на некоторые ангиогенные белки и, таким образом, являются антиангиогенными препаратами [7]. Так, недавно было доказано, что метформин снижает уровень экспрессии как эндотелиального фактора роста сосудов, так и тромбоцитарного фактора роста, которые являются ключевыми участниками ангиогенеза [8, 9].

Актуальность

Актуальность применения метформина в метаболической комплексной терапии онкобольных не вызывает сомнения: только за 2015–2017 гг. на интернет-ресурсе PubMed было более 1100 соответствующих публикаций (ключ поиска – «метформин и рак»).

Как известно, одной из самых распространенных патологий в мире является сахарный диабет (СД). Больных СД во всем мире около 347 млн человек, из них 90% страдают СД 2 типа [10]. Самым назначаемым препаратом для данной группы больных является метформин [11]. Кроме этого, установлено, что ожирение, которое сопровождается повышением секреции адипонектина, активацией AKT/mTOR-пути, гиперинсулинемией и гиперэстрогенемией, является неблагоприятным фактором в развитии рака [12, 13].

В настоящее время выделилась группа лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на метаболизм раковых стволовых клеток (РСК) – metabostemness. Это противогрибковый препарат (рапамицин), антибиотик (рессвератрол) и бигуанид (метформин). Данная группа препаратов может перепрограммировать клеточный метаболизм, предотвращая развитие и функцию РСК в опухолевых тканях, а этот эффект, соответственно, приводит к снижению заболеваемости раком и увеличивает продолжительность жизни [14]. Так, скорость энергетического обмена является главной мишенью в управлении поведения РСК, а от их количества и метаболизма зависит опухолевая инициация, прогрессия и рецидивирование.

Гипогликемический эффект метформина

Метформин был применен в практике еще в 50-х годах, в то время препарат носил название «глюкофаг – пожиратель глюкозы». В настоящее время метформин – один из самых назначаемых препаратов. Показаниями для назначения являются: сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, ожирение и метаболический синдром [15].

Для реализации гипогликемического действия метформин оказывает следующие эффекты [16]:

- 1) ингибирует транскрипцию ключевых генов глюконеогенеза в печени;
- 2) увеличивает захват глюкозы скелетными мышцами;
- 3) снижает уровень циркулирующей глюкозы и усиливает чувствительность к инсулину;
- 4) снижает гиперинсулинемию, связанную с инсулиновой резистентностью;
- 5) увеличивает тирозинкиназную активность инсулинового рецептора и активность ГЛЮТ-4;
- 6) активирует АМФ-зависимую протеинкиназу (АМФ-ПК);
- 7) снижает всасывание глюкозы из кишечника;
- 8) снижает липолиз в адипоцитах [17].

Однако в последнее время в научных публикациях появляется все больше информации о новых мишениях метформина. Некоторые из них проанализированы в данном обзоре.

Влияние на раковые стволовые клетки

Метформин участвует в перепрограммировании метаболизма в РСК [18], в связи с чем представляет интерес отличие метаболизма стволовых клеток от РСК.

Нами проанализированы уникальные отличия РСК:

1. Клетки подвергаются асимметричному делению на идентичную РСК и прогениторную клетку, которая способна к дифференцировке и размножению.
2. Мультилинейная дифференцировка, при которой образуются гетерогенные популяции раковых клеток, составляющих опухоль, что обуславливает иерархию клеток в неоплазии.
3. Туморогенность – только РСК способны инициировать малигнизацию, поэтому их называют «клетки-инициации опухолевого роста», с тем чтобы подчеркнуть их онкогенный потенциал.

Следует отметить еще одну важную черту – РСК являются гораздо более химио- и радиорезистентными, чем дифференцированные клетки, которые образуют опухолевую массу, и, таким образом, они ответственны за лекарственную устойчивость и рецидив опухоли [19, 20].

Авторами установлено, что метформин ингибирует клеточную трансформацию и селективно действует на РСК молочной железы [11].

Метформин выраженно ингибирует морфологическую трансформацию, инвазивный рост, формирование колоний в агаре и образование маммосфер MCF-10A клеточной линии. Метформин предпочтительно действует на РСК (CD 44 высокая/CD 24 низкая) внутри популяции трансформированных MCF-10A и MCF-7 клеток. Таким образом, данный препарат обладает селективностью в отличие от доксорубицина, который не оказывает цитостатического эффекта на РСК. После 15-дневного (3 курса по 5 дней) применения комбинации доксорубицина и метформина опухоль была элиминирована, тогда как монотерапия доксорубицином уменьшала опухоль вдвое, а монотерапия метформином не имела значительного эффекта. Авторы приходят к выводу, что метформин и доксорубицин являются функциональными синергистами [21].

Теория РСК требует новых подходов к терапии и разработке способов доставки лекарственных веществ. Так, авторы предлагают коинкапсулировать в липосомах метформин и эпиродицин [22]. В последние два года появилось множество публикаций, в которых обсуждаются способы доставки метформина [17, 19].

Исследователи обсуждают потенциальную роль метформина в модуляции опухоль-ассоциированных или РСК-ассоциированных микроРНК и в развитии, а также прогрессии рака молочной железы и рака поджелудочной железы [23].

Роль метформина в метилировании

Представляет интерес противоопухолевый эффект при приеме бигуанида метформина. Интересно, что в отличие от других препаратов этой группы сахароснижающих лекарственных средств именно метформин предотвращает развитие опухолей различной локализации. Примечательно, что данный препарат содержит метильные группы, в отличие от фенформина и буформина, и может участвовать в реакциях метилирования.

Так, известно, что важным механизмом в эпигенетической регуляции является метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и модификация гистоновых белков, а дисрегуляция экспрессии генов является патогенетическим звеном онкогенеза. Авторами показано, что в раковых клетках под воздействием метформина снижается уровень гистонметилтрансферазы [1], данный эффект сказывается на подвижности опухолевых клеток. Другими авторами было высказано предположение, что метформин нарушает метилирование ДНК, модулируя активность S-аденозгомоцистеин гидролазы. Таким образом, в раковых клетках под воздействием метформина оказываются гиперметилированы гены, которые активно вовлечены в метаболизм опухолей [24]. Метилированные зоны ДНК взаимодействуют

с метилцитозин-связывающими белками, что обеспечивает связывание с деацетилазой гистонов, тогда как ацетилирование гистонов – это пусковой этап в транскрипции любых генов.

Ключевым пусковым моментом опухолевого роста является гипометилирование. Напоминаем, что метформин – это метилирующий агент, а из эпидемиологических исследований [25] установлено, что при старении происходят широкомасштабные изменения профилей метилирования. Обычно наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований наблюдается в ДНК, выделенной из эмбрионов или новорождённых животных, и это количество постепенно уменьшается с возрастом. Метформин называют антивозрастным и противоопухолевым препаратом, связывая его роль с метилированием и формированием гетерохроматина [26].

Влияние на уровень различных мембранных компонентов

Реакции метилирования играют ключевую роль в синтезе фосфолипидов, в том числе фосфотидилхолина, что определяет текучесть клеточных мембран. Текучесть зависит от соотношения фосфотидилхолина и холестерина. Авторами показано, что применение метформина приводит к статистически значимому снижению уровня общего холестерина [27]. Другими авторами детально изучается метabolизм фосфолипидов под влиянием метформина [28]. Так, на клеточной линии рака молочной железы показано снижение фосфотидилхолина под влиянием метформина.

Фосфолипиды играют активную роль в метаболических процессах – они активируют связанные с мембраной ферменты: аденилатциклазу, фосфатидилэтаноламиновую метилтрансферазу и цитохромоксидазу.

В литературе встречаются единичные данные о влиянии метформина на фосфолипиды мембран [28, 29]. Однако четко установлено влияние метформина на текучесть мембран, на уровень серина, фолата и кобаламина, на концентрацию метилмалоновой кислоты, S-аденозилметионина (SAM), S-аденозилгомоцистеина (SAH). Исходя из этих данных, мы предполагаем, что снижение концентрации серина и витамина B₁₂ может быть связано с синтезом фосфатидилхолинов. Регенерация метионина происходит при участии заменимых аминокислот: серина и глицина. Аминокислота серин является первичным донором одноуглеродных фрагментов. Установлено, что применение метформина снижает уровень серина в организме и приводит к усилиению противоопухолевого эффекта от бигуанидов [30]. Следует отметить, что для синтеза фосфолипидов необходим как серин, так и метионин.

Влияние метформина на витамин B₁₂

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании его авторы показали, что длительный прием метформина (4,3 года) увеличивает риск развития гиповитаминоза B₁₂ (в среднем отмечено снижение витамина B₁₂ на 19%), что, в свою очередь, приводит к росту концентрации гомоцистеина [31]. Возможно, противоопухолевый эффект связан со снижением витамина B₁₂ и B₉, а именно РСК страдают от недостатка этих двух витаминов, которые являются необходимыми для синтеза нуклеотидов и аминокислот.

Исследователи Уиттерского колледжа, изучающие рак, предлагают свою версию возможного механизма цитотоксического влияния метформина на злокачественные опухоли [25]. Согласно этой версии, во первых, назначение метформина приводит к дефициту и фолатов, и витамина B₁₂ (в сыворотке крови меньше 150 пМ) у 30% больных СД. Во вторых, у больных раком возможен скрытый дефицит B₁₂ (в активной форме находится только 20% всего сывороточного витамина), т.к. химиотерапия приводит к снижению активной формы витамина B₁₂. В третьих, по данным других авторов, анестезия окисью азота также приводит к резкому дефициту B₁₂, что сопровождается цитотоксическим эффектом для опухолевых клеток. Авторы считают, что механизм лечебного действия метформина состоит в том, что он вызывает дефицит B₁₂ [32].

Влияние метформина на экспрессию генов

Установлено влияние метформина на MiR-26a. Известно, что MiR-26a индуцирует рост клеток, клеточный цикл и прогрессирование клеточного апоптоза с помощью прямого нацеливания Bcl-2, циклина D1 и PTEN в раковых клетках. Лечение метформином ингибирует пролиферацию опухолевых клеток путем увеличения экспрессии MiR-26a в клетках 786-O ($p < 0,05$), в результате снижается уровень белка Bcl-2 и циклина D1, а PTEN увеличивается в клетках [33].

Применение метформина приводит к снижению экспрессии HER2 [34].

Авторами показано, что метформин ингибирует экспрессию HIF-1-альфа, а также белка, который ассоциирован с полилекарственной резистентностью (multidrug resistance-associated protein 1 – MRP1) [35]. Метформин увеличивает miR-193 [32].

Метформин ингибирует эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ) – снижает мРНК и уровень белков: N-кадгерина ($p=0,013$), виментина ($p=0,002$), E-кадгерина ($p=0,0023$) и бета-катенина ($p=0,034$) [36]. Авторами показано повышение уровня микроРНК 30a, что, в свою очередь, связано со снижением пролиферации и ЭМТ.

Метформин как активатор MAP-киназы

Данное противодиабетическое средство подавляет клеточную пролиферацию, останавливает клеточный цикл в G1-фазе, ингибитирует митоген-активируемую протеинкиназу (MAP-киназа), серин-треонин протеинкиназу (Akt) и, соответственно, белок-мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR). В исследованиях 2011 года показано, что молекулярной целью метформина является именно mTOR [37].

При стимулировании АМФ-ПК специфическими активаторами (а метформин также является активатором этого фермента) происходит подавление опухолевого роста, но только у p53-негативных опухолевых клеток. Обработка метформином усиливает бета-окисление жирных кислот в p53-позитивных опухолях, но не в p53-негативных [20].

Известно, что многие эффекты метформина нельзя объяснить только антигипергликемическими свойствами (подавлением глюконеогенеза в печени и усилившем потребления глюкозы тканями). Многие терапевтические эффекты метформина объясняются его активирующим влиянием на АМФ-активируемую протеинкиназу, которая определяет энергетический статус клетки [4, 31]. Действуя на АМФ-ПК, метформин в то же время является ингибитором инициации трансляции [32]. АМФ-ПК – это центральный метаболический сенсор обмена глюкозы, холестерина и липидов [3].

Активность фермента АМФ-ПК регулирует важный с биохимической точки зрения белок LKB1 (серин/треонин протеинкиназа), известный как супрессор опухолевого роста. Утрата функции данного белка способствует формированию доброкачественных опухолей (гамартом) и некоторых типов рака легких и толстой кишки. Для большинства таких опухолей характерны высокие уровни нерегулируемой активности белка mTOR. Механизм LKB1/АМФ-киназа обеспечивает молекулярную взаимосвязь СД и рака. Таким образом, метформин активизирует АМФ-ПК [33] и воздействует на LKB1-зависимый канцерогенез.

Влияние метформина на энергетический обмен

В гипоксических условиях метформин в комбинации с цисплатином оказывает антитромиферативный эффект и приводит как к структурным, так и функциональным изменениям в митохондриях [25].

Авторы высказывают следующее предположение: противоопухолевая активность метформина связана с тем, что он ингибитирует окислительное фосфорилирование. Так, установлено, что метформин прямо ингибитирует первый дыхательный комплекс [38].

Описано, что метформин ингибитирует фермент гликолиза – гексокиназу-2, перенос электронов в дыхательной цепи и синтез АТФ [36]. В недавних исследованиях показано, что метформин реализует свой противоопухолевый

эффект через гликолиз и пентозо-фосфатный путь, снижая уровень НАДФН [39]. Скорее всего окажется, что метформин реализует свое противоопухолевое действие через эффект Варбурга/Кребтри.

Кроме всего, другие авторы показали, что метформин неконкурентно ингибитирует креатинкиназу [40]. Данный фермент также является ключевым регулятором внутриклеточного соотношения АТФ/АДФ.

Влияние метформина на иммунитет

Метформин снижает секрецию ИЛ-22 (таким образом, снижается STAT3 фосфорилирование) и гиперэкспрессию генов Bcl-2 и циклина D1 [41].

Авторы предполагают, что метформин обладает противоопухолевым эффектом, влияя именно на иммунную систему [30, 31, 35]. Возможно, это подтверждает высказанное нами предположение о том, что метформин косвенно, через лактат, влияет на концентрацию аденоцина и функциональную активность лимфоцитов [10]. Кроме этого, установлено, что метаболической основой иммунного ответа является стимуляция гликолиза [30, 31, 42]. Другие авторы предполагают, что метформин оказывает свое противоопухолевое действие не только через влияние на иммунную систему, но и через гормональный и метаболический уровень регуляции [30, 31]. В исследовании метформин стимулировал фактор некроза опухоли-α, ингибирировал ИЛ-8 и уменьшал развитие воспаления в толстой кишке [31, 43].

Авторы предлагают использовать метформин как препарат для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний. Метформин оказывает противовоспалительное действие: ингибирует Th17-клеточную дифференцировку и увеличивает уровень Т-регуляторных клеток [31].

Влияние метформина на внутриклеточные каналы

Установлено, что метформин подавляет ток хлора в зависимости от функциональной активности хлорного внутриклеточного канала 1 (CLIC1). Ионный канал CLIC1 преимущественно активен в течение G1-S-фазы клеточного цикла [6]. Хлорные каналы (CLIC) могут быть активированы внеклеточными лигандами, внутриклеточными ионами Ca, цАМФ, G-белками, механическим растяжением и потенциалом.

Опухолевые клетки, достоверно экспрессирующие органический катионный транспортер 1 (OKT 1) [36], имеют низкий противоопухолевый эффект от метформина. Метформин может увеличивать экспрессию гена OKT 1 (через данный канал метформин проникает в клетки), и это – новая мишень для противоопухолевых препаратов, которые будут синтезированы в скором будущем.

Информация об авторах

Ольга П. Шатова, к.м.н., заведующая кафедрой биологической химии, e-mail: shatova.op@gmail.com

Дарья С. Каплун, аспирант кафедры биологической химии, e-mail: kaplun.dascha@gmail.com

Игорь И. Зинкович, д.м.н., первый проректор, профессор кафедры биологической химии, e-mail: zii@dnmu.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-83-89

For citation: Shatova O.P., Kaplun D.S., Zinkovich I.I. Metformin as target metabolic drug in oncology. Malignant Tumours 2017; 2: 83–89. (In Russ.)

Metformin as target metabolic drug in oncology

O.P. Shatova, D.S. Kaplun, I.I. Zinkovich

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine
For correspondence: shatova.op@gmail.com

Abstract: It is well known that metformin is widely used for the treatment of type II diabetes mellitus. However, in numerous epidemiological studies it was shown that patients taking metformin were less likely to have cancer of different localization and had better survival prognosis. Many researchers consider metformin to be a targeted metabolic drug that has many goals: it acts on mitochondria, affects intracellular signaling, blocks channels, inhibits the formation of endothelial and platelet growth factors, reduces the level of vitamins involved in the synthesis of nucleotides and amino acids, etc. It has also been established that metformin belongs to the group of “metabostemness” drugs, that is, it acts on cancer stem cells, blocking their division. We conducted a survey study that highlights the most important mechanisms and fields of application of metformin. The study of the use of this drug in oncology will make it possible to understand the pathogenetic targets of metabolic therapy and the prevention of cancer.

Keywords: metformin, cancer, methylation, phospholipids, cancer stem cells, MAP-kinase, glycolysis, vitamin B₁₂

Information about the authors

Olga P. Shatova, MD, PhD, Head of the Biological Chemistry Department, e-mail: shatova.op@gmail.com

Darya S. Kaplun, Postgraduate at the Biological Chemistry Department, e-mail: kaplun.dascha@gmail.com

Igor I. Zinkovich, MD, PhD, DSc, Professor at the Biological Chemistry Department, e-mail: zii@gmail.com

Литература • References

1. Yu T., Wang C., Yang J., Guo Y., Wu Y., Li X. Metformin inhibits SUV39H1-mediated migration of prostate cancer cells, Oncogenesis, 2017, Vol. 6, No. 5, p. e324.
2. Cho Y.H., Ko B.M., Kim S.H., Myung Y.S., Choi J.H., Han J.P. et al. Does metformin affect the incidence of colonic polyps and adenomas in patients with type 2 diabetes mellitus? Intest. Res., 2014, Vol. 12, No. 2, pp. 139–145.
3. Hense H.W., Geier A.S. Re: “reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis”, Am. J. Epidemiol., 2014, Vol. 180, No. 11, pp. 1130–1131.
4. Schuler K.M., Rambally B.S., DiFurio M.J., Sampey B.P., Gehrig P.A., Makowski L. et al. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer, Cancer Med., 2015, Vol. 4, No. 2, pp. 161–173.
5. Gong J., Robbins L.A., Lugea A., Waldron R.T., Jeon C.Y., Pandol S.J. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy, Front. Physiol., 2014, Vol. 5, p. 426.
6. Gritt M., Wurth R., Angelini M., Barbieri F., Peretti M., Pizzi E. et al. Metformin repositioning as antitumoral agent: selective antiproliferative effects in human glioblastoma stem cells, via inhibition of CLIC1-mediated ion current, Oncotarget, 2014, Vol. 5, No. 22, pp. 11252–11268.

7. Daugan M., Dufay W. A., d'Hayer B., Boudy V. Metformin: An anti-diabetic drug to fight cancer, *Pharmacol. Res.*, 2016, Vol. 113 (Pt. A), pp. 675–685.
8. Falah R. R., Talib W. H., Shbailat S. J. Combination of metformin and curcumin targets breast cancer in mice by angiogenesis inhibition, immune system modulation and induction of p53 independent apoptosis, *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 235–252.
9. Abo-Elmatty D. M., Ahmed E. A., Tawfik M. K., Helmy S. A. Metformin enhancing the antitumor efficacy of carboplatin against Ehrlich solid carcinoma grown in diabetic mice: Effect on IGF-1 and tumoral expression of IGF-1 receptors, *Int. Immunopharmacol.*, 2017, Vol. 44, pp. 72–86.
10. Shatova O. P., Butenko E. V., Khomutov E. V., Kaplun D. S., Sedakov I. E., Zinkovich I. I. Metformin impact on purine metabolism in breast cancer, *Biomed. Khim.*, 2016, Vol. 62, No. 3, pp. 302–305.
11. Janzer A., German N. J., Gonzalez-Herrera K. N., Asara J. M., Haigis M. C., Struhl K. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2014, Vol. 111, No. 29, pp. 10574–10579.
12. Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G., Phan L., Zhang F., Chou P. C., Shin J. H. et al. Effects of obesity on transcriptomic changes and cancer hallmarks in estrogen receptor-positive breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2014, Vol. 106, No. 7.
13. Kolb R., Phan L., Borcherding N., Liu Y., Yuan F., Janowski A. M. et al. Obesity-associated NLRC4 inflammasome activation drives breast cancer progression, *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7: 13007.
14. Menendez J. A., Joven J. Energy metabolism and metabolic sensors in stem cells: the metabostem crossroads of aging and cancer, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2014, No. 824, pp. 117–140.
15. Kourelis T. V., Siegel R. D. Metformin and cancer: new applications for an old drug, *Med. Oncol.*, 2012, Vol. 29, No. 2, pp. 1314–1327.
16. Damjanovic A., Matic I. Z., Ethordic M., Ethurovic M. N., Nikolic S., Roki K. et al. Metformin effects on malignant cells and healthy PBMC; the influence of metformin on the phenotype of breast cancer cells, *Pathol. Oncol. Res.*, 2015, Vol. 21, No. 3, pp. 605–612.
17. Snima K. S., Pillai P., Cherian A. M., Nair S. V., Lakshmanan V. K. Anti-diabetic drug metformin: challenges and perspectives for cancer therapy, *Curr. Cancer Drug Targets*, 2014, Vol. 14, No. 8, pp. 727–736.
18. Pulito C., Donzelli S., Muti P., Puzzo L., Strano S., Blandino G. MicroRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin, *Ann. Transl. Med.*, 2014, Vol. 2, No. 6, p. 58.
19. Snima K. S., Jayakumar R., Unnikrishnan A. G., Nair S. V., Lakshmanan V. K. O-carboxymethyl chitosan nanoparticles for metformin delivery to pancreatic cancer cells, *Carbohydr. Polym.*, 2012, Vol. 89, No. 3, pp. 1003–1007.
20. Wurth R., Barbieri F., Florio T. New molecules and old drugs as emerging approaches to selectively target human glioblastoma cancer stem cells, *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 126586.
21. Zhao D., Long X. D., Lu T. F., Wang T., Zhang W. W., Liu Y. X. et al. Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma, *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, No. 11, pp. 2556–2565.
22. Zhang J., Shen C., Wang L., Ma Q., Xia P., Qi M. et al. Metformin inhibits epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells: involvement of the tumor suppressor miR30a and its target gene SOX4, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, Vol. 452, No. 3, pp. 746–752.
23. Bao B., Azmi A. S., Ali S., Zaiem F., Sarkar F. H. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers, *Ann. Transl. Med.*, 2014, Vol. 2, No. 6, p. 59.
24. Zhong T., Men Y., Lu L., Geng T., Zhou J., Mitsuhashi A. et al. Metformin alters DNA methylation genome-wide via the H19/SAHH axis, *Oncogene*, 2017, Vol. 36, No. 17, pp. 2345–2354.
25. Uehara T., Mitsuhashi A., Tsuruoka N., Shozu M. Metformin potentiates the anticancer effects of cisplatin under normoxic conditions in vitro, *Oncol. Rep.*, 2015, Vol. 33, No. 2, pp. 744–750.
26. Baranov V. S., Glotov O. S., Baranova E. V. Genetic and epigenetic news in gerontology, *Adv. Gerontol.*, 2014, Vol. 27, No. 2, pp. 247–256.
27. Liu C., Zeng X., Li Y., Ma H., Song J., Li Y. et al. Investigation of hypoglycemic, hypolipidemic and antinephritic activities of Paeciliomyces tenuipesN45 in diet/streptozotocininduced diabetic rats, *Mol. Med. Rep.*, 2017, Vol. 15, No. 5, pp. 2807–2813.
28. Smith T. A., Phyus S. M. Metformin Decouples Phospholipid Metabolism in Breast Cancer Cells, *PLoS One*, 2016, Vol. 11, No. 3, e0151179.
29. Huang Y., Fu J. F., Shi H. B., Liu L. R. Metformin prevents non-alcoholic fatty liver disease in rats: role of phospholipase A2/lysophosphatidylcholine lipoapoptosis pathway in hepatocytes, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2011, Vol. 49, No. 2, pp. 139–145.

30. Luengo A., Sullivan L. B., Heiden M. G. Understanding the complex-I-ty of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy, *BMC Biol.*, 2014, Vol. 12, p. 82.
31. Son H. J., Lee J., Lee S. Y., Kim E. K., Park M. J., Kim K. W. et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis, *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, p. 973986.
32. Wahdan-Alaswad R. S., Cochrane D. R., Spoelstra N. S., Howe E. N., Edgerton S. M., Anderson S. M. et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b6 *Horm. Cancer*, 2014, Vol. 5, No. 6, pp. 374–389.
33. Yang Q., Zhang T., Wang C., Jiao J., Li J., Deng Y. Coencapsulation of epirubicin and metformin in PEGylated liposomes inhibits the recurrence of murine sarcoma S180 existing CD133+ cancer stem-like cells, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2014, Vol. 88, No. 3, pp. 737–745.
34. Damjanovic A., Matic I. Z., Ethordic M., Ethurovic M. N., Nikolic S., Roki K. et al. Metformin effects on malignant cells and healthy PBMC; the influence of metformin on the phenotype of breast cancer cells, *Pathol. Oncol. Res.*, 2015, Vo. 21, No. 3, pp. 605–612.
35. Ling S., Tian Y., Zhang H., Jia K., Feng T., Sun D. et al. Metformin reverses multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma Bel7402/5fluorouracil cells. *Mol. Med. Rep.*, 2014, Vol. 10, No. 6, pp. 2891–2897.
36. Salani B., Del R.A., Marini C., Sambuceti G., Cordera R., Maggi D. Metformin, cancer and glucose metabolism, *Endocr. Relat. Cancer*, 2014, Vol. 21, No. 6, pp. R461–R471.
37. Fontaine E. Metformin and respiratory chain complex I: the last piece of the puzzle? *Biochem. J.*, 2014, Vol. 463, No. 3, pp. e3–e5.
38. Troncone M., Cargnelli S. M., Villani L. A., Isfahanian N., Broadfield L. A., Zychla L. et al. Targeting metabolism and AMP-activated kinase with metformin to sensitize non-small cell lung cancer (NSCLC) to cytotoxic therapy; translational biology and rationale for current clinical trials, *Oncotarget*, 2017, Apr 27.
39. Marini C., Ravera S., Buschiaro A., Bianchi G., Orengo A. M., Bruno S. et al. Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt, *Sci. Rep.*, 2016, No. 6, 25092.
40. Garbati P., Ravera S., Scarfi S., Salis A., Rosano C., Poggi A. et al. Effects on Energy Metabolism of Two Guanidine Molecules, (Boc) 2-Creatine and Metformin, *J. Cell Biochem.*, 2017.
41. Zhao D., Long X. D., Lu T. F., Wang T., Zhang W. W., Liu Y. X. et al. Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma, *Int. J. Cancer*, 2015, Vol. 136, No. 11, pp. 2556–2565.
42. Cheng J., Huang T., Li Y., Guo Y., Zhu Y., Wang Q. et al. AMP-activated protein kinase suppresses the in vitro and in vivo proliferation of hepatocellular carcinoma, *PLoS One*, 2014, Vol. 9, No. 4, e93256.
43. Koh S. J., Kim J. M., Kim I. K., Ko S. H., Kim J. S. Anti-inflammatory mechanism of metformin and its effects in intestinal inflammation and colitis-associated colon cancer, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, Vol. 29, No. 3, pp. 502–510.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-90-93

Возможности применения альтернативных схем терапии сунитинибом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

А. В. Бяхов, А. А. Хисамов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» (ГБУЗ МКНЦ ДЗМ), Москва, Россия
Для корреспонденции: arthisamov@mail.ru

Резюме: Сунитиниб является одним из основных препаратов для первой линии терапии светлоклеточного метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). В настоящее время для достижения оптимального уровня концентрации препарата в плазме стандартной схемой терапии является режим 4/2 – 4 недели ежедневного приема 50 мг сунитиниба с последующим перерывом на 2 недели. Однако при такой схеме нередко встречаются побочные явления, что заставляет уменьшить дозировку препарата. За последние несколько лет накопились доказательства эффективности схемы 2/1 – 2 недели приема сунитиниба по 50 мг в день с последующим перерывом на неделю. Данная схема позволяет поддерживать необходимую концентрацию препарата в плазме, способствуя достоверному уменьшению частоты побочных явлений. В данной статье приведен обзор литературы, посвященный эффективности применения сунитиниба по схеме 2/1 у больных с мПКР.

Ключевые слова: сунитиниб, метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет гетерогенную группу злокачественных опухолей, развивающихся из почечного тубулярного эпителия, и входит в 10 наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований в мире. В настоящее время выделяют три основных подтипа ПКР: светлоклеточный, папиллярный и хромофонный. Остальные подтипы составляют менее 1%. В том случае, когда опухоль не подходит ни под какие диагностические критерии, ее относят к неклассифицированному ПКР. Наиболее часто встречаемый вид ПКР – светлоклеточный, который является причиной большей части смертей от ПКР, а также составляет 83–88% случаев метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) [1].

Доля ПКР составляет около 2% от всех выявляемых злокачественных новообразований, причем заболеваемость в развитых странах выше [2]. Ежегодно в мире диагностируется около 295 000 новых случаев ПКР, а количество смертей составляет около 134 000 [3, 4].

В России в 2015 г. выявлено 22846 новых случаев ПКР (3,9% в структуре онкологической заболеваемости). Количество смертей от ПКР составило 8 511 (2,9% от общей смертности от онкозаболеваний) [5].

Несмотря на проведенное радикальное лечение, у около 30% пациентов с локализованным светлоклеточным ПКР развивается метастатическая болезнь, что требует проведения системной терапии и ассоциировано с высокой летальностью [1]. Таргетная терапия, направленная на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и мишень рапамицина (mTOR), постепенно развивалась в последние годы, но частота ответа на лечение весьма вариабельна, и большинство пациентов в итоге прогрессируют [6].

Одним из наиболее эффективных таргетных препаратов, применяемых для лечения пациентов с мПКР, является ингибитор тирозинкиназ сунитиниб. Данный препарат способен одновременно ингибировать рецепторы различных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухоли,angiогенеза и образования метастазов: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора стволовых клеток (KIT), растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (FLT3), макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF-R) и глиального нейротрофического фактора [7].

Современные руководства по лечению мПКР рекомендуют применять сунитиниб в режиме 4/2 (сунитиниб 50 мг/день в течение 4-х недель с последующим 2-недельным перерывом) с корректировкой дозировки и прерыванием лечения в зависимости от индивидуальной переносимости [8].

Так, в результате исследования I фазы с участием 28 пациентов с распространенными формами злокачественных опухолей, получавших сунитиниб по схеме 4/2, был сделан вывод, что оптимальной дозировкой препарата, позволяющей добиться клинического эффекта без тяжелых побочных эффектов, является доза 50 мг. Фармакокинетические данные позволили заключить, что для поддержания активной концентрации препарата в плазме достаточно применять его один раз в день [9].

Такая же дозировка сунитиниба была использована в рандомизированном исследовании III фазы, где его эффективность сравнивали с интерфероном- α (ИФН- α). В исследование были включены 750 пациентов со светлоклеточным мПКР. Помимо того, что сунитиниб показал

гораздо лучшие результаты общей выживаемости и выживаемости без прогрессии, было отмечено достоверное улучшение качества жизни в сравнении с ИФН-а. Наиболее часто встречаются побочными эффектами в группе сунитиниба были артериальная гипертензия (12%), повышенная утомляемость (11%), диарея (9%) и ладонно-подошвенный синдром (9%). Примерно 20% пациентов прекратили прием сунитиниба в указанном режиме вследствие развития побочных эффектов, а 50% пациентов потребовалось уменьшить дозировку препарата [10–12].

В мета-анализе, посвященном исследованию фармакокинетики и фармакодинамики сунитиниба, было показано, что увеличение дозировки препарата приводит к улучшению общей выживаемости и выживаемости без прогрессии, однако частота побочных явлений также достоверно возрастила с увеличением дозировки препарата [13].

Подобные разнонаправленные эффекты применения сунитиниба заставили исследователей и клиницистов искать оптимальный режим назначения сунитиниба. Большинство опубликованных исследований посвящено сравнению режима 4/2 с режимом 2/1 (2 недели ежедневного приема сунитиниба в дозировке 50 мг с последующим недельным перерывом). Был опубликован ряд ретроспективных исследований, в которых было показано преимущество в уменьшении частоты побочных явлений при назначении режима 2/1 над традиционным режимом 4/2 [14–22].

В мета-анализе 10-ти проспективных исследований, изучающем фармакокинетику и фармакодинамику сунитиниба у пациентов с распространенными формами ПКР и ГИСО, было показано, что использование режима 2/1 будет иметь сравнимую эффективность с режимом 4/2. Также использованные предиктивные модели предсказали уменьшение частоты развития сунитиниб-ассоциированной тромбоцитопении [23].

В статье, отразившей экспертное мнение по вопросу наилучшего режима и дозирования сунитиниба, приведен обзор литературы, анализирующий исследования, которые сравнивают режимы назначения сунитиниба 4/2 и 2/1. Необходимо подчеркнуть, что большинство опубликованных исследований не были включены в обзор ввиду существенных изъянов в методологии. Были проанализированы всего 4 исследования, также имеющие низкий уровень доказательности [8].

В ретроспективном одноцентровом исследовании [15] были проанализированы результаты лечения пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР у пациентов старше 18 лет, которым сунитиниб назначался в качестве первой линии терапии. В исследуемую группу были включены пациенты, у которых вследствие побочных эффектов возникла необходимость изменить стандартную схему 4/2 на 2/1 или другую схему. В контрольную группу вошли 187 пациентов, которым проводилось лечение по схеме 4/2. 87% из них получали стандартное лечение с самого начала. На протяжении исследования 53% про-

должили терапию по этой схеме, 47% пациентов были переведены на альтернативный режим вследствие побочных эффектов: повышенная утомляемость (64%), ладонно-подошвенный синдром (38%), диарея (32%), мукозиты (22%). После смены схемы лечения на альтернативную частота побочных эффектов значительно уменьшилась: повышенная утомляемость была отмечена у 29% пациентов, ладонно-подошвенный синдром – у 10%, диарея – у 6% и мукозиты – у 5%. Из них по схеме 2/1 лечение получили 87% пациентов. Медиана продолжительности лечения в группе стандартной терапии составила 4,1 месяца, в группе альтернативной терапии – 13,6 месяцев ($p<0,0001$). Медиана времени до смены схемы лечения составила 5,6 месяцев. Выживаемость в группе стандартного лечения составила 17,7 месяцев, в группе альтернативного лечения – 33,0 месяца ($p<0,0001$) [15].

В ретроспективном мультицентровом исследовании [17] было проведено сравнение результатов лечения пациентов, которые получали сунитиб по стандартной схеме 4/2 с последующей сменой схемы на 2/1 вследствие развития побочных эффектов ($n=208$), с результатами лечения пациентов, которые изначально получали сунитиниб по схеме 2/1 ввиду общего состояния ($n=41$). В исследовании приняли участие 249 пациентов с метастатическим ПКР, получавших сунитиниб в качестве терапии первой линии. Авторы исследования обнаружили, что после смены схемы терапии с 4/2 на 2/1 достоверно уменьшилась частота побочных эффектов 3-й степени и выше (45,7% и 8,2%, $p<0,001$). В группе 2/1 частота побочных эффектов \geq 3-й степени составила 26,8%. Выживаемость без прогрессии составила 30,2 месяца в группе 4/2→2/1 и 10,4 месяца в группе 2/1. Медиана общей выживаемости в группе 4/2→2/1 не была достигнута, в группе 2/1 составила 23,2 месяца [17].

В ретроспективном одноцентровом исследовании [19] были проанализированы результаты лечения сунитинибом пациентов с мПКР, которым вследствие токсичности терапии схема лечения 4/2 была заменена на схему 2/1, и проведено сравнение частоты возникновения побочных эффектов с группой лечения по стандартной схеме 4/2. Авторы исследования обнаружили, что в группе лечения по схеме 2/1 достоверно уменьшилась частота побочных явлений. Так, при лечении по схеме 2/1 не было отмечено побочных эффектов 4-й степени и только у 27% пациентов отмечены побочные эффекты 3-й степени, что позволило продлить терапию у данной категории больных. Медиана продолжительности лечения при схеме 4/2 составила 12,6 месяцев (от 1,2 месяца до 5,1 года), при схеме 2/1 – 11,9 месяцев (0,9–73,3 месяцев) [19].

В единственном опубликованном проспективном исследовании II фазы [20] пациенты с светлоклеточным мПКР были рандомизированы на получение терапии сунитинибом по схеме 4/2 ($n=36$) и по схеме 2/1 ($n=38$). Первичной целью исследования была 6-месячная выживаемость без отмены лечения. В группе 4/2 она составила 44%, в группе 2/1 – 63%. Нейтропения любой степени

в группе 4/2 отмечена в 61% в сравнении с 37% в группе 2/1. Повышенная утомляемость любой степени также чаще встречалась в группе 4/2. Также была отмечена тенденция в уменьшении частоты стоматита, ладонно-подошвенного синдрома и сыпи в группе 2/1. Частота объективного ответа на лечение в группе 4/2 составила 36%, в группе 2/1 – 47%. Выживаемость без прогрессии составила 10,1 и 12,1 месяцев соответственно [20].

На сегодняшний день лечение пациентов с метастатическим ПКР остается актуальной задачей современной онкологии. В качестве терапии первой линии для данной группы больных одним из стандартов с 2006 г. является сунитиниб. Схема 4/2 на сегодняшний день остается наиболее часто назначаемой. Однако в клинической практике нередки ситуации, когда в связи с возникновением неже-

лательных реакций или плохой субъективной переносимостью этих явлений возникает потребность в назначении альтернативных схем терапии, снижении дозы или перерывах в терапии. На данный момент нет убедительных данных, подтверждающих, что уменьшение ежедневной дозировки препарата приводит к снижению частоты побочных явлений, при этом установлена положительная корреляция между дозой сунитиниба и эффективностью терапии. В то же время постепенно накапливается доказательная база в отношении того, что наиболее часто применяемая альтернативная схема 2/1 позволяет уменьшить частоту побочных эффектов, как следствие, продлить время терапии и в итоге улучшить общую выживаемость пациентов, что диктует дальнейшую необходимость проведения масштабных рандомизированных исследований.

Информация об авторах

Антон В. Бяхов, врач-онколог, отделение клинической онкологии

Артур А. Хисамов, врач-хирург, отделение высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, e-mail: arthisamov@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-90-93

For citation: Byakhov A. V., Khisamov A. A. Possibilities of using alternative schemes of sunitinib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Malignant Tumours 2017; 2: 90–93. (In Russ.)

Possibilities of using alternative schemes of sunitinib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

A. V. Byakhov, A. A. Khisamov

Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
For correspondence: arthisamov@mail.ru

Abstract: Sunitinib is one of the main drugs for the first line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma (mRCC). At present, in order to achieve the optimal level of concentration of the drug in the plasma, the standard therapy regimen is 4/2 – 4 weeks of daily intake of 50 mg of sunitinib followed by a break for 2 weeks. However, with this scheme, side effects are often encountered. It makes necessary to reduce the dosage of the drug. Over the past few years, there is a growing evidence of the effectiveness of the scheme 2/1 – 2 weeks of taking sunitinib at 50 mg per day, followed by a break for a week. This scheme allows to maintain the necessary concentration of the drug in the plasma. This, in its turn, reduces, the rate of side effects. In this article, a review of the literature on the efficacy of sunitinib using scheme 2/1 in patients with mRCC is given.

Key words: sunitinib; metastatic renal cell carcinoma; targeted therapy

Information about the authors

Anton V. Byakhov, MD, oncologist, Department of Clinical Oncology

Artur A. Khisamov, MD, surgeon, Department of High-Tech Surgery, e-mail: arthisamov@mail.ru

Литература • References

1. Hsieh J. J., Purdue M. P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D. Y., Larkin J., Ficarra V. Renal cell carcinoma. Nat. Rev. Dis. Primers., 2017, Vol. 3, pp. 17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9.

2. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 1, 2013, GLOBOCAN <http://globocan.iarc.fr> (accessed on 4 Aug 2016).
3. Torre L.A. et al. Global cancer statistics, 2012, CA Cancer J. Clin., 2015, Vol. 65, pp. 87–108.
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. The Global Burden of Cancer 2013, JAMA Oncol., 2015, Vol. 1, pp. 505–527.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality), Moscow, 2017, 250 p. (In Russ.)].
6. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Deen K., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib, N. Engl. J. Med., 2014, Vol. 370, pp. 1769–1770.
7. Schmid T.A., Gore M.E. Sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma, Ther. Adv. Urol., 2016, Vol. 8, No. 6, pp. 348–371. Epub 2016 Aug 23.
8. Bracarda S., Negrier S., Casper J., Porta C., Schmidinger M., Larkin J., Gross Goupil M., Escudier B. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma, Expert. Rev. Anticancer Ther., 2017, Vol. 17, No. 3, pp. 227–233. doi: 10.1080/14737140.2017.1276830. Epub 2017 Jan 3. Review.
9. Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N., Bello C., Deprimo S., Brega N., Massimini G., Armand J.P., Scigalla P., Raymond E.J. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosinekinase inhibitor, in patients with cancer, Clin. Oncol., 2006, Vol. 24, No. 1, pp. 25–35. Epub 2005 Nov 28.
10. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Oudard S., Negrier S., Szczylk C., Pili R., Bjarnason G.A., Garcia-del-Muro X., Sosman J.A., Solska E., Wilding G., Thompson J.A., Kim S.T., Chen I., Huang X., Figlin R.A. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma, J. Clin. Oncol., 2009, Vol. 27, No. 22, pp. 3584–90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293. Epub 2009 Jun 1.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylk C., Kim S.T., Chen I., Bycott P.W., Baum C.M., Figlin R.A. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma, N. Engl. J. Med., 2007, Vol. 356, No. 2, pp. 115–24.
12. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma, N. Engl. J. Med., 2013, Vol. 369, No. 8, pp. 722–31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
13. Houk B.E., Bello C.L., Poland B., Rosen L.S., Demetri G.D., Motzer R.J. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. Cancer Chemother. Pharmacol., 2010, Vol. 66, No. 2, pp. 357–71. doi: 10.1007/s00280-009-1170-y. Epub 2009 Dec 5.
14. Britten C.D., Kabbinavar F., Hecht J.R. et al. A phase I and pharmacokinetic study of sunitinib administered daily for 2 weeks, followed by a 1-week off period, Cancer Chemother. Pharmacol., 2008, Vol. 61, pp. 515–524.
15. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X. et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules, J. Urol., 2014, Vol. 191, pp. 611–618.
16. Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature, Urol. Oncol., 2014, Vol. 32, pp. 480–487.
17. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis, Ann. Oncol., 2015, Vol. 26, pp. 2107–2113.
18. Kondo T., Takagi T., Kobayashi H. et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma – comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off, Jpn. J. Clin. Oncol., 2014, Vol. 44, pp. 270–277.
19. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P. et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma, Eur. J. Cancer, 2014, Vol. 50, pp. 1084–1089.
20. Lee J.L., Kim M.K., Park I. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial, Ann. Oncol., 2015, Vol. 26, No. 11, pp. 2300–2305.
21. Neri B., Vannini A., Brugia M. et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients, Int. J. Urol., 2013, Vol. 20, pp. 478–483.
22. Yoo C., Kim J.E., Lee J.L. et al. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction, Jpn. J. Clin. Oncol., 2010, Vol. 40, pp. 980–985.
23. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of sunitinib by dosing schedule in patients with advanced renal cell carcinoma or gastrointestinal stromal tumor, Clin. Pharmacokinet., 2016, Vol. 55, pp. 1251–1269.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99

Иммунорегуляторные функции ингибиторов PD-1/PD-L1 и развитие к ним резистентности

М. С. Саяпина

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), Москва, Россия
Для корреспонденции: maria.sayapina@mail.ru

Резюме: Данный обзор представляет современное понимание об ингибиторах PD-1/PD-L1. Несмотря на выраженный ответ на иммунотерапию ингибиторами чекпоинтов в ряде нозологий, в 60% случаев отмечается либо первичная, либо приобретенная резистентность. Механизмы, лежащие в основе резистентности, также освещены в данной статье.

Ключевые слова: ингибиторы чекпоинтов, первичная/приобретенная резистентность

С внедрением в клиническую практику ингибитора CTLA-4 при метастатической меланоме проведен ряд исследований по изучению ингибиторов других контрольных точек, таких как PD-1/PD-L1, продемонстрировавших еще большую эффективность и более благоприятный токсический профиль [1, 2, 3]. В частности, ингибиторы чекпоинтов продемонстрировали высокую эффективность в более чем 15 видах рака, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, лимфома Ходжкина [4]. FDA были одобрены ингибиторы: PD-1 ниволумаб – для лечения немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы, почечно-клеточного рака; PD-1 пембролизумаб – немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы; PD-L1 атезолизумаб – в терапии больных метастатическим уретериальным раком [3].

В то время как CTLA-4 регулирует активацию наивных Т-клеток и клеток памяти путем вовлечения TCR (*T-cell receptor*), PD-1 ограничивает активность эффекторных Т-клеток в тканях на периферии во время воспалительного ответа на инфекцию или рак, тем самым ограничивая аутоиммунитет [5].

Programmed cell death-1 (PD-1) – ко-стимуляторный рецептор семейства CD28, играющий ключевую роль в толерантности к опухолевым клеткам [6, 7]. Взаимодействие PD-1/PD-L1 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, выживаемость и эффекторные функции (цитотоксичность, секреция цитокинов), индуцирует апоптоз антиген-презентирующих Т-клеток, способствует дифференцировке CD4+Т-клеток в FOXP3+ регуляторные клетки, обеспечивает резистентность опухолевых клеток к цитотоксическому ответу [8, 9, 10, 11]. Все это находит свое отражение в механизмах резистентности в опухолевом микроокружении. Экспрессия PD-1 индуцируется, когда Т-клетки становятся активированными [12]. Связываясь с одним из лигандов, PD-1 ингибирует киназы, которые вовлечены в активацию Т-клеток, через фосфотазы (SHP-1 и SHP-2), тем самым ингибируя сигнальный путь Т-клет-

точного рецептора (TCR) PI3K/Akt [13, 14]. При сравнении профиля экспрессии гена Т-клеток, подвергнутых антителам к PD-1 и CTLA4, было выявлено, что PD-1 обладает гораздо более выраженной ингибирующей способностью. Более того, CTLA-4 не контролирует ген выживания Bcl-XL, то есть только PD-1 потенциально индуцирует апоптоз Т-клеток [15].

Существуют также альтернативные сигнальные пути, определяющие врожденную и приобретенную иммунную резистентность (рис. 1). Конститутивная экспрессия лиганда PD-1 может определяться онкогенами EGFR и ALK при немелкоклеточном раке легкого и делецией или потерей супрессорного гена PTEN при некоторых видах глиобластом. Повышенная экспрессия PTEN и/или блокирование Akt/mTOR пути приводят к поддержанию и промоции индуцируемых Т-регуляторных клеток. потеря гена PTEN способствует увеличению экспрессии PD-L1, PD-1 путь может активировать отрицательную обратную связь для сдерживания собственной функции [16, 17, 18]. В свою очередь, большинство опухолей экспрессирует PD-L1 в ответ на провоспалительные цитокины (такие, как интерферон гамма, TNF) для предотвращения иммунного ответа, что называется приобретенной иммунной резистентностью [19, 20, 21, 22].

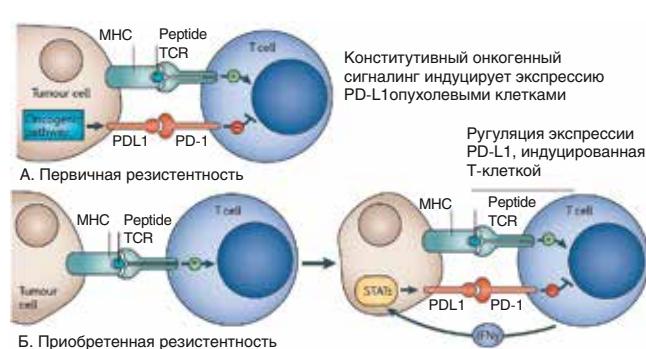


Рисунок 1. Первичная и приобретенная резистентность [22]

PD-1/PD-L1 путь регулирует как периферическую, так и центральную толерантность. В тимусе PD-L1 экспрессируется на тимоцитах, в корковом и мозговом веществе тимуса [23]. Толерогенные дендритные клетки экспрессируют PD-L1 и PD-L2, редуцируют начальную фазу активации и экспансии самореактивных Т-клеток [24]. PD-1 путь также модулирует реактивность, экспансию и эффекторные функции Т-клеток [25]. Наравне с CTLA4 на Т-регуляторных клетках экспрессируются PD-1 и PD-L1. Более того, PD-L1 способствует дифференцировке наивных CD4+Т-лимфоцитов в индуцируемые CD4+FOXP3+Т-регуляторные клетки [26].

PD-1 имеет 2 потенциальных лиганда – PD-L1 (B7H1 и CD274) и PDL2 (B7DC и CD273), которые демонстрируют различный спектр экспрессии и регуляции и в равной степени могут связываться с рецептором PD-1 [27, 28, 29]. Похожие комплексы на лиганды CD80 и CD86 связываются с рецептором CD28, экспрессируемом на покоящихся Т-клетках, и с CTLA4 – на активированных Т-клетках. Как было ранее упомянуто, PD-1 в большей мере регулирует активность эффекторных Т-клеток в ткани и опухоли, а CTLA4 – активацию Т-клеток. При этом CD80 также может экспрессироваться на Т-клетках/антителопрезентирующими клетках и быть рецептором для PD-L1 [22, 30, 31].

Отмечено, что PD-L1 экспрессируется как опухолевыми клетками, так и конститутивно большинством гемопоэтических клеток, паренхиматозными клетками (поджелудочной железы, эндотелиально-сосудистых), миелоидными клетками в опухолевом микроокружении, опухоль-инфилтратирующими лимфоцитами [32, 33]. В то время как экспрессия PD-L2 ограничена макрофагами, дендритными клетками, опухолевыми клетками первичной медиастинальной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы Ходжкина [34]. Регуляция PD-L2 на клетках лимфом обычно ассоциирована с амплификацией гена или реаранжировкой трансактиваторного локуса СИТА главного комплекса гистосовместимости – MHC II (major histocompatibility complex), который обладает высокой транскрипционной активностью при В-клеточных лимфомах [35].

PD-1, по сравнению с CTLA4, в большей степени представлен на клетках. Так, PD-1 индуцируется на поверхности не только Т-клеточных субпопуляций, но и В-клетками, а также натуральными киллерами (NK-клетками). Поэтому блокада пути PD-1 приводит к активации не только эффекторных Т-клеток, но и NK-клеток, а также продукции антител В+Т-лимфоцитами как напрямую, так и опосредованно [36, 37, 38]. PD-1 экспрессируется большой когортой опухоль-инфилтратирующих лимфоцитов (TILs) при различных видах опухолей. Повышенная экспрессия PD-1 среди CD4+TILs обычно отражает высокий уровень PD1 на Т-регуляторных клетках. Повышенная экспрессия PD1 среди CD8+TILs указывает на анергию или истощение этих клеток, что подтверждается сниженной секрецией цитокинов PD1+ по сравнению с PD1-TILs меланомы [39].

Следует отметить, что явление истощения или анергии Т-клеток наблюдается при персистирующей экспрессии PD1 опухолевыми клетками или в условиях хронической инфекции, что может являться причиной развития резистентности к ингибиторам чекпоинтов.

Механизмы резистентности к ингибиторам чекпоинтов

Несмотря на выраженный ответ на иммунотерапию ингибиторами чекпоинтов в ряде нозологий, в 60% случаев отмечается либо первичная, либо приобретенная резистентность. Механизмы, лежащие в основе резистентности, обусловлены следующими параметрами: опухолевая иммуногенность; презентация антигена и генерация эффекторных Т-клеток; вовлечение антигена и PD-L1 опухоль-специфическими Т-лимфоцитами; активность и эффективность опухоль-специфического иммунного ответа; индукция иммунологической памяти [40].

Меланома у человека, почечно-клеточный рак и немелкоклеточный рак легкого – высокоиммуногенные опухоли, несущие от 5 до 10 соматических мутаций ДНК, что обуславливает высокую чувствительность этих опухолей к ингибиторам чекпоинтов PD-1. В свою очередь, низкоиммуногенные опухоли, такие, как опухоли поджелудочной железы и простаты, несущие от 0,1 до 1 соматической мутации ДНК, в большей степени резистентны к анти-PD-1 терапии [3, 41, 42].

Также было показано, что мутации человеческой меланомы, которые увеличивают стабильность и сигналинг β-катенина, могут уменьшать экспрессию лиганда хемокина CCL4, значимого для миграции дендритных клеток. Сниженная экспрессия CCL4 ассоциируется с отсутствием TILs и резистентностью к анти-PD1 терапии. Таким образом, сниженную инфильтрацию дендритных клеток в опухолевом микроокружении связывают с резистентностью к анти-PD1 терапии [43]. Повышенное значение VEGF, TGF β и IL10 в опухолевом микроокружении также способствует развитию резистентности к анти-PD1 терапии, предотвращая активацию опухоль-специфических Т-лимфоцитов [44, 45, 46]. Более того, на ксенографах мышей было продемонстрировано, что TGFβ модулирует экспрессию PD-1 и PD-L1 [47]. Ко-экспрессия других ингибиторных рецепторов в дополнение к PD-1, таких, как TIM3 (T-cell immunoglobulin mucin 3), LAG3 (lymphocyte activation gene 3), CTLA4 и BTLA (B and T lymphocyte attenuator), ассоциируется с развитием резистентности к анти-PD1 терапии, что было продемонстрировано при немелкоклеточном раке легкого [48]. Резистентность к анти-PD1 терапии может быть обусловлена секрецией иммуносупрессорных метаболитов. IDO (индол-амин-2,3-диоксигеназа) и IDO2, стимулируя катаболизм триптофана, супрессируют Т-клеточный иммунитет. Для многих опухолей человека

характерен повышенный синтез IDO и IDO2, в частности, вследствие инактивации опухолевого супрессора Bin1 (транскрипционный репрессор). Было продемонстрировано, что экспрессия IDO опухолевыми клетками меланомы способствует резистентности к анти-PD1 терапии [49, 50, 51]. Другим иммуносупрессорным метаболитом является аденоzin. A2aR, лигандом которого является аденоzin, ингибирует Т-клеточный ответ, способствуя экспрессии CD4+Т-клетками FOXP3, то есть дифференцировке в Т-регуляторные клетки. После гибели клетки секрецируют аденоzin. В дополнение на Т-регуляторных клетках высокодифференцирован CD39, который конвертирует экстрацеллюлярный АТФ в АМФ, и CD73, конвертирующий АМФ в аденоzin. Таким образом, взаимодействие A2aR с аденоzinом способствует дифференцировке Т-клеток в Т-регуляторные клетки, которые, в свою очередь, образуют самоамплифицирующую нишу в опухоли [52, 53]. Повышенная экспрессия PD-1, ко-экспрессия множественных ингибиторных рецепторов и продукция иммуносупрессивных метаболитов оказывают влияние на чувствительность опухоли к анти-PD1 терапии. А также гетерогенность, присущая большинству опухолей, позволяет одновременно реализовываться множественным механизмам резистентности (рис. 2).

В то время как эффекторные CD8+Т-клетки продемонстрировали свою необходимость для эффективности анти-PD1 терапии, на основе результатов последних исследований можно сделать предположение, что Т-клетки памяти также важны для чувствительности опухоли к ингибиторам чекпоинтов. При сравнении опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов до и после анти-PD1 терапии было выявлено, что у чувствительных пациентов большую часть популяции Т-лимфоцитов занимала субпопуляция

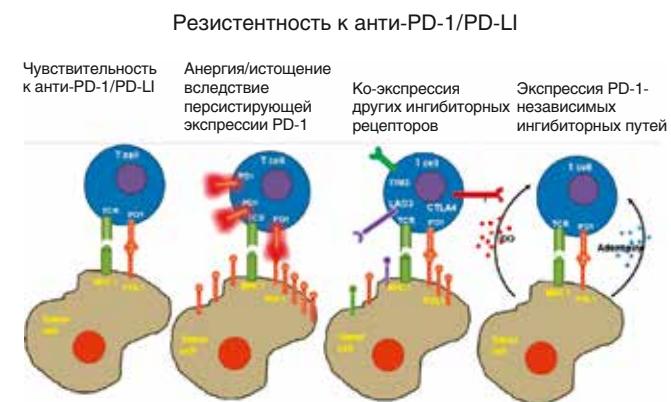


Рисунок 2. Механизмы резистентности к анти-PD-1/PD-L1 терапии [40]

эффекторных клеток памяти CD8+Tem; в свою очередь, TILs резистентных пациентов содержали значительно меньшее количество Tem. Следовательно, индукция Т-клеток с фенотипом эффекторной памяти имеет важное значение для эффективности анти-PD1 терапии, а резистентность к анти-PD1 терапии ограничивает индукцию Т-клеток памяти [54].

Дальнейшее изучение механизмов резистентности, комбинированных режимов с включением ингибиторов иммуносупрессорных рецепторов (анти-CTLA, анти-PD1 или PD-L1/L2, анти-LAG3, анти-TIM3 и других) с целью повышения эффективности за счет синергизма (принимая во внимание более высокий риск аутоиммунных осложнений), изучение вакцин и/или адаптивной Т-клеточной терапии в комбинации с ингибиторами чекпоинтов, а также поиск предикторных биомаркеров позволит повысить чувствительность пациентов к данному виду терапии.

Информация об авторах

Мария С. Саяпина, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, e-mail: maria.sayapina@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-94-99

For citation: Sayapina M. S. Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them. *Malignant Tumors* 2017; 2: 94–99.

Immunoregulatory functions of PD-1/PD-L1 inhibitors and development of resistance to them

M. S. Sayapina

N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: maria.sayapina@mail.ru

Abstract: This review presents a current understanding of PD-1/PD-L1 inhibitors. In spite of unprecedented clinical efficacy of checkpoint inhibitors in some cancer types, primary or acquired resistance to anti-PD1 therapies is common and affecting up to

60% of patients in some cancer types. The mechanisms that contribute to the development of anti-PD1-/PD-L1 resistance are also discussed.

Keywords: checkpoint inhibitors, primary/acquired resistance

Information about the authors

Maria S. Sayapina, postgraduate student of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia, e-mail: maria.sayapina@mail.ru

Литература • References

1. Blank C. et al. Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro, *Int. J. Cancer*, 2006, Vol. 119, No. 2, pp. 317–327.
2. Brahmer J. R., Tykodi S. S., Cho L. Q., Hwu W. J., Topalian S. L., Hwu P. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer, *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, pp. 2455–2465.
3. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R., Gettinger S. N., Smith D. C., McDermott D. F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, pp. 2443–2454.
4. Sharma P., Allison J. P., The future of immune checkpoint therapy, *Science*, 2015, Vol. 348, No. 6230, pp. 56–61.
5. Okazaki T., Honjo T., PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application, *Int. Immunol.*, 2007, Vol. 19, No. 813–824.
6. Keir M. E., Liang S. C., Guleria I., Latchman Y. E., Qipo A., Albacker L. A. et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance, *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, No. 4, pp. 883–895.
7. Tseng S. Y., Otsuji M., Gorski K., Huang X., Slansky J. E., Pai S. I. et al. B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells, *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 193, pp. 839–846.
8. Dong H., Strome S. E., Salomao D. R., Tamura H., Hirano F., Flies D. B. et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion, *Nat. Med.*, 2002, Vol. 8, pp. 793–800.
9. Wang L., Pino-Lagos K., de Vries V. C., Guleria I., Sayegh M. H., Noelle R. J., Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp³+CD4+ regulatory T cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, pp. 9331–9336.
10. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, pp. 12293–12297.
11. Tsushima F., Yao S., Shin T., Flies A., Flies S., Xu H. et al. Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation and reversal of T-cell anergy, *Blood*, 2007, Vol. 110, pp. 180–185.
12. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death, *EMBO J.*, 1992, Vol. 11, pp. 3887–3895.
13. Freeman G. J. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation, *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, pp. 1027–1034.
14. Zitvogel L., Kroemer G., Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy, *Oncolimmunology*, 2012, Vol. 1:8, pp. 1223–1225.
15. Parry R. V., Chemnitz J. M., Frauwirth K. A., Lanfranco A. R., Braunstein I., Kobayashi S. V. et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms, *Mol. Cell. Biol.*, 2005, Vol. 25, pp. 9543–9553.
16. Marzec M. et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of 573 immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, No. 52, pp. 20852–20857.
17. Parsa A. T. et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma, *Nat. Med.*, 2007, Vol. 13, No. 1, pp. 84–88.
18. Mittendorf E. A. et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer, *Cancer Immunol. Res.*, 2014, Vol. 2, No. 4, pp. 361–370.
19. Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack, *Cancer Discov.*, 2015, Vol. 5, No. 9, pp. 915–919.
20. Chen L., Han X., Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future, *J. Clin. Invest.*, 2015, Vol. 125, No. 9, pp. 3384–91.
21. Mittal D. et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases elimination, equilibrium and escape, *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, Vol. 27, pp. 16–25.

22. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, 2012, Vol. 12, No. 4, pp. 252–264.
23. Nishimura H., Honjo T., Minato N. Facilitation of beta selection and modification of positive selection in the thymus of PD-1-deficient mice, *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 191, pp. 891–898.
24. Probst H. C., McCoy K., Okazaki T., Honjo T., van den Broek M. Resting dendritic cells induce peripheral CD8+ T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4, *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, pp. 280–286.
25. Ansari M. J., Salama A. D., Chitnis T., Smith R. N., Yagita H., Akiba H. et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice, *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, pp. 63–69.
26. Francisco L. M., Salinas V. H., Brown K. E., Vanguri V. K., Freeman G. J., Kuchroo V. K. et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells, *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, pp. 3015–3029.
27. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7H1, a third member of the B7 family, co-stimulates Tcell proliferation and interleukin 10 secretion, *Nature Med.*, 1999, Vol. 5, pp. 1365–1369.
28. Latchman Y. et al. PDL2 is a second ligand for PD1 and inhibits T cell activation, *Nature Immunol.*, 2001, Vol. 2, pp. 261–268.
29. Shin T. et al. In vivo costimulatory role of B7DC in tuning T helper cell 1 and cytotoxic T lymphocyte responses, *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 201, pp. 1531–1541.
30. Paterson A. M. et al. The programmed death1 ligand 1: B7–1 pathway restrains diabetogenic effector T cells in vivo, *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, pp. 1097–1105.
31. Park J. J. et al. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance, *Blood*, 2010, Vol. 116, pp. 1291–1298.
32. Kuang D. M. et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PDL1, *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, pp. 1327–1337.
33. Liu Y., Zeng B., Zhang Z., Zhang Y., Yang R. B7H1 on myeloid-derived suppressor cells in immune suppression by a mouse model of ovarian cancer, *Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 129, pp. 471–481.
34. Rosenwald A. et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma, *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, pp. 851–862.
35. Steidl C. et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers, *Nature*, 2011, Vol. 471, pp. 377–381.
36. Terme M. et al. IL18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 5393–5399.
37. Fanoni D. et al. New monoclonal antibodies against Bcell antigens: possible new strategies for diagnosis of primary cutaneous Bcell lymphomas, *Immunol. Lett.*, 2011, Vol. 134, pp. 157–160.
38. Velu V. et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD1 blockade, *Nature*, 2009, Vol. 458, pp. 206–210.
39. Ahmadzadeh M. et al. T cells infiltrating the tumor express high levels of PD1 and are functionally impaired, *Blood*, 2009, Vol. 114, No. 8, pp. 1537–1544.
40. O'Donnell J. S., Long G. V., Scolyer R. A. et al. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition, *Cancer Treatment Reviews*, 2017, Vol. 52, pp. 71–81.
41. Schumacher T. N., Schreiber R. D., Neoantigens in cancer immunotherapy, *Science*, 2015, Vol. 348, No. 6230, pp. 69–74.
42. Martin A. M. et al., Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2015, Vol. 18, No. 4, pp. 325–332.
43. Spranger S., Bao R., Gajewski T. F., Melanoma-intrinsic β -catenin signaling prevents anti-tumor immunity, *Nature*, 2015, Vol. 523, No. 7559, pp. 231–235.
44. Ellis L. M., Hicklin D. J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti- tumor activity, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, Vol. 8, No. 8, pp. 579–591.
45. Young M. R. et al., Tumor-derived cytokines induce bone marrow suppressor cells that mediate immunosuppression through transforming growth factor beta, *Cancer Immunol. Immunother.*, 1992, Vol. 35, No. 1, pp. 14–18.
46. Commeren D. L. et al. Paradoxical effects of interleukin-10 on the maturation of murine myeloid dendritic cells, *Immunology*, 2003, Vol. 110, No. 2, pp. 188–196.
47. Baas M., Besancon A., Goncalves T. et al. TGF β -dependent expression of PD-1 and PD-L1 controls CD8+ T cell anergy in transplant tolerance eLife 2016; 5: e08133.
48. Thommen D. S. et al., Progression of Lung Cancer Is Associated with Increased Dysfunction of T Cells Defined by Coexpression of Multiple Inhibitory Receptors, *Cancer Immunol. Res.*, 2015, Vol. 3, No. 12, pp. 344–355.

49. Prendergast G. C. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO, *Oncogene*, 2008, Vol. 27, pp. 3889–3900.
50. Holmgard R. B. et al., Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4, *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, No. 7, pp. 1389–1402.
51. Spranger S. et al., Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8 (+) T cells 700 directly within the tumor microenvironment, *J. Immunother. Cancer*, 2014, Vol. 2, p. 3.
52. Zarek P. E. et al. A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing Tcell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells, *Blood*, 2008, Vol. 111, pp. 251–259.
53. Deaglio S. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression, *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, pp. 1257–1265.
54. Ribas A. et al. PD-1 Blockade Expands Intratumoral Memory T Cells, *Cancer Immunol. Res.*, 2016, Vol. 4, No. 3, pp. 194–203.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-100-104

Резолюция по итогам экспертного совета «Перспективы изучения и применения эрибулина при диссеминированном РМЖ»

Е. В. Артамонова¹, Л. В. Болотина², В. А. Горбунова¹, И. А. Демидова³, Н. В. Жуков^{4,5}, Л. Г. Жукова¹, Л. В. Манзюк¹, Т. Ю. Семиглазова^{6,7}

1. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), Москва, Россия
2. «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», Москва, Россия
3. Московская клиническая онкологическая больница № 62, Москва, Россия
4. Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Москва, Россия
5. «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия
6. ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия
7. ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Представлены результаты заседания экспертного совета «Перспективы изучения и применения эрибулина при диссеминированном РМЖ», состоявшегося 16 мая 2017 года с целью обсуждения новых данных в отношении механизма действия эрибулина, российского опыта применения препарата в реальной клинической практике и получения экспертного мнения относительно перспективных направлений изучения эрибулина при раке молочной железы.

Ключевые слова: диссеминированный рак молочной железы, эрибулин

16 мая 2017 года в Москве состоялось совещание экспертов-онкологов по теме «Перспективы изучения и применения эрибулина при диссеминированном РМЖ», в рамках которого были обсуждены новые данные в отношении механизма действия эрибулина, российский опыт применения препарата в реальной клинической практике и перспективные направления изучения эрибулина при раке молочной железы (РМЖ).

Приглашенный эксперт профессор Bruce Littlefield, руководитель экспериментальной лаборатории Eisai в США, специалист по доклиническим исследованиям эрибулина, представил последние данные по изучению механизма действия эрибулина, после чего эксперты обсудили их клиническое значение.

Эрибулин был одобрен FDA в 2012 году. На сегодняшний день препарат представлен в 32 странах мира, в России он появился в 2013 году. В настоящее время эрибулин показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. Эрибулин также показан пациентам с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты) [1].

С момента регистрации эрибулина продолжалось изучение различных аспектов его механизма действия.

Как известно, данный препарат относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондиновой группе противоопухолевых средств. По структуре эрибулин представляет собой упрощенный синтетический аналог галиходрина В – натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai* [1].

Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых сегрегаторов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и нарушению формирования митотических веретен, что в итоге приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной необратимой блокировки митоза [1, 2].

По результатам исследований последних 3 лет было установлено, что, помимо основного антимитотического действия, у эрибулина есть еще и компоненты немитотического воздействия на опухоль, которые могут изменять ее природу. Эти дополнительные эффекты включают remodeling сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия, и фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода [1, 3, 4].

Проведенные доклинические исследования в модели *in vivo* показали, что инверсия эпителиально-мезенхимального перехода уменьшает инвазивность опухолевых клеток, снижает миграцию и, как результат, количество метастатических очагов данных клеток в легких [5]. Влия-

ние эрибулина на эпителиально-мезенхимальный переход опухоли ведет к снижению её резистентности, повышая чувствительность к терапии, проводимой как одновременно с эрибулином, так и после него. Интересные результаты эксперимента были освещены профессором Bruce Littlefield в рамках изучения противоопухолевой активности эрибулина и паклитаксела в зависимости от последовательности их назначения. Было показано, что назначение паклитаксела после применения эрибулина более эффективно по сравнению с терапией паклитакселом без предшествующей терапии эрибулином [6]. На основании полученных результатов можно сделать предположение об изменении перфузии опухоли и возможном увеличении эффективности проводимой терапии даже после назначения эрибулина.

В постерном докладе на ежегодной встрече AACR (American Association of Cancer Research) в 2016 году были представлены новые данные. В частности, показана статистически значимая корреляция между клинической эффективностью эрибулина и изменением таких маркеров иммунологического ответа, как PDL-1, FOXP3 [7]. Полученные данные легли в основу дальнейшего изучения иммуноопосредованных механизмов действия эрибулина и оценки его эффективности в комбинации с иммуноонкологическими препаратами при мРМЖ.

Эксперты обсудили представленные данные по новым аспектам механизма действия эрибулина и дали оценку их клинической значимости, прежде всего, с точки зрения последовательности его назначения с другими противоопухолевыми препаратами. Эксперты пришли к выводу, что, поскольку эрибулин обладает не только антимитотическим действием, но и, по сути, может менять природу опухоли, способствуя более благоприятному развитию опухолевого процесса, а также усиливает воздействие проводимой после него терапии, необходимы рандомизированные исследования по изучению целесообразности применения эрибулина в более ранних линиях лечения диссеминированного РМЖ.

Профессор В.А. Горбунова поделилась российским опытом применения эрибулина в условиях реальной клинической практики в 25 федеральных и муниципальных лечебных учреждениях России. Экспертами была представлена информация о 168 пациентах с морфологически верифицированным диагнозом мРМЖ.

Медиана возраста больных составила 53 года, практически половина больных имели более 2 метастатических очагов (43,5%). Наиболее часто метастазы были диагностированы в легких, костях и печени. Медиана числа предшествующих эрибулину линий химиотерапии составила 2, при этом 92,3% получили в анамнезе антрациклины и таксаны, 41% – также капецитабин. По результатам иммуногистохимического анализа, 42% пациенток имели люминальный тип РМЖ, 33% – тройной негативный РМЖ, 20% – HER2-положитель-

ный РМЖ, данных иммуногистохимического анализа не имелось только у 5% пациенток.

При HER2-отрицательном РМЖ эрибулин назначался чаще всего в 3-й линии ХТ (35%), также около трети больных получили лечение эрибулином в 1-й* и во 2-й линиях ХТ, остальным назначалось лечение эрибулином в 4-й и последующих линиях, максимально до 9-й линии.

При HER2-отрицательным РМЖ полная регрессия была достигнута у 3% больных, частичная регрессия – у 17%, стабилизация заболевания – у 48% больных, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,0 месяца (95% ДИ 2,02–7,85). При этом эффективность терапии эрибулином коррелировала с линией терапии, в которой был назначен эрибулин. При назначении эрибулина в 1–3 линиях ХТ частота объективного ответа (ЧОО) составила 24,3%, ЧОО и стабилизация заболевания – 71,4%, при этом при назначении эрибулина в 4-й и последующих линиях ЧОО была ниже – 14,3%, ЧОО и стабилизация заболевания – 38,1%. Также при назначении эрибулина в более ранних линиях была выше медиана ВБП – 4,74 месяца (95% ДИ 2,61–8,01) по сравнению с медианой ВБП при поздних линиях – 3,0 (95% ДИ 1,91–5,87).

Медиана возраста 34 больных с HER2-положительным РМЖ, получивших эрибулин в комбинации с трастузумабом, составила 50 лет*. Диапазон курсов эрибулина у данной группы варьировался от 2 до 22 (медиана числа курсов – 5). При оценке эффективности 6% больных с HER2-положительным РМЖ имели полную регрессию, 23,5% – частичную регрессию, 50% – стабилизацию заболевания. Медиана ВБП составила 5,0 месяцев (95% ДИ 2,6–8,2).

Необходимо отметить, что у 26 пациенток наблюдался длительный ответ на эрибулин, продолжительность лечения у них составила 8 месяцев и более. Эти пациентки имели разные биологические подтипы РМЖ, половина из них получала эрибулин в рамках стабилизации заболевания. При этом одна пациентка с тройным негативным РМЖ получила 40 курсов эрибулина и продолжает его получать, еще одна пациентка получила 22 курса эрибулина в комбинации с трастузумабом при HER2-положительном РМЖ.

Из нежелательных явлений при использовании эрибулина наиболее часто отмечались нейтропения (у 19% пациенток – 1–2 степени, у 13% – 3–4 степени), тромбоцитопения (у 4% пациенток – 1–2 степени, у 9% – 3–4 степени), анемия – у 7% пациенток и периферическая полинейропатия – также у 7%. Потребовалась редукция дозы эрибулина до 1,1 мг/м² в связи с токсичностью 25 пациенткам (15%).

Профессор В.А. Горбунова, суммируя клинический опыт, сделала следующие выводы: эффективность терапии эрибулина в реальной клинической практике соответствует международным рандомизированным исследованиям; эффективность эрибулина в ранних

линиях лечения выше, чем в более поздних; существует подгруппа больных (около 20%) с различными биологическими подтипами опухоли, у которых независимо от линии регистрируется ответ на терапию и длительное его сохранение (более 8 месяцев); эрибулин имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет проводить лечение до прогрессирования заболевания и при необходимости комбинировать его с другими препаратами.

Ведущий научный сотрудник РОНЦ имени Н. Н. Блохина Л. Г. Жукова напомнила о результатах основных регистрационных исследований эрибулина в монотерапии при диссеминированном РМЖ: EMBRACE, 301 исследование и их обобщенный анализ [8–10]. По данным обобщенного анализа, наибольшее преимущество в плане увеличения общей выживаемости по сравнению с терапией по выбору врача и капецитабином получили пациенты с тройным негативным и HER2-отрицательным РМЖ [10].

В своем докладе Л. Г. Жукова представила последние данные исследований комбинаторных режимов эрибулина с целью выявления дальнейших перспектив изучения и использования эрибулина при диссеминированном РМЖ. В июне 2016 года в обновленную инструкцию по применению эрибулина в разделы по фармакодинамике и особым указаниям была добавлена информация об эффективности и безопасности комбинации эрибулина с капецитабином и трастузумабом [1]. Эти изменения были сделаны на основании результатов 2 фазы исследований эрибулина в данных комбинациях. В 203 исследовании эрибулин в комбинации с капецитабином получили 42 пациентки с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые имели в анамнезе от 1 до 3 предшествующих линий ХТ, включавших антрациклины и таксаны. В данном исследовании ЧОО составила 42,9%, частота клинической эффективности – 57,1%, медиана ВБП – 7,1 месяца (95% ДИ 4,4–9,8). Из побочных явлений данной комбинации наиболее часто встречались нейтропения (3–4 степени – 66,7%), ладонно-подошвенный синдром (все степени – 26,2%), периферическая полинейропатия (все степени – 23,8%) и диарея (все степени – 21,4%).

Большое практическое значение имеют комбинации эрибулина с таргетными препаратами для лечения HER2-положительного РМЖ. В 208 исследовании оценивалась эффективность и безопасность комбинации эрибулина с трастузумабом в первой линии химиотерапии местно-распространенного или метастатического HER2-положительного РМЖ [12]. Применение данной комбинации в первой линии позволило достичь ЧОО в 71,2% случаях и медианы ВБП 11,6 месяцев (95% ДИ 9,1–13,9), что сопоставимо по эффективности с режимами «трастузумаб с винорельбином» или «трастузумаб с паклитакселом». При этом профиль безопасности был приемлемым и сопоставим с известными

профилями безопасности эрибулина и трастузумаба в других исследованиях [12]. В конце 2016 года на конгрессе в Сан-Антонио были представлены результаты японского исследования комбинации эрибулина, трастузумаба и пертузумаба у 52 пациенток с местно-распространенным и метастатическим HER2-положительным РМЖ. Из них 53,3% пациенток имели положительный гормональный рецепторный статус, в анамнезе 36,7% пациенток получили лечение пертузумабом, 23,3% – лапатинибом, 23,3% – ТДМ-1. Применение комбинации эрибулина, пертузумаба и трастузумаба у больных с HER2-положительным РМЖ, ранее получивших таксаны, позволило получить ЧОО в 34,8% случаях и ЧКЭ – в 60,9%. При этом ВБП коррелировала с предшествующей терапией ТДМ-1, и при ее отсутствии медиана ВБП составила 45,6 недель. Профиль безопасности данной комбинации был приемлемым и сопоставим с известными профилями эрибулина, трастузумаба и пертузумаба [13].

Эрибулин также изучался в комбинации с бевацизумабом. В исследовании ESMERALDA данную комбинацию получили 60 больных с HER2-отрицательным, местно-распространенным или метастатическим РМЖ в первой линии химиотерапии. Комбинация эрибулина с бевацизумабом позволила достичь ЧОО в 46% случаях, 1-летней ВБП – в 32% случаях, медианы ВБП – 8,3 месяца (95% ДИ 7,0–9,6). Из нежелательных явлений данной комбинации надо отметить нейтропению 3–4 степени в 26 % случаев, периферическую полинейропатию 3–4 степени у 7% больных [14].

Одним из наиболее перспективных направлений в изучении эрибулина является его комбинация с препаратами иммунной терапии, в частности с пемброзилумабом. В конце 2016 года на конференции в Сан-Антонио были представлены предварительные результаты I–II фазы исследований данной комбинации у 39 пациенток с тройным негативным РМЖ, получивших не более 2 предшествующих линий химиотерапии. Частота объективного ответа при использовании данной комбинации в первой линии терапии составила 41,2% и ЧКЭ – 47,1%. При этом степень экспрессии PD-L1 не являлась прогностическим фактором эффективности, а переносимость данного режима была приемлемой [13]. Данная комбинация находится в процессе дальнейшего изучения, результаты будут представляться на международных конгрессах.

Резюмируя итоги экспернского совета, участники сформулировали следующие выводы:

1. Дополнительные аспекты механизма действия эрибулина объясняют высокую клиническую эффективность препарата и в монотерапии, что проявляется в увеличении общей выживаемости пациентов с диссеминированным РМЖ, и обосновывают целесообразность назначения эрибулина в более ранних ли-

ниях лечения (начиная со 2-й линии терапии мРМЖ, после антрациклинов и таксанов).

2. Клинический опыт из российской практики подтверждает данные об эффективности и безопасности эрибулина, ранее полученные в международных клинических исследованиях.

3. Монотерапия является одним из оптимальных режимов использования эрибулина при диссеминированном РМЖ. В определенных случаях является оправданным применение эрибулина в комбинации с другими препаратами. Данные, полученные в рамках клинических исследований, позволяют рассматривать комбинацию трастузумаба и эрибулина в качестве эффективной опции для лечения пациентов с HER2-положительным мРМЖ.

4. Одним из наиболее перспективных направлений изучения эрибулина является использование препарата в комбинации с иммунной терапией. Данный подход оправдан с точки зрения потенцирования иммунного ответа. Высокая эффективность комбинации эрибулина с пембролизумабом была продемонстрирована при терапии тройного негативного мРМЖ в рамках исследования 2-й фазы и, безусловно, требует дальнейшего изучения.

*Эрибулин показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания; предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Информация об авторах

Елена В. Артамонова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии, e-mail: artamonovae@mail.ru

Лариса В. Болотина, д.м.н., руководитель отделения химиотерапии, e-mail: lbolotina@yandex.ru

Вера А. Горбунова, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии

Ирина А. Демидова, к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией Московской клинической онкологической больницы № 62 Департамента Здравоохранения города Москвы

Николай В. Жуков, д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Людмила Г. Жукова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей

Людмила В. Манзюк, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии

Татьяна Ю. Семиглазова, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-100-104

For citation: Artamonova E.V., Bolotina L.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Zhukov N.V. et al. Resolution of the Advisory board “Prospects for the study and use of eribulin in advanced breast cancer”. Malignant Tumours 2017; 2: 100–104. (In Russ.)

Resolution of the Advisory board “Prospects for study and use of eribulin in advanced breast cancer”

E. V. Artamonova¹, L. V. Bolotina², V. A. Gorbunova¹, I. A. Demidova³, N. V. Zhukov^{4,5}, L. G. Zhukova¹, L. V. Manzuk¹, T. Y. Semiglazova^{6,7}

1. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
2. P. Herzen Moscow Oncology Research Institute of National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
3. Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, Russia
4. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia
5. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia
6. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia
7. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract: The article presents the results of the meeting of the Advisory board “Prospects for study and use of eribulin in advanced breast cancer”, held on May 16, 2017, to discuss new data on the eribulin mechanism of action, the Russian experience with eribulin in real clinical practice and obtain expert opinions on the perspectives of study of eribulin use for breast cancer.

Key words: iadvanced breast cancer, eribulin

Information about the authors

Elena V. Artamonova, PhD, the Leading researcher of the outpatient chemotherapy department, e-mail: artamonovae@mail.ru
Larisa V. Bolotina, PhD, the Head of the chemotherapy department, e-mail: lbolotina@yandex.ru
Vera A. Gorbunova, Professor, the Leading researcher of the chemotherapy department
Irina A. Demidova, PhD, the Head of the Molecular genetic laboratory
Nikolay V. Zhukov, PhD, the Head of the department of optimization of treatment for adults and children with cancer
Ludmila G. Zhukova, PhD, the Leading researcher of the chemotherapy and combined treatment of malignant tumors department
Ludmila V. Manzyuk, Professor, the Leading researcher of the outpatient chemotherapy department
Tatiana Yu. Semiglazova, Professor, the Head of the innovative methods of therapeutic oncology and rehabilitation department in N.N. Petrov FSBI SRI of Oncology of RMH, Professor of oncology department in SBEI HPE I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of RMH.

Литература • References

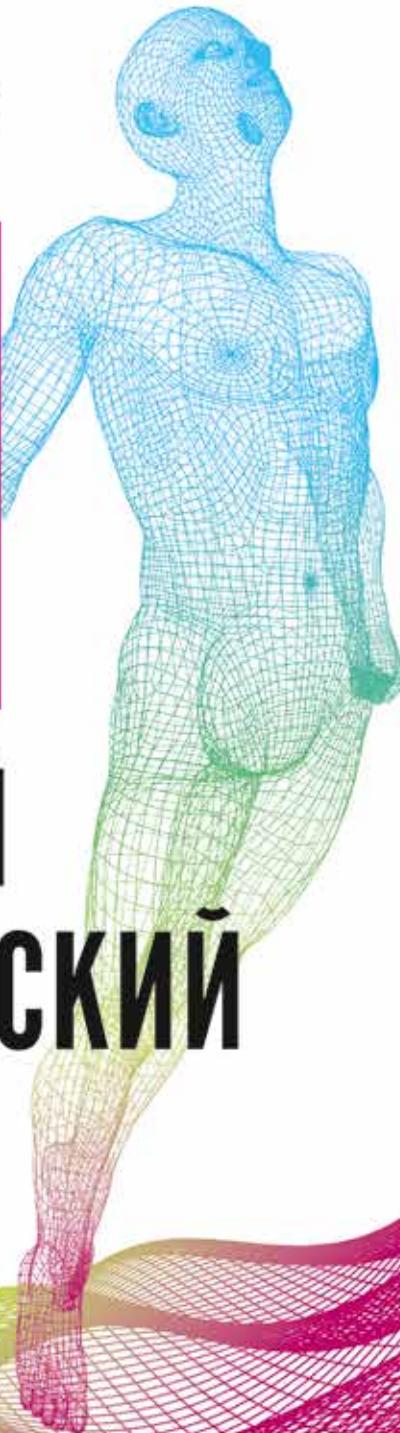
- Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017). [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Halaven® (RU LP-001782 ot 28.07.2012, s izmeneniyami ot 08.02.2017). (In Russ.)].
- Towle M. J., Salvato K. A., Wels B. F. et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, No. 2, pp. 496–505.
- Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models, *Cancer Sci.*, 2014, Vol. 105, No. 10, pp. 1334–1342.
- Ueda S., Saeki T., Takeuchi H. et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients a comparison to bevacizumab, *Br. J. Cancer*, 2016, Vol. 114, No. 11, pp. 1212–1218.
- Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial – mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states, *Br. J. Cancer*, 2014, Vol. 110, pp. 1497–505.
- Ozawa Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Suppression of Metastasis and Improvement of Drug Distribution by Eribulin Mesylate, EORTC-NCI-AACR, Barcelona, 2014, Vol. 5, p. 17.
- Goto V., Kashiwagi S., Asano Y. et al. Clinical verification of antitumor autoimmune response in eribulin chemotherapy for breast cancer, AACR, 2016 [Abstr. #5127].
- Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study, *Lancet* 2011, Vol. 377, No. 9769, pp. 914–923.
- Kaufman P. A., Cortes J., Awada A. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, No. 6, pp. 594–601.
- Pivot X., Marme F., Koenigsberg R., Guo M., Berrak E., Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy, *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, pp. 1525–1531.
- Twelves C. et al. Efficacy and safety of eribulin in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer: an open-label, phase 2 dose-confirmation study. Presented at SABCS 2014, Abstract #P3-13-04.
- Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J. et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer, *Clin. Breast Cancer*, 2014, Vol. 14, No. 6, pp. 405–412.
- Araki K. et al. Eribulin Should be a Candidate Strategy in Combination with Pertuzumab Plus Trastuzumab for Taxane Pretreated HER2-Positive Advance Breast Cancer, SABCS, 2016 [Abstr. P5-15-11].
- Hardy-Bessard A., Brocard F., Leheurteur M. et al. ESMERALDA: Phase II trial evaluating the combination of eribulin (E) + bevacizumab (BEV) as first line chemotherapy in patients with metastatic HER2-negative breast cancer (MBC): a GINECO group study, ESMO, 2016 [Abstr. #3730].
- Tolaney S., Savulsky C., Aktan G. Phase 1b/2 Study to Evaluate Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer, SABCS, 2016 [Abstr. P5-15-02].

14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ



МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
им. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



AOP
Ассоциация
Онкологов
России

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Уважаемые авторы!

Представляем Вашему вниманию требования, которым должны соответствовать направляемые нам материалы. Полностью правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала <http://www.malignanttumours.org>

Общие положения

1. Статьи должны отвечать тематике журнала «Злокачественные опухоли» и соответствовать принятым в журнале требованиям. Типы статей: оригинальная статья (фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы, лекция, клинический случай.
2. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».
3. Все научные статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование.
4. Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала.
5. Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материала для публикации.
6. Плата с аспирантов и соискателей за публикацию статей не взимается.
7. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.
8. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

Оформление статей

1. Статья печатается шрифтом Times New Roman, кегль 14, через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы.
2. Формат документа при отправке в редакцию.doc или.docx, единицы измерения даются в системе СИ, употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается.
3. Объем статей не должен превышать 12 стр., редакция оставляет за собой право сокращать статьи.
4. Статьи должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором.
5. На первой странице статьи пишут название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Следует указать места работы всех авторов статьи.
6. На первой странице также размещают резюме (объем 500–1000 знаков) и ключевые слова (не более 5).
7. Авторское резюме должно быть четко структурировано (цель исследования, материал и методы, результаты, заключение). Рубрики в резюме отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом. При написании резюме следует использовать приведенные ниже ключевые слова.
8. В разделе информации об авторах должны быть представлены данные о каждом из авторов: имя (полностью), отчество (сокращенно) и фамилия (полностью); ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор (полностью и сокращенный вариант); адрес электронной почты. Для связи с редакцией дополнительно указывают телефон отвечающего за это автора.
9. Название статьи, информация об авторах, аннотация и ключевые слова должны быть переведены на английский язык.
10. Основная часть статьи должна иметь следующие разделы: введение, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение (выводы).

Частные положения

1. Все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используется только аббревиатура; малоупотребляемые и узкоспецифические термины должны быть расшифрованы.
2. При описании лекарственных средств при первом их упоминании должна быть указана активная субстанция (международное непатентованное название – МНН) и фирма-производитель.
3. Иллюстрированный материал прилагается по тексту и отдельным файлом. В статье может содержаться не более 5 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье.
4. Фотографии, рисунки, схемы, диаграммы в виде изображений (черно-белых или цветных) представляются только в электронном виде в форматах: TIFF, JPG, PDF с разрешением не менее 300 dpi.
5. Местоположение иллюстрации указывается в тексте статьи путем ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания.
6. Таблицы должны иметь номер и название; единицы измерения каждого показателя указываются в системе СИ.
7. Рисунки, диаграммы, графики должны быть легко читаемыми, иметь подписи всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.
8. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором в строгом соответствии с пристатейным списком литературы.
9. Список литературы составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиографии) с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).
10. В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, а не по алфавиту). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.
11. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

Соблюдение этических норм и регулирование спорных ситуаций

1. Статья должна иметь официальное направление (сопроводительное письмо) в адрес главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью.
2. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Информация об этом в сопроводительном письме в обязательном порядке заверяться подписью автора. Ставя свою подпись, автор тем самым передает редакции право на издание статьи.
3. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами.
4. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) согласно рекомендации Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICJME).
5. Авторам рекомендуется предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID или других системах идентификации.

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

(наименование издания)
опухоли»

Количество комплектов

На 20__ год по месяцам

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

Куда []

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

Линия отреза

[]	[]	[]
П В	место	литер

доставочная
КАРТОЧКА

7	1	1	5	9
---	---	---	---	---

(индекс издания)

На газету
журнал

«Злокачественные опухоли»

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

[]	[]	[]	[]	[]
-----	-----	-----	-----	-----

Город

[]	[]
-----	-----

село

[]	[]
-----	-----

область

[]	[]
-----	-----

Район

[]	[]
-----	-----

код улицы

[]	[]
-----	-----

улица

[]	[]
-----	-----

дом

[]	[]
-----	-----

корпус

[]	[]
-----	-----

квартира

Фамилия И.О.